

## ХИРУРГИЯ SURGERY

### ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ, ОСЛОЖНЁННЫЙ ТОКСИЧЕСКИМ МЕГАКОЛОНОМ, У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Морилов Д.Д.<sup>1,2,3</sup>,  
Карташова В.В.<sup>2</sup>,  
Шелехов А.В.<sup>3</sup>,  
Николаева Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Россия)

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Морилов Дмитрий Дмитриевич,  
e-mail: mdd71@mail.ru

#### РЕЗЮМЕ

*В последние годы в литературе появляется информация о росте заболеваемости Clostridioides difficile-ассоциированной инфекции (CDI, Clostridioides difficile infection). Известно, что наиболее часто C. difficile, вызывающая псевдомембранозный колит (ПМК), поражает ослабленных пациентов, долго получающих лечение основной патологии. Именно поэтому ПМК наиболее часто встречается у пациентов онкологического профиля, получающих длительное и агрессивное противоопухолевое лечение, нередко сопровождающееся применением нескольких курсов антибиотиков. Следствием нерационального применения антибиотиков, некорректной терапии ПМК может быть формирование токсического мегаколона, перфорации кишечника, сепсиса, что в свою очередь чревато летальным исходом. Именно такое положение вещей вызвало наш интерес к изучению данной темы.*

*Неуклонный рост заболеваемости инфекцией Clostridioides difficile повсеместно делает особенно актуальным изучение проблемы CDI в мировом сообществе применительно к больным онкологического профиля, так как именно у них наиболее часто имеется широкий спектр факторов риска развития клостридиальной инфекции.*

*В статье представлен обзор отечественных и зарубежных источников описывающих данную патологию. Освещаются эпидемиология, патогенез, клиническая картина и современное представление о лечении CDI. По окончании обзора нами представлен случай успешного лечения псевдомембранозного колита после закрытия стомы, осложнившегося развитием токсического мегаколона. В рамках комплексного лечения данной патологии была выполнена операция колпроктэктомии. Пациент получал респираторную, почечно-заместительную, гепатопротективную, антибиотико- и противогрибковую терапию и другое лечение.*

**Ключевые слова:** псевдомембранозный колит, колоректальный рак, токсический мегаколон, колэктомия, C. difficile

Статья поступила: 25.08.2022

Статья принята: 18.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

**Для цитирования:** Морилов Д.Д., Карташова В.В., Шелехов А.В., Николаева Н.А. Псевдомембранозный колит, осложнённый токсическим мегаколоном, у пациентов онкологического профиля. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 234-247. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.25

## PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS COMPLICATED BY TOXIC MEGACOLON IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Morikov D.D.<sup>1,2,3</sup>,  
Kartashova V.V.<sup>2</sup>,  
Shelekhov A.V.<sup>3</sup>,  
Nikolaeva N.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Cancer Center (Frunze str. 32, Irkutsk 664035, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Dmitry D. Morikov**,  
e-mail: mdd71@mail.ru

### ABSTRACT

*In recent years, information on the increase in the incidence of infection associated with Clostridioides difficile (CDI) has appeared in the literature. It is known that C. difficile which causes pseudomembranous colitis (PMC) most often affects debilitated patients who receive treatment for the main pathology for a long time. That is why PMC is most common in cancer patients receiving long-term and aggressive anticancer treatment, which is often accompanied by the use of several courses of antibiotics. The result of the irrational use of antibiotics, incorrect PMC therapy may be the formation of toxic megacolon, intestinal perforation, sepsis, which in turn is fraught with a fatal outcome. It is this state of affairs that aroused our interest in the study of this topic.*

*The steady increase in the incidence of Clostridioides difficile infection makes it particularly relevant to study CDI problem in relation to cancer patients, since they most often have a wide range of risk factors for developing clostridial infection.*

*The article presents an overview of domestic and foreign sources describing this pathology, discusses epidemiology, pathogenesis, clinical picture and current understanding of the CDI treatment. At the end of the review, we present a case of successful treatment of pseudomembranous colitis after stoma closure, which was complicated by the development of toxic megacolon. Colproctectomy was performed as part of the complex treatment of this pathology. The patient received respiratory, renal replacement, hepatoprotective, antibiotic and antifungal therapy and other treatments.*

**Key words:** pseudomembranous colitis, colorectal cancer, toxic megacolon, colectomy, C. difficile

Received: 25.08.2022  
Accepted: 18.08.2023  
Published: 28.09.2023

**For citation:** Morikov D.D., Kartashova V.V., Shelekhov A.V., Nikolaeva N.A. Pseudomembranous colitis complicated by toxic megacolon in oncological patients. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 234-247. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.25

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<i>C. difficile</i>	– <i>Clostridioides difficile</i>
CDI	– <i>Clostridioides difficile</i> -ассоциированная инфекция ( <i>Clostridioides difficile</i> infection)
TcdA	– <i>Clostridium difficile</i> toxin A
TcdB	– <i>Clostridium difficile</i> toxin B
ГБУЗ ООД г. Иркутска	– ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска
ГДГ	– глутаматдегидрогеназа
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
ПМК	– псевдомембранозный колит
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**ВВЕДЕНИЕ**

*Clostridioides difficile*-ассоциированная инфекция (CDI, *Clostridioides difficile* infection) в настоящее время является ведущей выявляемой причиной внутрибольничной диареи, связанной с антибактериальной терапией [1]. Токсин В *C. difficile* был выделен из стула более чем в 95 % случаев псевдомембранозного колита (ПМК) и в 15–25 % случаев диареи, связанной с приёмом антибиотиков [2]. После первого эпизода клостридиального колита риск рецидива может носить экспоненциальный характер [3, 4]. Несмотря на современные возможности лечения инфекции *C. difficile*, отмечается рост заболеваемости и смертности при ПМК [5]. Летальность от ПМК на фоне *C. difficile* колеблется от 6 % до 30 % [6]. Как показывают наблюдения К. Неemann и соавт. [7], у пациентов со злокачественными новообразованиями заболеваемость ПМК составляет 7 %, причём примерно у 8 %

из этих инфицированных людей развивается тяжёлая форма заболевания. Фульминантный *C. difficile* приводит к токсическому мегаколону, имеет уровень летальности почти 50 %, а в некоторых случаях обнаруживается, что он не поддаётся медикаментозному лечению такими препаратами, как метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин [8]. По данным R.L. Harries и соавт., основанным на анализе 13 728 хирургических пособий, ПМК является потенциально опасным для жизни осложнением операции по закрытию илеостомы. Частота такого осложнения может достигать 4 % [9]. В данной статье мы хотели бы рассмотреть клиническое наблюдение, демонстрирующее успешное лечение ПМК, развившегося после закрытия стомы и осложнившегося развитием токсического мегаколона, что делает интересным приведённое наблюдение. По данным отделения колопроктологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска (ГБУЗ ООД г. Иркутска) (заведующий отделением – к.м.н. Медведников А.А.), за 2020–2022 гг. частота развития ПМК при закрытии различных видов стом составила 3,2 %, при выполнении резекции сигмовидной кишки – 3,3 %, при выполнении операции гемиколэктомии справа – 2,5 %.

*Clostridioides difficile* – это токсинпродуцирующий спорообразующий грамположительный облигатный анаэроб, встречающийся повсеместно в природе, чаще всего в почве. Первоначально возбудитель был назван *Bacillus difficilis* из-за его морфологии и трудности культивирования [10]. Споры защищают микроорганизм от повреждающего воздействия температуры, кислорода, химических и дезинфицирующих веществ, радиации, что играет важную роль в распространении CDI.

Данная бактерия была впервые описана I.C. Hall и E. O’Toole в 1935 г. как часть нормальной микрофлоры новорождённых [11]. В 1970 г. J.G. Bartlett и соавт. определили ведущую роль токсина А, выделяемого *C. difficile*, в патогенезе клиндамицин-ассоциированного энтероколита у сирийских хомяков [12]; позже этот токсин был вы-

**ТАБЛИЦА 1**  
**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА**

**TABLE 1**  
**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS**

Факторы, влияющие на нормальную микрофлору кишечника	Контакт пациентов с <i>C. difficile</i>	Факторы со стороны пациента
<ul style="list-style-type: none"> <li>• антибиотикотерапия – особенно цефалоспорины 2-го и 3-го поколения, клиндамицин, фторхинолоны, даже ванкомицин;</li> <li>• антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы и H2-блокаторами – способствует изменению биоценоза желудочно-кишечного тракта;</li> <li>• применение лоперамида – усугубляет течение ПМК.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• длительное пребывание в медицинском учреждении, включая больницы и дома престарелых, длительный контакт в палате с инфицированным пациентом;</li> <li>• длительное использование назогастральных зондов и клизм.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• пожилой возраст – старше 60–65 лет;</li> <li>• нутритивный статус – истощение, низкий исходный уровень альбумина;</li> <li>• иммунодефицитные состояния, иммуносупрессия (глюкокортикоидная терапия, цитостатики, моноклональные антитела);</li> <li>• абдоминальная хирургия, трансплантация органов;</li> <li>• тяжёлая сопутствующая патология – ХБП, сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания кишечника, ХОБЛ, злокачественные новообразования.</li> </ul>

**Примечание.** ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких.

делен из образцов стула пациентов с диареей. К 1978 г. *C. difficile* была чётко идентифицирована как болезнетворный агент ПМК [13].

*C. difficile* обитает в кишечнике человека и в окружающей среде в виде спор. Источниками инфекции являются больные люди и бессимптомные бактерионосители. Согласно наблюдениям E.J. Kuipers и С.М. Surawicz (2008), оказалось, что носителями микроорганизма являлись до 57 % пожилых людей в домах престарелых, 84 % новорождённых, 15 % здоровых взрослых [14]. Носительство *C. difficile* достигает 16–35 % у стационарных пациентов, причём процентное соотношение пропорционально продолжительности пребывания в стационаре и увеличивается при воздействии антибиотиков [15]. Основными путями передачи клостридиальной инфекции являются фекально-оральный от человека к человеку, посредством загрязнения окружающей среды, через предметы обихода и руки медицинских работников. Факторы риска развития псевдомембранозного колита представлены в таблице 1.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез CDI сложен и даже в настоящее время ещё недостаточно изучен. Известно, что клиническую картину заболевания обуславливают только токсигенные штаммы *C. difficile* [16]. Однако псевдомембранозный колит формируется не во всех случаях. Причиной этому являются как защитные качества микробиоты кишечника, так и ответ иммунной системы. При развитии дисбаланса микроорганизмов и нарушении целостности слизистой оболочки толстой кишки *C. difficile* колонизирует кишечник, пролиферирует в нем, образуя вегетативные токсин-продуцирующие формы. Их синтез кодируется соответствующими генами, и данный аспект лежит в основе молекулярно-биологических методов диагностики CDI [17].

*C. difficile* вызывает множественные изменения в стенке толстой кишки: тотальную нейтрофильную инфильтрацию; расстройства кровообращения в виде расширения, полнокровия сосудов и отёка подслизистой основы; обтурирующие тромбы без признаков организации в сосудах подслизистого слоя, в том числе поверхностное повреждение слизистой оболочки с формированием «псевдомембран» – экссудативных бляшек. В отсутствие эффективной специфической терапии, направленной против *C. difficile*, инфекция продолжает далее прогрессировать и способствовать формированию обширных воспалительных изменений [18]. Принято считать, что сочетание хронических заболеваний и антибиотикотерапии у госпитальных пациентов влияет на нормальную микробиоту толстой кишки, увеличивает восприимчивость к колонизации и выработке токсинов *C. difficile*, что повышает риск ПМК от 2 до 16 раз [19].

*C. difficile* может выделять такие токсины, как А (TcdA), В (TcdB) и бинарный АВ, которые вносят свой вклад в развитие ПМК:

- токсин А (энтеротоксин) – нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, стимулирует

гуанилатциклазу, повышает секрецию жидкости в просвет кишечника и способствует развитию диареи, продуцируется в 3–4 раза чаще, чем токсин В;

- токсин В (цитотоксин) – сильнее токсина А в тысячи раз, обладает выраженным цитопатогенным действием путём ингибирования процессов синтеза белка в энтеро- и колоноцитах, определяет тяжесть инфекции и клиническую картину ПМК [20];

- бинарный токсин риботи́па NAP1/BI/027 (госпитальная инфекция в Квебеке и клиниках США с 2003 г.) – формирует на оболочке кишечной клетки комплекс, состоящий из ADP-рибозил-трансферазы и рецептора, проникающий в дальнейшем в энтероцит путём рецептор-опосредованного эндоцитоза и эндосомального обмена и способствующий нарушению функционирования клетки посредством ADP-рибозилирования глобулярного актина, что приводит к дезорганизации цитоскелета и последующей гибели клетки [12, 13]. Также данный токсин усиливает адгезию и способность к колонизации *C. difficile*, индуцируя синтез микротрубочек в основании клеточных выступов, что способствует более лёгкому прикреплению к колоноцитам [14, 15, 21].

Появление бинарного токсина связано с мутацией в гене регуляторе-репрессоре продукции токсинов *C. difficile*, что ведёт к повышенной выработке токсинов А и В. Токсины А и В в этом случае вырабатываются соответственно в 16 и 23 раза больше. М.С. McEllistrem и соавт. показывают тенденцию к более тяжёлому течению заболевания у пациентов, в кале которых определяется бинарный токсин [21].

Глутаматдегидрогеназа – это фермент, превращающий глутамат в α-кетоглутарат, продуцируется *C. difficile* в относительно больших количествах по сравнению с токсинами А и В [22]. Хотя тесты на глутаматдегидрогеназу (ГДГ) чувствительны, они не так специфичны для ПМК, потому что этот фермент продуцируется как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами микроорганизма.

Иммунный статус пациента является важным определяющим фактором развития заболевания. Как показывают наблюдения J.K. Shim и соавт., бактерионосители без клинических проявлений имеют более высокие концентрации сывороточных антител к токсину А, чем симптоматические пациенты, и менее склонны к появлению ПМК [23]. Для пациентов, у которых развивается ПМК, характерно то, что более высокий уровень антител к токсину связан с меньшей продолжительностью заболевания и сниженным риском рецидива [24].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина ПМК варьирует от бессимптомной колонизации до фульминантного токсического мегаколона, требующего оперативного вмешательства.

В 2013 г. была опубликована классификация ПМК по тяжести заболевания, предложенная Американской ассоциацией гастроэнтерологов (AGA, American Gastroenterological Association) [25]. Классификация представлена в таблице 2.

**ТАБЛИЦА 2**  
**КЛАССИФИКАЦИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА**  
**ПО ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**TABLE 2**  
**CLASSIFICATION OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS**  
**BY THE GRAVITY OF THE DISEASE**

Лёгкое течение	Течение средней тяжести	Тяжёлое течение	Тяжёлое осложнённое течение
<ul style="list-style-type: none"> <li>• диарея*</li> <li>• незначительная боль в животе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• диарея</li> <li>• повышение температуры тела до фебрильных значений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• диарея</li> <li>• боли в животе спастического характера</li> <li>• лихорадка до гектических значений</li> <li>• гипоальбуминемия &lt; 30 г/л, лейкоцитоз (свыше <math>15 \times 10^9</math> лейкоцитов в периферической крови)</li> <li>• болезненность при пальпации живота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• водянистая диарея с кровью</li> </ul> <p>Плюс один из симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гипотензия с применением вазопрессоров или без них</li> <li>• лихорадка <math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math></li> <li>• признаки кишечной непроходимости (острая тошнота, рвота, внезапное прекращение диареи, вздутие живота или рентгенологические признаки нарушения пассажа по ЖКТ), полиорганной недостаточности</li> <li>• изменения психического статуса</li> <li>• лейкоциты <math>\geq 35 \times 10^9</math> или <math>&lt; 2 \times 10^9</math> клеток в периферической крови, уровень лактата в сыворотке крови <math>&gt; 2,2</math> ммоль/л</li> </ul>

**Примечание.** \* – согласно определению Всемирной организации здравоохранения, это жидкий стул, соответствующий 5–7-м типам Бристольской шкалы кала, случаемся 3 и более раз в день; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

При несвоевременной диагностике и отсутствии лечения заболевание прогрессирует, что может приводить к осложнениям. Редкое, но грозное осложнение болезни – токсический мегаколон – определяется как сегментарное или полное растяжение толстой кишки более 6 см при наличии признаков колита и системной интоксикации. Синдром токсического мегаколona встречается в 0,4–3 % случаев, с сопутствующей летальностью от 38 до 80 % [26, 27]. Развитие токсического мегаколona в сочетании с шоком, сепсисом, перфорацией кишечника характеризуется как тяжёлая форма течения клостридиальной инфекции. Впервые токсическая дилатация толстой кишки как осложнение ПМК был описан С.Н. Brown и соавт. более сорока лет назад [28]. По некоторым данным [29], применение антиперистальтических препаратов, например, лоперамида, у пациентов с ПМК связано с развитием токсического мегаколona, вероятно, потому что перечисленные медикаменты задерживают выделение токсина.

ПМК рецидивирует после лечения в 3,7 до 64,0 % случаев [30]. О рецидивирующей форме заболевания говорят в случае, когда клиническая картина возникает менее чем через 8 недель после окончания терапии. К факторам риска рецидива инфекции относятся: повторное назначение одного или нескольких антибиотиков; возраст старше 65 лет; тяжесть основного заболевания; низкая концентрация альбумина; пребывание в отделении интенсивной терапии или вообще в стационаре более двух недель [31, 32]. Частота рецидивов ПМК особенно высока в популяции онкологических больных, как показано М.С. Chung и соавт. [33] (20,4 % против 9,5 % соответственно;  $p = 0,005$ ), причём рак является независимым фактором риска реци-

дива. Описаны случаи возникновения ПМК у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, на фоне проведения послеоперационной химиолучевой терапии без применения антибиотиков в анамнезе [34, 35].

Как показывают исследования, летальность, непосредственно связанная с ПМК, у онкологических больных была выше, чем у больных раком без ПМК (9,3 % против 7,4 % соответственно;  $p < 0,0001$ ). ПМК также ассоциируется с более длительным пребыванием в стационаре у онкологических больных, чем у неинфицированных лиц (9 дней против 4 дней соответственно;  $p < 0,0001$ ) [36].

## ДИАГНОСТИКА

Быстрая и точная диагностика ПМК необходима не только для индивидуального ведения пациентов, но и для профилактики внутрибольничной передачи инфекции. Согласно рекомендациям Европейского сообщества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) от 2009 г, все пациенты с диареей, госпитализированные в любой стационар, должны быть протестированы на *C. difficile* независимо от возраста, предшествующего применения антибиотиков, сопутствующей патологии и её лечения [16]. Диагноз ПМК ставится на основании клинической картины и лабораторных данных, представленных в таблице 2, но основополагающим является обнаружение токсина А и/или В в кале.

В настоящее время доступны различные лабораторные тесты для обнаружения *C. difficile*:



- обнаружение продуктов *C. difficile* (ГДГ, токсины А и/или В) – методы иммунохроматографического, иммуноферментного, иммунохемилюминесцентного анализов, полимеразной цепной реакции (ПЦР);

- анализ цитотоксичности клеточных культур и культуральные методы выделения токсин-продуцирующих штаммов *C. difficile* – эталонные стандартные методы диагностики ПМК;

- молекулярно-генетические тесты – ПЦР, риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле, мультилокусный анализ и определение мультилокусной последовательности.

Материалом для диагностики клостридиальной инфекции служат образцы свежих просветных испражнений у пациентов с диареей в количестве примерно 10–15 мл. Также можно исследовать мазки или ткань слизистой оболочки толстой кишки, полученные при колоноскопии или во время операции.

При фиброколоноскопии определяются диффузная гиперемия и отёчность слизистой оболочки толстой кишки, характерные фибриновые бляшки желтовато-белого цвета диаметром до 20 мм и более, псевдомембраны – слившиеся бляшки – чаще в левой половине толстой кишки (рис. 1, 2). Стоит учитывать, что выполнение фиброколоноскопии при патологическом изменении кишечника может привести к перфорации толстой кишки.



**РИС. 1.**

Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита (фото из Dicom-архива ГБУЗ ООД г. Иркутска): складки сглажены; диффузная гиперемия слизистой оболочки с утолщением стенки кишки; сосудистый рисунок смазан; имеются характерные фибриновые бляшки белесовато-желтоватого цвета диаметром от 2 до 5 мм

**FIG. 1.**

Endoscopic picture of pseudomembranous colitis (photo from the Dicom archive of Irkutsk Regional Cancer Center): the folds are smoothed; diffuse hyperemia of the mucosa with thickening of the intestinal wall; vascular pattern is blurred; characteristic whitish yellowish fibrinous plaques 2–5 mm in diameter



**РИС. 2.**

Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита (фото из Dicom-архива ГБУЗ ООД г. Иркутска): слизистая оболочка кишки отёчная, рыхлая, гиперемирована, капиллярный рисунок смазан; наблюдается множество желтовато-белых бляшек диаметром 3–5 мм, которые плотно фиксированы к слизистой оболочке

**FIG. 2.**

Endoscopic picture of pseudomembranous colitis (photo from the Dicom archive of Irkutsk Regional Cancer Center): intestinal mucosa is edematous, loose, hyperemic, capillary pattern is blurred; many yellowish white plaques 3–5 mm in diameter, which are tightly fixed to the mucous membrane

При ультразвуковом исследовании отмечается усиленная перистальтика тонкой и утолщение стенки толстой кишки.

Рентгенологические методы исследования, применяемые для диагностики CDI:

1. Обзорная рентгенография органов брюшной полости: выявляется отёчная толстая кишка с участками утолщения кишечной стенки, нарушения гаустрации. У 30–35% пациентов определяются рентгенологические признаки тонко- и толстокишечной непроходимости.

2. Ирригография: выявляются округлые «дефекты наполнения» – псевдомембраны.

3. Компьютерная томография брюшной полости может быть информативной для подтверждения диагноза ПМК. Типичными признаками являются [37] утолщение кишечной стенки, сужение просвета кишки, выпот в брюшной полости, «признак аккордеона» (чередующиеся отёчные гаустральные складки, разделённые поперечными слизистыми гребнями, заполненными оральным контрастным материалом, имитирующим внешний вид аккордеона), «таргетный признак» (чередование трёх концентрических колец – высокого, низкого и высокого). Также компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза может быть использована в качестве дополнения для определения тяжести заболевания, выявления токсического мега-

колона, кишечной непроходимости или перфорации стенки кишки.

## ЛЕЧЕНИЕ

Схема лечения ПМК, согласно Клиническим рекомендациям Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием помощи и Общероссийской некоммерческой организации «Ассоциация проктологов России» (2017), представлена в таблице 3.

Бессимптомные носители *C. difficile* имеют относительно низкий риск развития ПМК [23], лечение не рекомендуется.

Антибиотикотерапия является краеугольным камнем в лечении псевдомембранозного колита. R. Morales Chamorro и соавт. подчёркивают важность раннего распознавания ПМК у пациентов, получающих химиотерапию, и начала антибактериальной терапии сразу же после постановки диагноза [38]. Некоторые исследования [39] показывают, что у 15–23 % пациентов с ПМК имело место спонтанное исчезновение симптомов в течение 48–72 ч после прекращения приёма антибиотика, а также продолжение приёма системных антибиотиков было связано с рефрактерностью к лечению ПМК. Однако на практике отменить антибиотикотерапию на фоне инфекционного процесса практически невозможно.

Наиболее часто используемыми антибиотиками при ПМК являются метронидазол и ванкомицин, в том числе и у онкологических больных. Данные препараты применяются либо в качестве монотерапии, либо в комбинации, в зависимости от тяжести ПМК, преморбидного фона, рефрактерности заболевания и появления рецидива [40]. Обычная доза метронидазола составляет 500 мг 3 раза в день в течение 10–14 дней. Метронидазол обладает такой же эффективностью, как и ванкомицин, для лечения лёгких и умеренных форм ПМК.

При ретроспективном анализе, проведённом S.R. Parmar и соавт. [41] у пациентов с гематологически злокачественными новообразованиями, включая тех,

кто перенёс трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от полученного лечения: только метронидазол; только ванкомицин; комбинированная терапия. Частота ответа составила 53,7 %, 50 %, 38,5 % при монотерапии метронидазолом, монотерапии ванкомицином и комбинированной терапии соответственно ( $p = 0,55$ ). K. Tsuchida и соавт. [42] сообщают о случае, произошедшем с 74-летним больным раком сигмовидной кишки, который получал цефепим для лечения фебрильной нейтропении, у которого впоследствии развился псевдомембранозный колит. На фоне проведения ванкомициновых клизм симптомы ПМК регрессировали.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) ванкомицина, необходимая для ингибирования 90 % штаммов (МИК<sub>90</sub>), составляет 0,75–2,0 мкг/мл. Ванкомицин используется в пероральной форме в диапазоне от 125 до 500 мг 4 раза в день. *In vitro* МИК<sub>90</sub> метронидазола для *C. difficile* колеблется от 0,20 до 2,0 мкг/мл (медиана – 1 мкг/мл). После приёма здоровыми добровольцами метронидазол полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта и не обнаруживается в кале. Однако концентрация этого препарата в кале значительно выше, если стул водянистый или неоформленный, чем если он твёрдый. Это происходит в результате увеличения времени прохождения препарата через пищеварительную трубку, приводящего к неполному всасыванию или выделению препарата через воспалённую слизистую оболочку толстой кишки [43]. Внутривенное введение метронидазола должно достигать просветной поверхности толстой кишки в терапевтических концентрациях, что зависит от билиарной секреции препарата в тонкую кишку [43].

Пероральный ванкомицин не может достичь участков толстой кишки, которые не являются непрерывными сегментами ЖКТ, например, при восходящей илеостомии, обструктивной резекции толстой кишки (операция Гартмана) или колостомии. Если ПМК выявляется в отключённом сегменте толстой кишки, рекомендуется введение ванкомицина клизмой, что даёт гарантию достижения препаратом поражённой области [44]. Применяются клизмы с ванкомицином – по 500 мг в 100–500 мл

ТАБЛИЦА 3  
СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА

TABLE 3  
TREATMENT SCHEME FOR PSEUDOMEMBRANOSIC COLITIS

Лёгкое и среднетяжёлое течение	Тяжёлое течение	Тяжёлое осложнённое течение
<ul style="list-style-type: none"> <li>• метронидазол в дозе 500 мг внутрь 3 раза в день в течение 10 дней;</li> <li>• при отсутствии клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день <i>per os</i> в течение 10 дней.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ванкомицин в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно;</li> <li>• при невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм 4 раза в день;</li> <li>• симптоматическая терапия</li> </ul>

0,9%-го натрия хлорида каждые 6 ч; объём раствора зависит от длины обрабатываемого сегмента. Продолжительность ректального введения ванкомицина определяется клиническим течением ПМК.

Тигециклин является глицилциклиновым производным тетрациклина и обладает бактериостатическими свойствами за счёт ингибирования трансляции белка у бактерий. Проявляет широкую антимикробную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных организмов, в том числе *C. difficile*. За счёт своих свойств способен преодолевать основные механизмы резистентности микроорганизмов к тетрациклинам.

Рифаксимин является полусинтетическим производным рифампицина и характеризуется широким спектром антимикробных свойств. Препарат обладает бактерицидным действием, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактерий. Рифаксимин активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий, анаэробов и аэробов и обладает активностью *in vitro* против *C. difficile* [45].

Трансплантация фекальной микробиоты означает, что кал здорового человека прививается больному, используется в крайних случаях при неэффективности других методов лечения [46]. Фекальная трансплантация показала свою эффективность у онкологических больных с рецидивирующим ПМК. Наблюдения описывают клинические случаи, когда двум пациентам-реципиентам после ТГСК была проведена трансплантация фекальной микробиоты после неудачной стандартной антибактериальной терапии. Первый пациент перенёс две трансплантации кала в течение 6 месяцев, а второй пациент был излечен от симптомов в течение 48 часов после одной трансплантации [47, 48].

В последние годы на рынке появилось несколько новых специфических терапевтических средств против *C. difficile*. Фидаксомицин является антибиотиком из группы макролидов, обладающим бактерицидным действием и ингибирующим синтез РНК бактерий. Препарат отличается небольшой или вообще отсутствующей системной абсорбцией после перорального приёма и узким спектром активности в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, включая *C. difficile*, с 2011 г. был одобрен для лечения ПМК в США. Дозировка фидаксомицина составляет 200 мг 2 раза/сут. в течение 10 дней. По своей эффективности в исследованиях *in vitro* фидаксомицин был более активен, чем ванкомицин при ПМК [49]. Человеческое моноклональное антитело – безлотоксумаб – одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) в 2016 г. Безлотоксумаб связывается с двумя очень похожими сайтами в домене TcdB CROPs, тем самым блокируя связывание токсина с углеводными рецепторами. Взаимодействие между антителом и TcdB предотвращает интоксикацию. Учитывая специфичность этих антител, неудивительно, что они оказывают минимальное неблагоприятное воздействие на микробиоту. Безлотоксумаб – это успешная история терапии моноклональными антителами, но этот подход не лишён ограничений, что не в последнюю

очередь связано с трудностями производства и, как следствие, с высокой стоимостью [50, 51].

Перспективными остаются разработка и клинические испытания вакцин, направленных против *C. difficile*. Об этом говорят большое количество зарегистрированных клинических исследований на сайте ClinicalTrials.gov: это и завершённые на настоящий день NCT01887912, NCT02316470, NCT02561195, NCT040026009, и те исследования, которые ещё проводятся – NCT05805826. Изучаемые препараты основаны на действии детоксицированных рекомбинантных формах токсинов *C. difficile* и поступают в организм парентерально. Вероятно, вакцинация может стать эффективным методом профилактики у отдельных групп лиц высокого риска.

Симптоматическое лечение ПМК предусматривает восстановление водно-электролитного баланса сбалансированными кристаллоидными растворами, медикаментозную профилактику венозных тромбозов (эти пациенты находятся в группе повышенного риска), коррекцию белково-энергетической недостаточности, дезинтоксикационную терапию, коррекцию анемии.

При выявлении токсического мегаколона у пациента с ПМК и отсутствии признаков улучшения состояния на фоне консервативной терапии показано оперативное вмешательство. Ряд публикаций [52–55], исследующих уровень послеоперационной летальности при токсическом мегаколоне на фоне ПМК, подтверждают, что операция показана в тяжёлых случаях и что субтотальная колэктомия является операцией выбора. P.A. Lipsett и соавт. [52] изучили истории болезни 13 пациентов в одном учреждении, которые были прооперированы по поводу ПМК, что составляло всего 0,39 % от общего числа пациентов с ПМК, наблюдавшихся в этой больнице в течение 6-летнего периода времени. Общая летальность в этом исследовании составила 38 %: 100 % пациентов, перенёсших резекцию толстой кишки, умерли, тогда как в группе субтотальной колэктомии летальность составила всего 14 %. Аналогичным образом K. Koss и соавт. [53] исследовали истории болезни 14 пациентов, перенёсших операцию по поводу ПМК, и обнаружили, что общий уровень летальности составил 35 %, при этом 11 % в группе субтотальной колэктомии и 80 % в группе резекции толстой кишки. Пациенты, у которых был диагностирован *C. difficile*-ассоциированный колит до операции, продемонстрировали статистически значимое преимущество в выживаемости (85,7 % против 33,3 %) [53]. Одно исследование продемонстрировало тенденцию к снижению летальности у пациентов с осложнённым течением ПМК, перенёсших колэктомию, по сравнению с теми, кому операция не выполнялась [56]. Послеоперационная летальность была выше после тотальной колэктомии среди пациентов с предоперационной острой почечной недостаточностью, потребностью в вазопрессорах и дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [57]. Стоит отметить, что в последние годы с учётом развития хирургической тактики и периоперационного ведения пациентов летальность при левосторонней (правосторонней) гемиколэктомии снизилась и сравнялась



с таковой при проведении колпроктэктомии (по 30,1 %;  $p > 0,99$ ) [58, 59]. Несмотря на это обновлённые рекомендации Всемирного общества неотложной хирургии (WSES, World Society of Emergency Surgery) в 2019 г. сохранили колпроктэктомию в качестве основного выбора хирургического вмешательства [57, 60].

К негативным прогностическим факторам риска смерти у пациентов, перенёвших колэктомию, относят развитие шока, определяемого потребностью в вазопрессорах, повышение уровня лактата ( $\geq 5$  ммоль/л), изменение психического статуса, полиорганную недостаточность, а также необходимость в вентилиации лёгких [61]. Это указывает на то, что раннее оперативное лечение до развития шока и полиорганной дисфункции приводит к улучшению выживаемости. В настоящее время не существует чётких критериев, определяющих порог для оперативного вмешательства. Однако чем больше у пациента негативных прогностических факторов, тем раньше следует рассмотреть вопрос о хирургической консультации и оперативном лечении.

## ПРОФИЛАКТИКА

Существующая первичная и вторичная профилактика *C. difficile* многогранна и включает в себя различные мероприятия. Первичная профилактика – это комплекс мер, направленных на предупреждение влияния факторов риска на организм: вакцинация; оптимальный режим труда и отдыха; качественное питание; физическая активность; охрана окружающей среды и т. д. К вторичной профилактике относят перечень мероприятий, направленных на устранение факторов риска, которые в условиях воздействия стресса, снижения иммунитета, чрезмерных нагрузок на организм могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики считается диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, а также рационального последовательного оздоровления [62].

Пациентов с подозрением на наличие клостридиальной инфекции следует помещать в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтверждённой CDI.

А.В. Zafar и соавт. [63] показали, что строгое применение периодических образовательных мероприятий, дезинфекция окружающей среды и строгое мытьё рук были связаны со снижением выявленных случаев ПМК со 155 до 67 в год в медицинских учреждениях.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациента Л. в марте 2013 г. был диагностирован рак сигмовидной кишки рT2aN0M0G2 2-й стадии 2-й клинической группы, подтверждённый гистологически (умеренно дифференцированная аденокарцинома). Из сопутствующих заболеваний следует отметить наличие ише-

мической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности 1-й стадии, экзогенно-конституционального ожирения 1-й степени, церебрального атеросклероза.

25.03.2013 пациент поступил в ГБУЗ ООД г. Иркутска для проведения хирургического лечения онкологического процесса. 01.04.2013 выполнены левосторонняя гемиколэктомия, передняя резекция прямой кишки. В послеоперационном периоде получал внутривенно цефтазидим 1 г 3 раза/сут. 04.04.2013 у пациента была выявлена несостоятельность колоректального анастомоза; выполнены релапаротомия, резекция колоректального анастомоза, концевая транзверзостомия в левой мезогастральной области. После повторной операции цефтазидим отменён, назначен меропенем внутривенно по 1 г 3 раза/сут. продлённой инфузией в течение 7 суток. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, в последующие полгода не получал адъювантное химиолучевое лечение.

18.10.2013 пациент поступил на стационарное лечение в колопроктологическое отделение ГБУЗ ООД г. Иркутска с целью восстановления кишечной непрерывности.

22.10.2013 (на 1-е сутки) выполнена реконструкция толстой кишки. Во время операции в брюшной полости определялся выраженный спаечный процесс, был выполнен энтеролиз. Культя прямой кишки была выделена с выраженными техническими трудностями (спаечный процесс с задней стенкой мочевого пузыря, контактная кровоточивость тканей), затем наложен аппаратный десцендоректоанастомоз.

В послеоперационном периоде получал антибиотикотерапию: цефтриаксон 2 г 2 раза/сут., метронидазол 500 мг 3 раза/сут. в течение 5 дней и антиминокотики: каспофунгин 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сут. Проводились рутинное послеоперационное обезболивание, тромбопрофилактика с ранней активизацией, раннее энтеральное кормление.

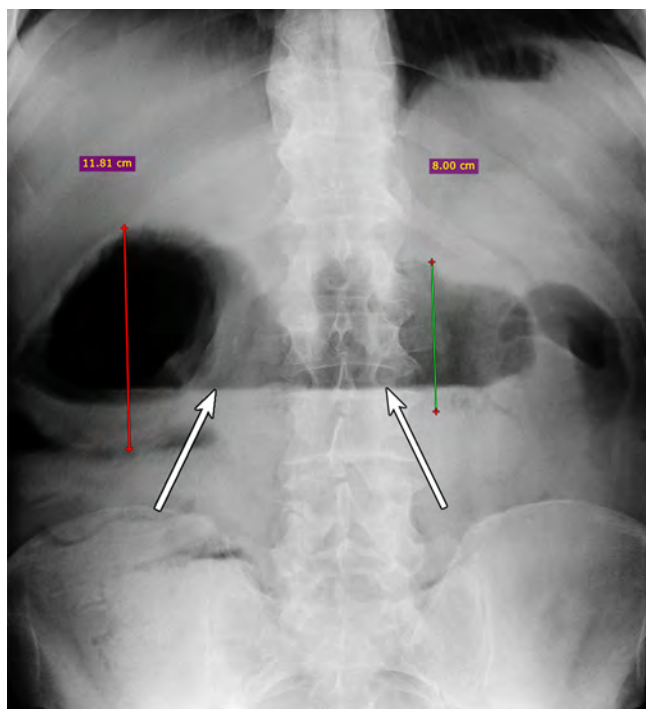
На 10-е сутки в связи с появлением субфебрильной лихорадки, спастических болей в животе и лейкоцитоза пациенту назначен цефоперазон + сульбактам внутривенно 2 г 2 раза/сут., продолжено введение антиминокотиков (каспофунгин). На этом фоне отмечалась положительная динамика, вышеперечисленные симптомы регрессировали.

На 16-е сутки у пациента ухудшилось общее состояние, появилась тошнота, рвота, фебрильная температура, частый жидкий стул. При осмотре живот был заметно вздут и был болезненным при пальпации.

Пациент переведён в отделение интенсивной терапии; был заподозрен и диагностирован псевдомембранозный колит (в кале обнаружены токсины А и В *C. difficile*), начата антибактериальная терапия: *per os* ванкомицин 250 мг 4 раза/сут., метронидазол 500 мг 3 раза/сут., продолжено введение антиминокотиков (каспофунгин). Диагностика *C. difficile* осуществлялась иммунохроматографическим экспресс-тестом для качественного выявления антигена токсина А и токсина В *C. difficile* в кале (DUO TOXIN A+B-CHECK-1).

Фиброколоноскопия пациенту не проводилась в связи с тяжестью состояния и высокой вероятностью ятрогенной перфорации дилатированной кишки при манипуляции.

Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости, на которой были выявлены рентгенологические признаки токсического мегаколона (рис. 2).



**РИС. 3.**

Пациент Л., обзорная рентгенограмма брюшной полости от 07.11.2013 (фото из Dicom-архива ГБУЗ ООД г. Иркутска): выраженное расширение поперечной ободочной кишки 11 см с широким горизонтальным уровнем жидкость – газ (указано стрелкой)

**FIG. 3.**

Patient L., plain radiograph of the abdominal cavity from 07.11.2013 (photo from the Dicom archive of Irkutsk Regional Cancer Center): pronounced expansion of the transverse colon 11 cm with a wide horizontal level liquid – gas (showed with arrow).

На 18-е сутки у пациента развилась клиника септического шока, сопровождающаяся снижением уровня сознания до сопора, гипотензией, тахикардией, неэффективным самостоятельным дыханием, снижением диуреза ниже 0,5 мл/кг/ч, что потребовало протезирования витальных функций (ИВЛ, инфузия кардиотоников).

Было принято решение провести экстренную релaparотомию. При ревизии органов брюшной полости определялось до 300 мл светлого выпота без запаха; ободочная кишка раздута до 8–11 см в диаметре на всём протяжении; петли тонкой кишки до уровня подвздошной спавшиеся, на уровне 30 см от илеоцекального перехода увеличены в диаметре за счёт скопления газов и жидкости. В левом поддиафрагмальном пространстве определялся плотный инфильтрат, состоящий из большого сальника и забрюшинной клетчатки. Интраоперационно установлен диагноз токсический мегаколон на фоне ПМК, выполнена тотальная колэктомия, назоинтестинальная интубация. Сформирована культя толстой киш-

ки на уровне верхнеампулярного отдела прямой кишки аппаратным швом. Препарат пересечён на уровне терминального отдела подвздошной кишки. Выполнена концевая илеостомия в правой подвздошной области.

В послеоперационном периоде состояние пациента оставалось крайне тяжёлым, продолжалось протезирование витальных функций: ИВЛ в режиме принудительной вентиляции; введение инотропных препаратов (0,5%-й раствор допамина 5–10 мкг/кг/мин).

В связи с развитием острого почечного повреждения преренального генеза на 18-е сутки пациенту потребовалось проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ), выполнялась продлённая вено-венозная гемофильтрация в течение 96 часов: гемопротектор Aquarius (Nikkiso Medical, Япония), гемофильтр Aquamax HF-19 (Nikkiso Medical, Япония), антикоагуляция – нефракционированный гепарин с контролем времени свёртывания крови и активированного парциального тромбопластинного времени. Антибактериальная терапия проводилась с учётом клиренса креатинина и ЗПТ. В течение последующего курса лечения пациенту было выполнено 4 сеанса продлённой вено-венозной гемодиализации.

Послеоперационное обезболивание было достаточным, проводилась продлённая эпидуральная анестезия 0,2%-м раствором ропивакаина 16–20 мг/час. Парентеральное кормление проводилось комбинированными трёхкомпонентными смесями, содержащими 3-е поколение жировых эмульсий с омега-3 жирными кислотами.

С 20-х суток назначен дорипенем по 500 мг 4 раза/сут. продлённой инфузией, линезолид 600 мг 2 раза/сут., продолжено введение каспофунгина 50 мг 1 раз/сут. На фоне проводимой интенсивной терапии состояние пациента стабилизировалось, отмечалась положительная динамика, выполнена экстубация трахеи, удалён назоинтестинальный зонд, начато энтеральное кормление в назогастральный зонд стандартными смесями.

Пациенту ежедневно выполнялись санационные трахеобронхоскопии, ультразвуковое исследование плевральных полостей, при необходимости – торакоцентезы (выявление скопления жидкости в плевральных полостях с ателектазированием нижних долей лёгких).

На 22-е сутки у пациента при рентгенографии органов грудной клетки выявлена левосторонняя нижнедолевая пневмония. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности на 24-е сутки пациенту повторно потребовалось протезирование функции лёгких.

На 30-е сутки отменен каспофунгин, назначен вориконазол (в 1-е сутки – по 600 мг 2 раза/сут., затем 400 мг 2 раза/сут.), к листу назначений добавлен кларитромицин 500 мг 2 раза/сут.

На 31-е сутки выполнена трахеостомия в связи с прогнозированной продлённой ИВЛ.

С 37-х суток пациент дышал самостоятельно через трахеостомическую канюлю с инсуффляцией увлажнённого кислорода.

На 43-е сутки к терапии добавлены ингаляции коли-стиметата натрия через небулайзер 1 мл 2 раза/сут. Рентгенологическая динамика положительная – к 05.12.2013 инфильтрация лёгочной ткани регрессировала.

На 45-е сутки пациент переведён из отделения анестезиологии и реанимации № 4 в профильное отделение.

На 55-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии из колопроктологического отделения ГБУЗ ООД г. Иркутска.

Динамика основных лабораторных показателей, дни проведения искусственной вентиляции лёгких и препараты антибактериальной и противогрибковой терапии представлены на рисунке 4.

## ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

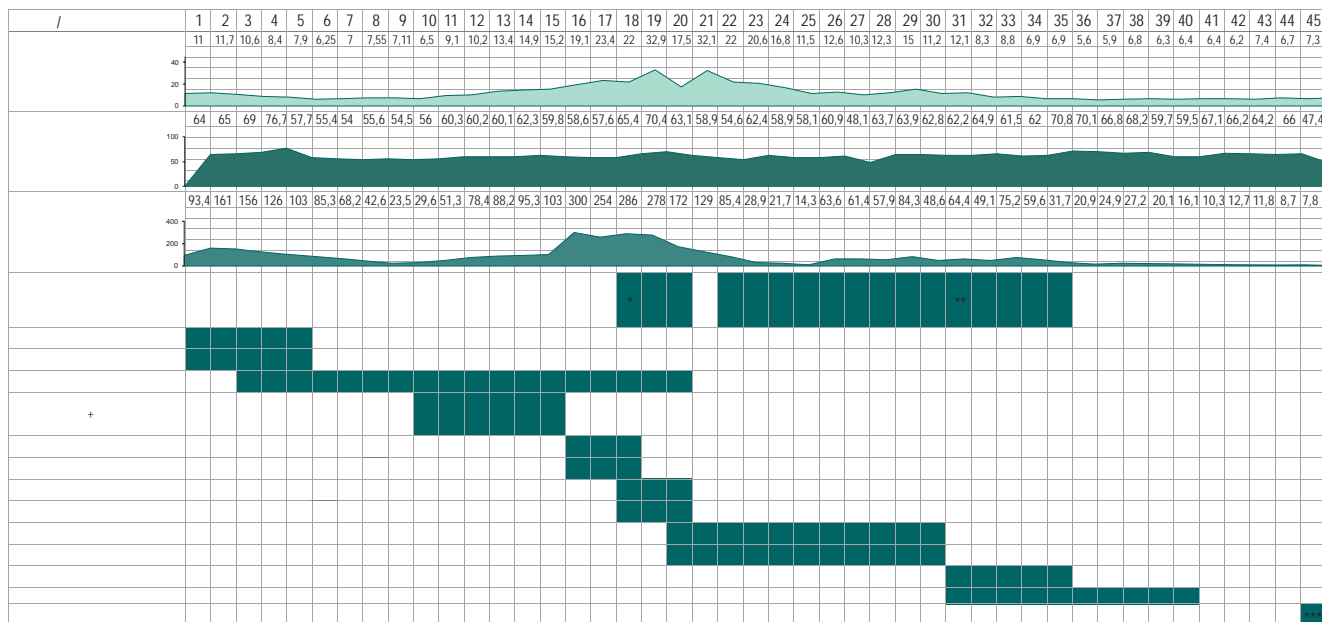
Таким образом, клинический пример наглядно демонстрирует, что фульминантный клостридиальный колит является грозным и тяжёлым осложнением. Литературные данные говорят о том, что выполнение тотальной колпроктэктомии является на протяжении многих лет жизнеспасующей операцией. Вопрос о своевременности её выполнения при данной патологии – один из сложных. Запоздалое решение может привести к дальнейшему усугублению состояния, что проявляется в виде острого почечного повреждения, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности и в свою очередь ведёт к увеличению процента летальных исходов.

Лечение возникших осложнений в послеоперационном периоде также требует разностороннего подхода в интенсивной терапии, высококвалифицированного персонала, наличия дорогостоящего оборудования для проведения протезирования витальных функций.

Учитывая то, что выполнение тотальной колпроктэктомии является сложным оперативным объёмом, доступным не каждому хирургу, вопрос принятия решения о своевременном проведении хирургического лечения в небольших клиниках очень затруднителен. В таких случаях, нам кажется, должен рассматриваться вопрос о своевременном переводе пациента в многопрофильное учреждение. Такое решение может приниматься после проведения консультаций специалистов-экспертов – как очных, так и с использованием телемедицины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В последние годы отмечается повышенный интерес к проблеме клостридиальной инфекции в клинической практике, в частности, в онкологических стационарах. Это обусловлено экспоненциальным ростом заболеваемости и высоким риском осложнений CDI.
2. Широкое и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов создаёт предпосылки к развитию резистентности клостридиальных микроорганизмов к терапии и появлению высоковирулентных штаммов бактерий.
3. Развитие псевдомембранозного колита существенно удлиняет сроки госпитализации, увеличивает расходы на лечение и может значительно ухудшить прогнозы, повышая вероятность летального исхода.
4. Важной и до сих пор не решённой проблемой является отсутствие в нашей стране единого подхода к лабора-



**РИС. 4.** Динамика лабораторных показателей, дни проведения искусственной вентиляции лёгких и препараты антибактериальной и противогрибковой терапии : \* – день проведения операции – колпроктэктомии; \*\* – день проведения операции – трахеостомии; \*\*\* – введение колиместата натрия продолжалось до 55-х суток

**FIG. 4.** Dynamics of laboratory parameters, days of artificial lung ventilation and medications for antibacterial and antifungal therapy: \* – day of the surgery – colproctectomy; \*\* – day of the surgery – tracheostomy; \*\*\* – administration of sodium colimestate continued until the 55th day

торной микробиологической диагностике кластридиальной инфекции, что приводит к запаздыванию в постановке диагноза, нерациональной антибиотикотерапии и распространению возбудителя внутри лечебного учреждения.

5. Для уменьшения риска развития кластридиальной инфекции рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов и сокращение, по возможности, сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет.

6. При выборе хирургического объёма операции между тотальной колэктомией и гемиколэктомией стоит помнить, что тотальная колэктомия является операцией выбора для пациентов с диагнозом токсической мегаколон. Тотальная колэктомия представляет собой потенциально спасательную операцию.

7. Послеоперационная летальность после тотальной колэктомии повышается у пациентов с предоперационной острой почечной недостаточностью, сердечно-сосудистой недостаточностью, требующей вазопрессоров, и дыхательной недостаточностью, требующей ИВЛ. Поэтому решение о проведении операции должно приниматься до развития органной несостоятельности.

8. Клинический пример наглядно демонстрирует развитие псевдомембранозного колита, осложнившегося токсическим мегаколоном. Приведённый нами клинический случай представляет позднее принятие решения о необходимости тотальной колпроктэктомии, что привело к развитию полиорганной дисфункции, и только комплексное и своевременное применение респираторной, почечно-заместительной, гепатопротективной, антибиотико- и противогрибковой терапии привело к успешному лечению данного пациента.

9. Оптимальным периодом проведения хирургического вмешательства, на наш взгляд, являлись 16-е сутки. На фоне ухудшения общего состояния появились тошнота, рвота, фебрильная температура, частый жидкий стул. При рентгенографии был выставлен диагноз токсического мегаколона, но в то же время пациент был гемодинамически стабилен, не было клиники дыхательной и почечной недостаточности.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Skally M, Bennett K, Burns K, Brennan R, Finn C, O'Connell K, et al. A decade of *Clostridioides difficile* infection: A constant challenge to maintain the status quo. *J Hosp Infect.* 2023; 135: 59-66. doi: 10.1016/j.jhin.2023.02.008
- Sadeghifard N, Salari MH, Ghassemi MR, Eshraghi S, Amin Harati F. The incidence of nosocomial toxigenic *Clostridium difficile* associated diarrhea in Tehran tertiary medical centers. *Acta Medica Iranica.* 2010; 48(5): 320-325.
- Белоус С.С., Сухина М.А., Халиф И.Л., Кашников В.Н., Веселов А.В., Шелыгин Ю.А. Первый опыт успешного лечения псевдомембранозного колита аутоштампами лактобацилл.

*Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 160(12): 47-50. [Belous SS, Sukhina MA, Halif IL, Kashnikov VN, Veselov AV, Shelygin YA. The first experience of successful treatment of pseudomembranous colitis with lactobacilli auto-strains. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018; 160(12): 47-50. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-47-50

4. Захаренко С.М. *Clostridioides difficile*: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние. *Альманах клинической медицины.* 2022; 50(6): 377-391. [Zakharenko SM. *Clostridioides difficile* – A new name, the old problems with diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022; 50(6): 377-391. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-048

5. Lim SC, Knight DR, Riley TV. *Clostridium difficile* and one health. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(7): 857-863. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.023

6. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011; 107(1): 89-95. doi: 10.1038/ajg.2011.398

7. Neemann K, Freifeld A. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the oncology patient. *J Oncol Practice.* 2017; 13(1): 25-30. doi: 10.1200/JOP.2016.018614

8. Ramesh AS, Munoz Tello C, Jamil D, Tran HH, Mansoor M, Butt SR et al. Role of fecal microbiota transplantation in reducing *Clostridioides difficile* infection-associated morbidity and mortality: A systematic review. *Cureus.* 2022; 14(8): e28402. doi: 10.7759/cureus.28402

9. Harries RL, Ansell J, Codd RJ, Williams GL. A systematic review of *Clostridium difficile* infection following reversal of ileostomy. *Colorectal Dis.* 2017; 19(10): 881-887. doi: 10.1111/codi.13873

10. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2008; 46(Suppl 1): S4-S11. doi: 10.1086/521865

11. Heinlen L, Ballard JD. *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci.* 2010; 340(3): 247-252. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8

12. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis.* 1977; 136: 701-705. doi: 10.1093/infdis/136.5.701

13. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology.* 1978; 75: 778-782.

14. Kuipers EJ, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection. *Lancet.* 2008; 371(9623): 1486-1488. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60635-2

15. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(7): 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6

16. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(12): 1053-1066. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x

17. Buonomo EL, Petri WA. The microbiota and immune response during *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2016; (41): 79-84. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.009

18. von Eichel-Streiber C, Warfolomeow I, Knautz D, Sauerborn M, Hadding U. Morphological changes in adherent cells



- induced by *Clostridium difficile* toxins. *Biochem Soc Transact.* 1991; 19(4): 1154-1160. doi: 10.1042/bst0191154
19. Thibault A, Miller MA, Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991; 12(6): 345-348. doi: 10.1086/646354
  20. Kim J, Pai H, Seo MR, Kang JO. Epidemiology and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in a Korean Tertiary Hospital. *J Kor Med Sci.* 2011; 10(26): 1258-1264. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1258
  21. McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L. A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 265-272. doi: 10.1086/427113
  22. Lyerly DM, Barroso LA, Wilkins TD. Identification of the latex test-reactive protein of *Clostridium difficile* as glutamate dehydrogenase. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 2639-2642. doi: 10.1128/jcm.29.11.2639-2642.1991
  23. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet.* 1998; 351: 633-636. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08062-8
  24. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, Delmee M. Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection. *Infect Immun.* 1994; 62: 384-389. doi: 10.1128/iai.62.2.384-389.1994
  25. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(4): 478-498; quiz 499. doi: 10.1038/ajg.2013.4
  26. Prendergast TM, Marini CP, D'Angelo AJ. Surgical patients with pseudomembranous colitis: Factors affecting prognosis. *Surgery.* 1994; 116: 768-774; discussion 774-775.
  27. Rubin MS, Bodenstern LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38: 350-354. doi: 10.1007/BF02054220
  28. Brown CH, Ferrante WA, Davis WD. Toxic dilatation of the colon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Am J Digest Dis.* 1968; 13(9): 813-821. doi: 10.1007/BF02233098
  29. Trudel JL, Deschenes M, Mayrand S, Barkun AN. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38: 1033-1038. doi: 10.1007/BF02133974
  30. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) – A systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 456. doi: 10.1186/s12879-021-06147-y
  31. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet.* 2001; 357: 189-193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3
  32. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1591-1597. doi: 10.1086/430315
  33. Chung MS, Kim J, Kang JO, Pai H. Impact of malignancy on *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 35(11): 1771-1776. doi: 10.1007/s10096-016-2725-6
  34. Shen B, Lin S, Shueng P, Chou Y, Tseng L, Hsieh C. Pseudomembranous colitis with in radiotherapy field following current chemoradiation therapy: A case report. *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 25-28. doi: 10.2147/OTT.S40145
  35. Peterz A, Shlomo BI, Nitzan O, Bonavina L, Schaffer MP, Schaffer M. *Clostridium difficile* infection: Association with chemotherapy, radiation therapy and targeting therapy treatments. *Curr Med Chem.* 2016; 23(39). doi: 10.2174/0929867323666161028162018
  36. Delgado A, Reveles IA, Cabello FT, Reveles KR. Poorer outcomes among cancer patients diagnosed with *Clostridium difficile* infections in United States community hospitals. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 448. doi: 10.1186/s12879-017-2553-z
  37. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK. Pseudomembranous colitis: Can CT predict which patients will need surgical intervention? *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23: 79-85. doi: 10.1097/00004728-199901000-00017
  38. Morales Chamorro RM, Serrano Blanch R, Méndez Vidal MJ, Gómez España MA, Rubio Pérez MJ, de la Haba Rodríguez J, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol.* 2005; 7(6): 258-261. doi: 10.1007/BF02710173
  39. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982–1991. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15: 371-381. doi: 10.1086/646934
  40. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(5): 431-455. doi: 10.1086/651706
  41. Parmar SR, Bhatt V, Yang J, Zhang Q, Schuster M. A retrospective review of metronidazole and vancomycin in the management of *Clostridium difficile* infection in patients with hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Pract.* 2013; 20(3): 172-182. doi: 10.1177/1078155213490004
  42. Tsuchida K, Hayashi T, Hayashi S, Sawazaki S, Jin Y, Hasuo K, et al. A case of pseudomembranous colitis with febrile neutropenia induced by chemotherapy and effectively treated by vancomycin enemas. *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy.* 2010; 37(9): 1821-1823.
  43. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut.* 1986; 27: 1169-1172. doi: 10.1136/gut.27.10.1169
  44. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: Case series and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 690. doi: 10.1086/342334
  45. Rubin DT, Sohi S, Glathar M, Thomas T, Yadron N, Surma BL. Rifaximin is effective for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: Results of an open-label pilot study. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011: 106978. doi: 10.1155/2011/106978
  46. Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: Mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(1): 67-80. doi: 10.1038/s41575-020-0350-4
  47. Mittal C, Miller N, Meighani A, Hart BR, John A, Ramesh M. Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection after peripheral autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation.* 2015; 50(7): 1010-1010. doi: 10.1038/bmt.2015.85

48. Neemann K, Eichele DD, Smith PW, Bociek R, Akhtari M, Freifeld A. Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14(6): E161-E165. doi: 10.1111/tid.12017
49. Karlowsky JA, Laing NM, Zhanel GG. *In vitro* activity of OPT-80 tested against clinical isolates of toxin-producing *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(11): 4163-4165. doi: 10.1128/AAC.00476-08
50. Buddle JE, Fagan RP. Pathogenicity and virulence of *Clostridioides difficile*. *Virulence.* 2023; 14(1): 2150452. doi: 10.1080/21505594.2022.2150452
51. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(5): 755-757. doi: 10.1093/cid/ciab718
52. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML. Pseudomembranous colitis: A surgical disease? *Surgery.* 1994; 116: 491-496.
53. Koss K, Clark MA, Sanders DS. The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis.* 2006; 8: 149-154. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00876.x
54. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47: 1620-1626. doi: 10.1007/s10350-004-0672-2
55. Klipfel AA, Schein M, Fahoum B. Acute abdomen and *Clostridium difficile* colitis: Still a lethal combination. *Dig Surg.* 2000; 17: 160-163. doi: 10.1159/000018821
56. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: Patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg.* 2009; 144: 433-439; discussion 439-440.
57. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG clinical guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116(6): 1124-1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278
58. Ahmed N, Kuo YH. Outcomes of total versus partial colectomy in fulminant *Clostridium difficile* colitis: A propensity matched analysis. *World J Emerg Surg.* 2022; 17(1): 11. doi: 10.1186/s13017-022-00414-2
59. Peprah D, Chiu AS, Jean RA, Pei KY. Comparison of outcomes between total abdominal and partial colectomy for the management of severe, complicated *Clostridium difficile* infection. *J Am Coll Surg.* 2019; 228(6): 925-930. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.11.015
60. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 8. doi: 10.1186/s13017-019-0228-3
61. Pepin J, Vo TT, Boutros M, Marcotte E, Dial S, Dubé S, et al. Risk factors for mortality following emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* infection. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52: 400-405. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819a69aa
62. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С., и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CD). *Колопроктология.* 2018; (3): 7-23. [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, Mironov AYu, Briko NI, Kozlov RS, et al. Clinical recommendations of the National Association of Infection Control Specialists Associated with the Medical Care Provision and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CD). *Koloproktologia.* 2018; (3): 7-23. (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23
63. Zafar AB, Gaydos LA, Furlong WB, Nguyen MH, Mennon PA. Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control.* 1998; 26: 588-93. doi: 10.1053/ic.1998.v26.a84773

#### Сведения об авторах

**Мориков Дмитрий Дмитриевич** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

**Картасова Виктория Владимировна** – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: viktorias251@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-8858>

**Шелехов Алексей Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: avshirkru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6666-5951>

**Николаева Надежда Алексеевна** – врач-колопроктолог отделения колопроктологии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: Drnikolaeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0475-864X>

#### Information about the authors

**Dmitry D. Morikov** – Cand. Sc. (Med), Docent, Associate Professor at the Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Intensive Care Unit No. 4, Irkutsk Regional Cancer Center; Teaching Assistant at the Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Irkutsk State Medical University, e-mail: mdd71@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

**Victoria V. Kartashova** – Anesthesiologist and Reanimatologist at the Intensive Care Unit No. 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: viktorias251@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-8858>

**Aleksei V. Shelekhov** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: avshirkru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6666-5951>

**Nadezhda A. Nikolaeva** – Coloproctologist at the Coloproctology Department, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: Drnikolaeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0475-864X>