

# ПСЕВДОМЕМБРАНОЗЕН КОЛИТ

Два случая от клиничната практика



## Епидемиология

г-р Десислава Любомирова, дм,  
г-р Мирослава Михайлова,  
г-р Захаринка Събева

Клиника по гастроентерология,  
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“,  
гр. Плевен

З а САЩ – данните за 2011 г. показват около 453 000 случая годишно и близо 14 000 смъртни случая, свързани с псевдомембранозен колит за същия период<sup>[2]</sup>.

Колонизацията с Клостридиум дифicile, определяна като откриване на микроорганизма при липса на симптоми е честа и се установява при 4-15% от здравите възрастни и до 21% от хоспитализираните възрастни и при 15-30% от възрастните болни, настанени в хосписи<sup>[3,4]</sup>.

Колонизацията с микроорганизма по време на хоспитализирането на болния увеличава допълнително риска от развитие на ПМК 6 пъти<sup>[5]</sup>.

Пребиваването в болница, напредналата възраст (65 и по-възрастни) и употребата на антибиотици са най-важните рискови фактори за развитие на активна инфекция. От голямо значение е и повишаването на честотата на инфекциите, придобити в обществото.

Рискови фактори за такива инфекции, освен използването на антибиотици, са и бялата раса, сърдечни заболявания, хронични бъбречни заболявания и хронични възпалителни чревни заболявания<sup>[6]</sup>. Няколко проучвания демонстрират по-висока честота на случаите с ПМК при продължителен прием на блокери на протонната

**ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНИЯТ КОЛИТ** (ПМК) е предизвикателство за клиничиста с оглед нарастващата честота и често трудно овладяване на симптоматиката, налагащ понякога хирургично и реанимационно лечение. Предизвиква се от *Clostridium difficile*. Наблюдаваната клинична картина се дължи на нарушение във функционирането на нормалната бактериална флора на дебелото черво поради колонизация с *Clostridium difficile*. Действието на последния е резултат от отделяне на токсини А и В. Токсин А е ентеротоксин – причинява повишена секреция на течности и възпалителни промени в чревната лигавица, а токсин В проявява цитотоксично действие<sup>[1]</sup>.

помпа и антигепресанти<sup>[7-10]</sup>.

В клиничната картина доминира различна по тежест диария със съответно различно засягане на общото състояние, като резултат от продължителността на оплакванията, наличие на фебрилитет, степен на дехидратация, диселектролитемия, нарушения в алкално-киселинното равновесие, хипопротеинемия и мултиорганна декомпенсация в най-тежките случаи. Усложненията на тежките форми са токсичен мегаколон, перфорации на дебелото черво и перитонит.

## Диагноза

*Clostridium difficile* – индуцирана диария и/или псевдомембранозен колит се поставя с доказването във фецеса на продуцираните от бактерия

токсини при гореспоменатите рискови фактори и данни от клиничната картина.

Провеждането на фекален тест е на първо място за доказване на инфекцията – при теста, откриващ токсини А и В резултат, се получава за 2 до 6 часа.

Изолирането на *Clostridium difficile* от фецес не доказва продукцията на токсини и изисква 2-5 дни.

Полимеразно-верижна реакция (PCR) и за изолиране на гените за А и В токсин – 100% точен и високоспецифичен тест<sup>[11]</sup>.

В настоящето изложение ще представим два случая на умерено-тежък ПМК, лекувани в Клиниката по гастроентерология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, гр. Плевен.

## Случай 1

**От анамнеза:** Жена на 41 год., постъпила по спешност от СПО през ноември 2020 г. по повод на появили се ежедневни многократни, диарични, без наличие на кръв и слуз, дефекации. Оплакванията били свързани и с втрисания, повишаване на температурата до 39°C, поява на болки по мускулите и коликообразни спастични коремни болки. По този повод започнала лечение с Цефутоксим, което прекъснала след консултация с гастроентеролог в амбулаторни условия. Назначено перорално лечение с Метронидазол 3 пъти по 250 mg и пробиотик. Провела 10-дневен курс на лечение, през което започнала и захранване, почувствала се добре. След консумиране на плодове, след 2-3 дни отново започнали описаните по-горе оплаквания. При приемането – изхожданията са воднисти, чувства се силно отпаднала, с прояви на световъртеж и колабирания, с фебрилетет до 38°C. Потърсила помощ в СПО, където е била взета проба за COVID-19. Пациентката е без придружаващи заболявания. **Рисков фактор** в случая е приемът на цефутоксим в амбулаторни условия.

**От статуса:** пациентката постъпва с изразен астено-адинамичен синдром, бледа кожа и видими лигавици, данни за дехидратация, хипотония. Корем – под нивото на гръбния кош, с меки еластични стени, но палпаторно болезнен в епигастриума и дясна коремна половина.

**От проведените изследвания:** WBC – 5.9-5.0 .10<sup>9</sup>; RBC – 4.52 -3.26 .10<sup>12</sup>; HGB – 132 g/l – 96; HCT – 0.388-0.272. Липсват отклонения в бъбречната и чернодробна функция, но при CRP – 82.9, отклонения в KAC: pH – 7.349; pCO<sub>2</sub> – 40.1; pO<sub>2</sub> – 45.0; TCO<sub>2</sub> – 23.3; ABC

– 22.1; BEb – -3.5; BEef – -3.7; SBC – 21.7; SAT – 78.5, коагулационен статус: Протромбиново време % – 66.3; Протромбиново време INR – 1.31, хипопротейнемия и хипоалбуминемия: общ белтък в серум – 59.2 g/l; Албумин серум – 33.2 g/l.

**Ехографски** – без отклонения. От проведена обзорна графия на корем в право положение: без рентгенови данни за свободен газ под диафрагмените куполи и за оформени патологични ХАС в корема. Подчертано изразен метеоризъм от смесен тип.

**От изследванията на фецес** – Не се изолират патогенни чревни бактерии.

**Фецес** – изследване за токсин на C. difficile – C. difficile toxin A (+) positive; C. difficile toxin B (-) negative.

**Фецес** – рутинно изследване за протозои и хелминти – отр. (-).

**Кръв за хемокултура (Aerobic)** – Липса на бактериален растеж;

**Кръв за хемокултура (Anaerobic)** – Липса на бактериален растеж.

**Фецес** – изследване за токсин на C. difficile – C. difficile toxin A (-) negative C. difficile toxin B (-) negative.

**Обзорна графия на корем в право положение.** ЗАКЛ: Липсват рентгенови данни за свободен газ под диафрагмените куполи и за оформени патологични ХАС в корема. Метеоризъм от тънкочревен произход.

Приехме, че се касае за пациентка с умерено-тежка форма на ПМК, за който се започна веднага лечение с Ванкомицин 3 x 500 mg дневно пер ос, Омнибиотик 10 по 1 прахче дневно, разтворено в 200 ml вода, на фона на вливане на водно-солеви и монозахаридни разтвори в обем 2000 ml дневно, метронидазол в първите 5 дни – 3 x 500 mg дневно и.в., а впо-

следствие 2 x 500 mg дневно и.в., Папаверин 2 x 1 amp. 20 mg/ml и.в. дн. и допълнително включен салофалк 3 x 1 g дневно пер ос, ентерол 2 x 1 саше дневно, сопрал 2 x 1 amp. и.в. дн. За 10-дневния престой в клиниката състоянието на пациентката значително се подобри. Постепенно на 3<sup>ти</sup> ден от провежданата терапия, болната остана трайно афебрилна, редуцира броя изхождания, същите се състиха, без наличие на патологични примеси, появи се апетит. На 6<sup>ти</sup> ден се осъществи контролно изследване на фецес за C. difficile, който показва отрицателен резултат. Поради увреденото състояние на пациентката ФКС не бе проведена. Осъществена бе обзорна Rb графия на коремни органи.

Изписана с подобрение, трайно афебрилна, с един брой изхождания, захранена, дадени съвети за спазване на х.г.р. и терапия за дома по рецепта: продължаване на омнибиотик 10 в дом. условия до навършване на 30 дни от започване на лечението и спазване на диетичен режим с оглед избягване на концентрирани на захар, мазни и пикантни храни.

При пациентката беше проведена колоноскопия 6 месеца след преобледуването – без данни за органично заболяване на дебело черво.

## Случай 2

От анамнеза: жена на 78 години, хоспитализирана в ГЕК през юни 2021 г. с оплаквания, започнали две седмици преди хоспитализацията в ГЕК, след прием на антибиотик за бронхопулмонална инфекция. Появили се болки ниско в корема, първоначално еднократно изхождане на черни изпражнения, като в следващите дни



*Clostridium difficile*

се появили многократни оскъдни диарични изхождания без патологични примеси. Температура не е повишавала. Запазен апетит, но ограничен прием на храна поради болков синдром. В амбулаторни условия започнато лечение с лоперамид, ентерол, салофалк и спазмолитици без ефект. Пациентката провежда редовна терапия за придружаващи сърдечно-съдови заболявания и ХОББ.

**Рисков фактор** е отново антибиотичното лечение.

**От статуса:** пациентката постъпва в увредено общо състояние, но контактна, адекватна, заемаща активно положение в леглото, розова кожа и видими лигавици, субфебрилитет. Двустранно с отслабено везикуларно дишане без хрипове. Данни за хипотония и дехидратация. Корем

над нивото на гръдния кош, респираторно подвижен, палпаторно болезнен в долна коремна половина, метеористичен.

**От проведените изследвания:** изразена левкоцитоза: WBC – 25.9 – 25.73 – 15.53 – 13.3 – 8.8.  $10^9$ ; RBC – 4.53 – 4.29 – 4.48 – 4.65  $10^{12}$ ; HGB – 126.0 – 111 – 114 – 125 g/l; HCT – 0.372 – 0.348 – 0.363 – 0.377; хипоалбуминемия – серумен албумин 33.4 g/l; с реактивно засягане на черен дроб: ASAT – 66.9 – 15.7 IU/l; ALAT 45.2 – 21 IU/l; CRP – 117.09 – 233.59 – 40.0 – 1.44.

**Липсват отклонения в коагулацията:** Протромбиново време INR – 1.04-1.14; Фибриноген F-I – 5.27 и електролити: Натрий – 136 mmol/l; Калий – 4.2 mmol/l; Хлорид – 100 mmol/l; Глюкоза – 6.13.

**Фецес** – не се изолират патогенни чревни бактерии.

**Фецес** – рутинно изследване за протозои и хелминти – отр. (-)

**Фецес** – изследване за токсин на *C. difficile* – *C. difficile* toxin A (+) positive, *C. difficile* toxin B (-) negative.

**Калпротектин** – 153-107.

**От УЗД на коремни органи:** В областта на илеоцекалната клапа и проксималната част на колон асценденс – чревната стена се изобрази задебелена до 15 mm, хиперденсна лигавица и хиподенсни едематозни субмукозни структури. Течно-еквивалентни колекции около цекума и в малкия таз. Пикочен мехур – с гладки и резки очертания. Ректум и ишио-ректални ямки – б.о. Състояние след алопластика на дясна ТБС.

**Корем-обзорна графия.** Липсват рентгенови данни за свободен газ под диафрагмените куполи и за оформени патологични ХАС в корема.

**КАТ на коремни органи с поставяне на абокат и контраст:** Хиатус херния с размери 55/42 mm. Възпалителни промени на чревната стена в областта на цекума и колон асценденс. Течно-еквивалентни колекции в малкия таз.

**Прие се, че се касае за пациентка с ПМК – умерено тежка форма.** Осъществени неколккратно по време на престоя обзорни графии на корем предвид на изключително висок риск от перфорация, както и двукратно консултиране с хирург поради интензивните оплаквания и резултатите от проведени лабораторни и инструментални изследвания, насочващи към тежко възпаление на чревната стена.

Ендоскопско изследване на ГИТ не се проведе поради висок риск от предизвикване на перфорация.

При проследяване на контролните показатели с тенденция към нормализиране на левкоцитозата и възпалителните маркери, но отчетливо забележимо спадане на общ белтък и албумин (най-вероятно на базата на продължително гладуване и тежкия възпалителен процес). Поради последното се отчете и постепенно набирание на асцит и малки плеврални изливи.

Проведе се лечение с вливане на водносолеви разтвори – Серум глюкозе 5% 500 ml 2 x 1 банка дневно за 9 дни, Рингер 500 ml дневно – 9 дни, Серум физиологикум 500 ml дневно – 9 дни, Аминоплазмал 5% 500 ml – общо 8 банки, четири флакона Хуман албумин 20% 100 ml, еднократно плазма, Меропенем 3 x 1.0 g дн. и.в. за 7 дни, Метронидазол 3 x 500 mg и.в. за 10 дни, Ванкомицин пер ос 4 x 500 mg пер ос до седми ден, след което 4 x 250 mg пер ос, Сопрал по 1 фл. дн. и.в.,

Папаверин 2 x 1 амп. гн. и.в. След изъватата на асцит и отоци към терапията се включиха Фурантрил по 1 амп. гн. и.в. за три дни, Спиринолактон по 50 мг гн. пер ос, Урбазон по 80 мг за два дни, след което 40 мг до седми ден, 20 мг гн. и.в. до десети ден, Фраксипарин 0.6 с.к.

Пациентката беше дехоспитализирана след 14-дневно лечение, с редуцирани долно-диспептични оплаквания, афебрилна, редуциран оточно-асцитен синдром, захранена.

**Дадена терапия за дома** – Омнибиотик 10 2 x 1 саше за един месец, след което по 1 саше дневно за два месеца, Ентерол по 1 капсула дневно за един месец, Креон 25 000 3 x 1 с храната за един месец, Салофалк 3 x 2 т от 500 мг за два месеца, след което 3 x 1 табл. дневно за един месец последващо редуциране на дозата, Фрезубин протеин макс. по 1 бутилка дневно за един месец, Микомакс 150 мг по 1 табл. през ден общо три гози, диетичен режим.

Един месец след дехоспитализацията поради възобновяване на оплакванията и наново позитивизиране на *C. difficile* във фецес при пациентката се проведе колоноскопия – без ендоскопски данни за органично заболяване на дебело черво, от взети биопсии от лигавица на дебело черво – след оцветяване с в. Гизон, фрагментиран материал (от асцендентна част на дебело черво – по клинични данни), представен от късчета дебелочревна мукоза с хиперпластични промени, без клетъчен атипизъм; *lamina propria* с преобладаващ хроничен възпалителен инфилтрат и наличие на еозинофили.

## Обсъждане

При разглежданите два случая с умерено тежък ПМК рисков фактор е употребата на перорален антибиотик. И в двата случая показания за хоспитализацията са изразеният долно-диспептичен синдром, дехидратация, хипопротеинемия и хипоалбуминемия. След започната терапия с ванкомицин, метронидазол, достатъчен по обем вливания състоянието и на двете пациентки се подобри, като от проведените впоследствие колоноскопии не бяха налице данни за подлежащо хронично възпалително чревно заболяване.

## Превенция на ПМК

Основна мярка е индицираното и внимателно използване на антибиотични препарати. Клиничните гайдлайни препоръчват изолиране на пациентите, стриктна хигиена на ръцете със сапун и вода, преди и след контакт с пациентите с позориран или сигурен ПМК, използване на ръкавици и предпазни костюми. ■

### Книгопис:

1. Николов И, Б. Томов Антибиотик-асоцирана диария и псевдомембранозен колит в клиничната практика. MEDINFO, брой 9, 2018.
2. ACG Clinical Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of Clostridiodes difficile infections. [https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2021/06000/acg\\_clinical\\_guidelines\\_prevention\\_diagnosis](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2021/06000/acg_clinical_guidelines_prevention_diagnosis)
3. Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, et al. Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *PLoS One* 2015;10:e0117195.
4. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, et al. Understanding Clostridium difficile colonization. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:e00021-17.
5. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, et al. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:381-90; quiz 391.
6. Guh AY, Adkins SH, Li Q, et al. Risk factors for community-associated Clostridium difficile infection in adults: A case-control study. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx171.
7. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs) February 15, 2013.
8. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(6):784-791.
9. Lowry F. Antidepressants Linked to Doubling of *C difficile* Risk. May 07, 2013.
10. Rogers MA, Greene MT, Young VB, Saint S, Langa KM, Kao JY, Aronoff DM. Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. *BMC Med.* 2013; 11:121.