

CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS: THE ROLE OF SURGERY AND FECAL MICROBIOTA TRANSPLANT

Mitáš L.¹, Skříčka T.¹, Kunovský L.^{1,2}, Polák P.³, Kala Z.¹, Čan V.¹, Dufková T.⁴, Janoušová E.⁴, Hanslíánová M.⁵, Penka I.¹

¹ Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

² Department of Gastroenterology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

³ Department of Infectious Diseases, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

⁴ Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

⁵ Department of Clinical Microbiology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

BACKGROUND. The most challenging task in treating the *Clostridium difficile* colitis (CDC) is to deal with its fulminant form. It is often non-responding to antibiotics and, upon recurrence, necessitates surgical treatment.

The primary aim of our prospective research was to evaluate surgical treatment results in patients with severe CDC in the period of 2008-2014, determining risk factors leading to serious postoperative morbidity and mortality.

Our secondary objective was to assess the success of faecal microbiota transplant (FMT) treatment of the recurrent colitis caused by *Clostridium difficile* in the period of 2010-2014.

METHODS. During 2008-2014, *Clostridium* toxins were detected in 1956 patients at the University Hospital Brno. From them, 37 patients underwent surgery for a severe form of colitis. The Fisher exact test and Mann-Whitney test were used to evaluate factors affecting increased mortality and incidence of serious postoperative complications. Factors affecting overall survival were assessed using the Log-rank test.

From 2010 to 2014, there were 80 patients with CDC recurrence enrolled and treated with FMT at the Department of Infectious

КЛОСТРИДИАЛЬНЫЙ КОЛИТ: РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТРАНСПЛАНТАТА ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Mitáš L.¹, Skříčka T.¹, Kunovský L.^{1,2}, Polák P.³, Kala Z.¹, Čan V.¹, Dufková T.⁴, Janoušová E.⁴, Hanslíánová M.⁵, Penka I.¹

(перевод Москалев А.И., Ким Е.А.)

¹ Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

² Department of Gastroenterology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

³ Department of Infectious Diseases, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

⁴ Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

⁵ Department of Clinical Microbiology, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

ВВЕДЕНИЕ. Наиболее сложной задачей является лечение фульминантной формы клостридиального колита (ФКК), которая зачастую не отвечает на антибиотикотерапию, а рецидивирующее течение требует хирургического лечения.

Основная цель нашего проспективного исследования состояла в оценке результатов хирургического лечения у больных с тяжелой формой КК в период 2008-2014 гг., выявлении факторов риска, приводящих к тяжелым послеоперационным осложнениям и летальности. Второй целью было изучение эффективности лечения рецидивирующего клостридиального колита с помощью метода трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) в период 2010-2014 гг.

МЕТОДЫ. В период с 2008 по 2014 гг. клостридиальные токсины были обнаружены у 1956 пациентов Университетской клиники Брно. У 37 (1,9%) из них имела место тяжелая форма КК, что послужило показанием к хирургическому лечению. Для оценки

Diseases, University Hospital Brno.

RESULTS. Factors that were proven statistically significant to increase the mortality and incidence of serious postoperative complications included: Mental status changes before the surgery ($p=0,008$), the albumin level on the day of surgery ≤ 20 g/l ($p=0,005$) and the total serum proteins level on the day of surgery ≤ 45 g/l ($p=0,037$).

Statistically significant factors negatively affecting overall survival were found to be these: circulatory instability before surgery ($p\text{-value}=0,035$), mental status changes or artificial lung ventilation with pharmacological attenuation of consciousness before surgery ($p=0,025$), CRP value on the day of surgery >75 mg/l ($p=0,034$), the albumin level on the day of surgery $\leq 18,5$ g/l ($p=0,007$), blood urea on the day of surgery >10 mmol/l ($p=0,019$) and the serum creatinine on the day of surgery >120 $\mu\text{mol/l}$ ($p\text{-value}=0,004$). Thirty-day mortality reached nearly 35%, morbidity climbed up to 89%, and the 90-day mortality was 54%.

A total of 80 patients were treated for recurrent CDC with FMT and the success rate of the method was 83,1%.

CONCLUSION. Early and accurate surgical intervention in the fulminant form of CDC improves significantly prognosis of patients. FMT is an effective and safe method for treatment of the recurrent form of *Clostridium colitis*.

[Key words: *Clostridium difficile* colitis, toxic colitis, surgery, colectomy, fecal microbiota transplant]

Corresponding Author: Ladislav Mitas, M.D., Ph.D.,

**Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice,
Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 62500
Brno, Czech Republic; e-mail: mitas.ladislav@fnbrno.cz**

Abbreviations:

CDC – *Clostridium difficile* colitis

CDI – *Clostridium difficile* infection

COPD – chronic obstructive pulmonary disease

FCDC – fulminant *Clostridium difficile* colitis

FMT – fecal microbiota transplant

ICU – intensive care unit

INTRODUCTION

The incidence and severity of *Clostridium difficile* infection (CDI) has increased worldwide over the past two decades. Therefore, CDI is considered a global public health challenge. This evolution has probably resulted from the concomitance of several factors, including the misuse of antibiotics and therapies responsible for microflora disruption, the emergence of hyper virulent epidemic strains, and epidemiological changes in the vulnerable population. CDI has become the leading cause of death from healthcare-associated infections [1-3].

ETHIOLOGY

Clostridium difficile is a gram-positive spore-forming anaerobic bacterium. The spores spread via fecal-oral transmission. Bile acids induce their germination to give rise to the vegetative bacteria inside of the

факторов риска послеоперационных осложнений и летальности был использован точный тест Фишера и тест Манна-Уитни. Факторы, влияющие на общую выживаемость, были изучены с использованием логрангового критерия.

С 2010 по 2014 гг. рецидив КК был выявлен у 80 пациентов, что послужило показанием к ТФМ в отделении инфекционных заболеваний Университетской клиники Брно.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Было установлено, что среди факторов, оказывающих негативное достоверное влияние на летальность и частоту тяжелых послеоперационных осложнений, были изменение психического статуса до операции ($p=0,008$), уровень альбумина в день операции ≤ 20 г/л ($p=0,005$) и уровень общего белка в день операции ≤ 45 г/л ($p=0,037$).

Неблагоприятным фактором прогноза, влияющим на общую выживаемость, были нестабильная гемодинамика до операции ($p=0,035$), изменение психического состояния или необходимость искусственной вентиляции легких с фармакологической седацией до операции ($p=0,025$), повышение уровня С-реактивного белка в день операции >75 мг/л ($p=0,034$), уровень альбумина в день операции $\leq 18,5$ г/л ($p=0,007$), уровень мочевины крови в день операции >10 ммоль/л ($p=0,019$) и повышение уровня креатинина сыворотки крови в день операции >120 мкмоль/л ($p=0,004$). Уровень летальности в срок до 30 дней с момента операции составил почти 35%, частота осложнений – 89%, а 90-дневная летальность – 54%.

Среди 80 пациентов с рецидивирующей формой КК, которым была выполнена ТФМ, эффективность лечения составила 83,1%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Раннее и высококачественное хирургическое вмешательство при фульминантной форме КК значительно улучшает прогноз. ТФМ – это эффективный и безопасный метод лечения рецидивирующей формы КК.

[Ключевые слова: *Clostridium difficile* ассоциированный колит, токсический колит, хирургическое вмешательство, колэктомия, трансплантация фекальной микробиоты]

Адрес для переписки: Ladislav Mitas, M.D., Ph.D. Department of Surgery, University Hospital Brno Bohunice, Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 62500 Brno, Czech Republic; e-mail: mitas.ladislav@fnbrno.cz

Сокращения:

КК – *Clostridium difficile*-ассоциированный колит

КИ – *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ФКК – фульминантная форма *Clostridium difficile* ассоциированного колита

ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты

ПИТ – палата интенсивной терапии

ВВЕДЕНИЕ

Заболееваемость и тяжесть КИ за прошедшие два десятилетия возросла во всем мире, что делает данную медицинскую проблему повсеместно актуальной. Причиной этому являются несколько факторов: неправильное и неконтролируемое назначение антибиотиков и иных методов лечения, негативно влияющих на микрофлору, появление особо токсичных штаммов и эпидемиологических изменений в группах риска. КИ стала главной причиной

intestinal tract. The bacteria produce a variety of toxins, including toxins A and B [4], both of them being important for inducing colonocyte death and following colitis [5].

In addition to the toxins A and B, certain strains produce the third toxin known as the binary toxin. The third toxin is bound to the nosocomial outbreaks of CDI with increased clinical severity [6].

Clostridium difficile most commonly affects older adults in hospitals, patients with various comorbidities, patients assigned to an intensive care unit (ICU), and inpatients undergoing prolonged hospitalization. While a recent study estimated that 97% of CDI cases are health care related, there is also an evidence that CDI has been emerging among new populations including inflammatory bowel disease patients, pregnant women, and residents of long term care facilities [3,7-9].

Recurrent CDI and Fecal Microbiota Transplant (FMT)

With conservative CDI treatments, the recurrence of the disease is a serious issue. Primary CDI episodes are usually treated with metronidazole or vancomycin [10], yet up to 35% of patients treated experience a recurrence of symptoms after an initial improvement and up to 65% of these patients develop a chronic recurrent pattern of the disease [11]. The risk of treatment failure and the consequent recurrence increases with the number of CDI episodes, ranging between 15-30% in the first episode of infection and reaching 40-65% for patients experiencing the second or third episode, respectively [1,12,13]. The recurrent CDI is more common in older patients and among those with a concomitant antibiotic use, presence of comorbidities, concomitant use of proton pump inhibitors, and greater initial disease severity [14,15]. Inadequate antibody response after an episode of CDI is associated with increased recurrence rates [16].

Guidelines recommend oral metronidazole or vancomycin for the first recurrence of mild to moderate CDI [7,14]. While the first episode is typically treated for 10-14 days, the recurrent and the appearing to be refractory CDI may need antibiotics over a substantially longer period of time, perhaps for 4-6 weeks [14,17]. Vancomycin is the recommended therapy for severe first recurrence or for any subsequent recurrences, usually in a tapered (31% recurrence rate) or pulsed (14% recurrence rate) regimen [10,11,18].

Fidaxomicin may be used for recurrent CDI, for the treatment of an initial CDI episode, when there is a high risk of recurrence (e.g. elderly patients with severe or multiple comorbidities or those requiring any receiving concomitant antibiotics) or when administered

смертности от инфекций, связанных с консервативным лечением [1-3].

ЭТИОЛОГИЯ

Clostridium difficile является грамположительной спорообразующей анаэробной бактерией. Споры распространяются фекально-оральным путем. Желчные кислоты активируют пассивно находящиеся в кишечнике бактерии. Бактерии производят множество токсинов, в том числе токсины A и B [4], которые повреждают эпителий толстой кишки и вызывают явления колита [5].

Помимо токсинов A и B, определенные штаммы производят ещё один токсин, известный как «двойной токсин». Последний связан с госпитальными вспышками КИ и обуславливает повышенную тяжесть течения внутрибольничного заболевания [6].

КИ обычно возникает у пожилых людей, пациентов с различными тяжелыми сопутствующими заболеваниями, пациентов, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии (ПИТ) и больных, требующих длительного лечения в условиях стационара. Согласно данным нового исследования стало известно, что 97% случаев КИ связаны с неправильным лечением антибиотиками, есть также данные, что КИ распространяется среди больных воспалительными заболеваниями кишечника, хроническими заболеваниями, беременных [3,7-9].

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ КИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ (ТФМ)

Самой серьезной проблемой при консервативном лечении КИ является рецидив заболевания. Обычно, эпизоды первичной КИ лечатся метронидазолом или ванкомицином [10]. Вероятность развития рецидива при этом достигает 35% после первоначального улучшения, у 65% – развивается хроническая рецидивирующая форма заболевания [11]. Риск неэффективной терапии и последующего рецидива возрастает по мере увеличения количества эпизодов КИ. При первом эпизоде вероятность рецидива составляет 15-30%, а при втором и третьем эпизоде достигает 40 и 65%, соответственно [1,12,13]. Рецидивирующая КИ чаще встречается у пожилых пациентов, среди больных, постоянно использующих антибиотики, пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых необходимо использование ингибиторов протонной помпы [14,15]. Повышенная реакция на антитела после эпизода КИ связана с увеличением вероятности рецидива [16].

Согласно рекомендациям, при лечении КИ целесообразно назначать метронидазол или ванкомицин

immediately after a course of vancomycin for patients with multiple CDI recurrences. No data support the use of fidaxomicin in complicated or fulminant disease [14,18,19].

Fecal microbiota transplant (FMT) represents an effective alternative to traditional conservative CDI treatment, which is currently used increasingly in recurrent forms of this disease [20]. FMT restores gut microbiota diversity via instillation of donor stool into the gastrointestinal tract of a patient with CDI [21]. Since disruption of normal colonic flora balance, usually caused by antibiotics, allows *Clostridium difficile* strains to overpopulate the gut and thus cause CDI. A reintroduction of normal flora brought about by FMT via donor faeces, corrects the imbalance, so that the normal bowel function could be re-established [22].

In the «western medicine», the idea of restoring normal intestinal microflora by transplanting stool from healthy donors was for the first time published in 1958 by Eiseman, who had been treating a patient with pseudomembranous colitis [23]. However, the very first records documenting the use of this method date 2000 years back, actually, when Hong Ge treated food poisoning and severe diarrhoea in China [24].

Up until 1989, retention enemas had been the most common technique for FMT. In 1991, an alternative stool infusion via a duodenal tube was employed, in 1994 via a rectal tube, and in 1998 a technique was adopted using the colonoscope [22]. Efficiency rates of this procedure vary according to the site of infusion. In recent studies, it reaches 81% with application into the stomach; 86% in the duodenum/jejunum; 93% in the cecum/ascending colon; and 84% when applied into the distal colon [21].

In the Czech Republic, the method was used for the first time at the Department of Infectious Diseases of the University Hospital Brno in 2010 [25].

MATERIALS AND METHODS

In this prospective study, our patients in the Department of Infectious Diseases at the University Hospital Brno were admitted with microbiologically verified colitis recurrences (second or more attacks) caused by *Clostridium difficile* during the five year period from 2010 to 2014. At the beginning of the treatment, targeted antibiotic regime was applied to each patient so as to reduce the mucosal inflammation. The antibiotics were discontinued the day before FMT. In the subgroup of patients with nasojejunal tube application was in the evening and in the morning before FMT administered 20 mg of omeprazole orally to reduce the gastric pH. Then the stool ultrafiltrate was instilled with single application. In two patients

per os [7,14]. Если первый эпизод, как правило, излечивается в течение 10-14 дней, рецидив, вследствие вероятной невосприимчивости КИ, может потребовать назначения антибиотиков на существенно более длительный срок, возможно в течение 4-6 недель [14,17]. Лечение ванкомицином – это метод выбора для тяжелого первого рецидива или для любых последующих рецидивов, обычно в пролонгированном (частота рецидивов – 31%) или пульс (частота рецидивов – 14%) режимах [10,11,18].

Фидаксомицин может быть назначен при лечении рецидивов КИ и первичного эпизода КК, когда есть высокий риск рецидива (например, у пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также требующими длительного применения любых антибиотиков). Кроме того, фидаксомицин назначают сразу после курса ванкомицина у пациентов с многократными рецидивами КК. Данных об эффективности фидаксомицина при лечении осложненной или фульминантной формы болезни нет [14,18,19].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) представляет эффективную альтернативу традиционному консервативному лечению КК, которое в настоящее время все чаще применяют при рецидивных формах этого заболевания [20]. Изменения нормальной микрофлоры кишечника при лечении антибиотиками обычно позволяет клостридиям перенаселить пищеварительный тракт и, таким образом, вызывает КИ. ТФМ восстанавливает качественный состав пищеварительного тракта путем введения донорского стула в желудочно-кишечный тракт пациента с КИ [21]. Пересадка нормальной флоры при ТФМ исправляет дисбиоз и восстанавливает нормальную функцию кишки [22].

В «западной медицине» идея восстанавливать нормальную микрофлору кишечника, пересаживая стул от здоровых доноров, была впервые высказана в 1958 г. Eiseman В., при лечении псевдомембранозного колита [23]. Однако самый первый документированный случай использования этого метода имел место 2000 лет назад, когда Ги Хонг (GeHong) лечила пищевое отравление и острую диарею в Китае [24].

Вплоть до 1989 г. введение раствора с помощью клизмы было наиболее распространенной техникой ТФМ. В 1991 г. впервые был применен альтернативный метод введения раствора с фекальной микрофлорой через дуоденальный зонд, в 1994 г. – через ректоскоп, а в 1998 г. для этого был использован колоноскоп [22]. Показатели эффективности этой манипуляции варьируют в зависимости от способа введения раствора. В современных исследованиях она достигает 81% с применением через желудочный зонд; 86% – через зонд, установлен-

was ultra filtrate in stilled as rectal enema. Before rectal application the bowel was prepared with at least 2 litres of macrogol and patients orally received 2 mg of loperamide to slow intestinal peristalsis; it was recommended to hold rectal enema for 1 hour, during which the patient gently rotated on a bed.

Preparation of ultrafiltrate: 20-40 g of donor stool (collected on the same day application was performed, stored at the room temperature) was liquidised with a hand blender in 50-100 ml of normal saline solution until infusible, then filtered through a gauze. The solution obtained was applied with Janett's syringe. Individuals who had taken antibiotics within the last 3 months, as well as those who had in the last half year resided in epidemiologically risk areas (tropics and subtropics, low sociohygienic standard), and patients with acute or chronic digestive problems were excluded from the stool donation. In general, the individuals were excluded with positive serological tests (Anti-HIV-1,2, Syphilis and Viral hepatitis A, B, C and E) or with positive microbiological tests (cultivation of the obligatory intestinal pathogens, microscopic examination for the presence of parasite eggs, detection of *Clostridium difficile* toxins). Patients and stool donors signed informed consent. If there was no recurrence of symptoms – within 3 months of follow-up telephone checks, the fecal microbiota transplantation was assessed as successful.

RESULTS

During the reported period (2010-2014), 80 patients – 26 men and 54 women – underwent FMT. The average age of patients was 78 years, median 78 (range 35-94 years). The most common comorbidities were cardiovascular diseases (coronary artery disease in 46 patients, 53 patients with hypertension) followed by type 2 diabetes mellitus in 23 patients. Chronic renal insufficiency was present in 17 patients. Twelve subjects had a history of oncologic diseases. Twenty-seven patients (33.8%) were using chronic medication, some of them long-lasting proton pump inhibitors. Ten individuals were receiving chronic opioid therapy. There were 3 previous episodes of *Clostridium colitis* reorded among the study patients.

The vast majority of patients were treated with oral vancomycin before FMT only, and the therapy duration lasted 11.3 days on the average (median 11.0 days). The so-called extended scheme vancomycin therapy had been used before FMT in two patients, and two patients had been treated with vancomycin along with metronidazole. Nine cases were excluded from the final evaluation: 6 patients died within the period as a result of other serious comorbidities unrelated to FMT and

ный в двенадцатиперстной или тощей кишке; 93% – в слепой или восходящей ободочной кишке; 84% – если раствор вводили в дистальную часть толстой кишки [21].

В Чешской Республике впервые метод ТФМ был применен в инфекционном отделении Университетской клиники Брно в 2010 году [25].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное проспективное исследование проводилось в инфекционном отделении Университетской клиники г. Брно в период 2010-2014 гг. В исследование включали только пациентов с микробиологически подтверждёнными рецидивами колита, вызванного клостридиями.

Лечение начинали с антибиотиков, чтобы уменьшить воспаление слизистой оболочки. За день до процедуры ТФМ антибиотики отменяли. В группе пациентов с назоинтестинальным зондом перед ТФМ назначали омепразол 20 мг вечером и утром энтерально для снижения pH желудка. Затем одновременно вводился ультрафильтрат стула. Двум пациентам ультрафильтрат был введен путем ректальной клизмы. Перед ректальным применением кишка была подготовлена, по крайней мере, 2 литрами раствора макрогола, кроме того, назначали 2 мг лоперамида для замедления перистальтики кишечника; рекомендовалось удерживать ректальную клизму в течение 1 часа, в течение которого больного слегка переворачивали в постели.

Подготовка ультрафильтрата производилась следующим образом: 20-40 г донорского стула, собранного в день введения при комнатной температуре, измельчали ручным блендером с 50-100 мл физиологического раствора до однородной консистенции. Затем приготовленный раствор процеживали через марлю. Полученную взвесь вводили шприцем Жане. Из числа доноров были исключены лица, а) принимавшие антибиотики в течение последних 3 месяцев, б) те, кто проживали за последние полгода в эпидемиологически опасных областях (тропики и субтропики, территории с плохими гигиеническими условиями), в) с острыми или хроническими заболеваниями ЖКТ. Кроме того, были исключены люди с положительными серологическими реакциями на Anti-HIV-1,2, сифилис и вирусные гепатиты. Помимо этого, кандидаты в доноры с положительными результатами микробиологических тестов (избыточный рост облигатных патогенных микроорганизмов кишечника, обнаружение яиц паразитов и токсинов *Clostridium difficile*). Пациенты и доноры стула подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Хороший эффект ТФМ

we unfortunately lost contact with three more patients. In the first six patients, 20 grams of donor stool was used with a success rate of 50%. Among the remaining 65 patients who received the 40-g donor stool, FMT cured chronic recurrent *Clostridium difficile* colitis (CDC) in 54 cases, what corresponded to the 83.1% success rate. In the subgroup treated with rectal enema recurrence was observed in one of the two patients. Overall, after the first FMT cycle, we observed a recurrence in 5 patients. In these cases, FMT was initiated again using stool from another donor, and remission of *Clostridial* colitis was subsequently achieved with 3 cases. There were no deaths or severe complications related to FMT. In 2 subjects, there was one-day acute enterocolitis, which subsequently resolved spontaneously. Three individuals complained of long-term changes in defecation habits with several periods of alternating constipation and diarrhea overnight.

Fulminant *Clostridium Difficile* Colitis

Fulminant *Clostridium difficile* colitis (FCDC) or toxic megacolon resulting from the conservative treatment failure is a life-threatening condition. It occurs in 1-4% of patients with CDI, however, it may affect up to 10% [26,27]. Predictive clinical and laboratory features for the development of fulminant colitis in patients with CDI in recent studies have been put forth: high age (>70 years), prior CDI, high leukocytosis (>18,000/mm³), hemodynamic instability, use of antiperistaltic medication, and the clinical triad of increasing abdominal pain, distention and diarrhea [27].

The mortality rate in patients with FCDC rises steep. However, it seems difficult to set the right time for surgery. The decision to proceed with surgery is challenging because it requires balancing the risk of proceeding too late against the risk of unnecessarily removing the colon that could have recovered with non-surgical measures [17]. Subsidiary parameters of medical therapy failure include respiratory and/or renal insufficiency, age exceeding 60 years, peripheral vascular disease, congestive heart failure, and coagulopathy [28]. Urgent indications for surgery are signs of peritonitis, systemic toxicity not responding to antibiotic therapy, progressive colonic dilation because of potential perforation, toxic megacolon, mucous necrosis, and bleeding. In fact, the decision to perform emergency colectomy remains primarily empirical, but there is an evidence that early surgical intervention is crucial for reducing mortality [29]. It is subtotal colectomy with the end ileostomy that is the procedure of choice for patients requiring surgery for severe colitis or toxic megacolon, but this comes with a high morbidity and mortality rate reaching up to 30-50%

отмечали, если рецидив заболевания не наблюдался в течение 3 месяцев после процедуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ТФМ была выполнена 80 пациентам, из них было 54 (67,5%) женщины, средний возраст пациентов составил 78 (35-94) лет. Среди сопутствующих заболеваний были отмечены сердечно-сосудистые: ишемическая болезнь сердца – у 46 (57,5%) пациентов, артериальная гипертензия – у 53 (66,3%). Сахарный диабет 2 типа имел место у 23 (28,8%). Хронической почечной недостаточностью страдали 17 (21,3) пациентов. У 12 (15,0%) в анамнезе были онкологические заболевания. Двадцать семь (33,8%) пациентов систематически принимали лекарственные препараты, некоторые из них длительно применяли ингибиторы протонной помпы. Десять (12,5%) человек получали терапию опиоидами в течение длительного времени. Среди пациентов зарегистрировано 3 предшествующих эпизода клостридиального колита.

Абсолютному большинству пациентов до ТФМ проводили монотерапию ванкомицином со средней продолжительностью 11,3 дня (медиана – 11,0 дней). Так называемая расширенная схема лечения ванкомицином была назначена 2 (2,5%) пациентам и еще 2 (2,5%) ванкомицин сочетали с метронидазолом. Девять (11,3%) пациентов были исключены из анализа: 6 (7,5%) умерли в результате прогрессирования сопутствующих заболеваний, а их смерть не была связана с КИ и с ТФМ. С 3 (3,8%) мы, к сожалению, потеряли контакт для оценки результата. У первых 6 (7,5%) пациентов с дозой донорского стула 20 г показатель эффективности методики составил 50%.

У оставшихся 65 пациентов с дозой донорского стула 40 г, с помощью ТФМ хронический рецидивирующий КК был успешно излечен в 54 (67,5%) наблюдениях, что соответствовало показателю эффективности 83,1%. В подгруппе, где донорский раствор вводили ректально, рецидив был отмечен у одного из 2 больных. Среди всех пациентов после первого цикла ТФМ рецидив развился у 5 (6,3%) пациентов. В этих случаях ТФМ была повторно выполнена с использованием стула от другого донора, при этом излечение было достигнуто в 3 случаях из 5. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода или тяжелых осложнений, связанных с ТФМ. У 2 (2,5%) пациентов был однодневный острый энтероколит, который впоследствии разрешился самостоятельно. Три (3,8%) человека жаловались на периоды неустойчивого стула в ночное время.

[30]. These poor outcomes are probably the result of delays in surgery and need to be viewed in the light of the high overall mortality rate associated with the fulminant colitis in general, estimated to be up to 80% [31]. Evidence suggests that in appropriately selected patients, colectomy performed before the development of shock requiring vasopressors, respiratory failure, renal failure, multi-organ dysfunction, and mental status changes may reduce mortality of FCDC [28]. Rectum sparing total colectomy with the end ileostomy allows for disease control, patient stabilization, and preserves reconstruction options for the future. Segmental colectomy is not recommended, because it has generally been associated with higher mortality and does not address the pancolonic nature of the disease [32].

MATERIALS AND METHODS

For this prospective study we evaluated the operative treatment of patients with the FCDC at the Department of Surgery, University Hospital Brno, from January 2008 through December 2014.

The following data were considered: Demographic data, laboratory parameters, examination results using imaging methods, type of operation performed including indications for surgery, type and indication of previous antibiotic therapy, comorbidities, post-operative complications, histopathologic findings, as well as post-operative 30-day and 90-day mortality and morbidity. In order the predictors of morbidity and mortality be defined, our patient set was divided into two groups. The first group consisted of patients with post-operative surgical complications classified as I-III A Clavien-Dindo, while our second group comprised patients with IIIB-V grades of this classification [33]. To pick out significant risk factors, Fisher's exact test and Mann-Whitney's tests were used. The two-sided P value lower than 0.05 was set significant. The Log-rank test was used to compare the corresponding survival curves.

RESULTS

Between 2008 and 2014, positive clostridial toxins A or B were found in a total of 1,956 patients hospitalised at the University Hospital Brno. 175 patients were hospitalised in the surgical department and 1,781 in other departments with internal medicine specialization. 37 patients underwent Clostridium colitis surgery during that period what represented 1,89% of all patients with positive clostridial toxins.

All the patients with evident Clostridium difficile

Фульминантная форма клостридиального колита

Фульминантная форма клостридиального колита (ФКК) или токсический мегаколон развивается вследствие неэффективности консервативной терапии и является жизнеугрожающим состоянием. Этот вариант КК развивается, в среднем, у 1-4% пациентов, однако его частота может достигать 10% [26,27]. Клинические и лабораторные предикторы развития фульминантной формы у больных с КИ – пожилой возраст (>70 лет), предшествующая КИ, выраженный лейкоцитоз (>18000/мм³), нестабильная гемодинамика, применение препаратов антиперистальтического действия и клиническая триада симптомов – увеличения интенсивности болей в животе, вздутие живота и диарея [27].

Смертность среди больных с фульминантной формой КК значительно выше, чем в целом у пациентов с КИ. Однако, выбор правильного момента для определения показаний к хирургическому вмешательству представляется сложной задачей. Решение оперировать затруднено тем, что это требует правильной оценки баланса между риском появления необратимых изменений и риском напрасного удаления толстой кишки [17]. Дополнительные признаки неэффективности консервативной терапии включают дыхательную и/или почечную недостаточность, возраст >60 лет, заболевания периферических сосудов, застойную сердечную недостаточность и коагулопатию [28]. Срочными показаниями для хирургического вмешательства являются симптомы перитонита, выраженная системная воспалительная реакция, не отвечающая на антибиотикотерапию, прогрессивное расширение просвета толстой кишки и потенциальная перфорация кишки, токсического мегаколон, некроз слизистой и кровотечение. На самом деле, решение выполнить экстренную колэктомию принимается, прежде всего, эмпирически, однако, имеются данные, что раннее хирургическое вмешательство снижает вероятность летального исхода [29]. Субтотальная колэктомия с концевой илеостомией – метод выбора для пациентов, имеющих показания к операции при тяжелом колите или токсическом мегаколоне, при уровне летальности 30-50% [30]. Высокая вероятность неблагоприятного исхода, вероятно, это результат позднего определения показаний к хирургическому вмешательству и при этом общая летальность, связанная с ФКК достигает 80% [31]. Достоверно известно, что превентивная колэктомия, выполненная до развития шока и необходимости назначения вазопрессоров, возникновения явлений дыхательной, почечной и полиорганной недостаточности и развития нарушений сознания существенно снижает смертность от ФКК [28]. Тотальная колэктомия с концевой илеостомией

infection and colitis confirmed by CT or ultrasound examination or colonoscopy started with conservative treatment with metronidazole; 18 patients combined oral vancomycin with intravenous metronidazole and 3 patients received douches. Two patients after chemotherapy for hematological malignancy received metronidazole and vancomycin combined with meropenem. Four patients received metronidazole only and 2 patients with recurrent *Clostridium colitis* received vancomycin in monotherapy only. Surgery was indicated in cases of antibiotic treatment failure with clinical deterioration and disease progression.

Between 2008 and 2014 a total of 37 patients underwent surgery for FCDC at the University Hospital Brno; 9 men with the median age of 71 years and 28 women with the median age of 75 years. 33 patients were treated for their first attack of the disease, 3 patients for the second attack and one patient for the third attack of the disease. 11 patients underwent appendectomy before the attack of colitis. The most frequent comorbidities in our study were hypertension (25 patients), coronary artery disease in 17 patients, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 13, followed by the type 2 diabetes mellitus in 11 patients.

Operations performed included 6 (16,2%) total colectomies with end ileostomy, 29 (78,4%) subtotal colectomies with end ileostomy, 1 caecostomy, and 1 axial ileostomy. All the operations were performed in acute setting, primary anastomosis was not performed.

All patients undergoing surgery had the pseudomembranous colitis confirmed by histology. Two cases also included an ischemic factor. Both the patients had clostridial toxin in their stool, which was positive in 35 (94,6%) patients. One female patient with negative toxin had a positive colonoscopy finding of typical pseudomembranes.

As a part of diagnostics, 29 patients had a pre-operative CT with 96,5% specificity for evidenced colitis. A thickened colon wall was affirmed in 1 patient during the first examination, toxic megacolon was disclosed in 2 patients, and the rest had confirmed pan colitis with loose liquid in the abdominal cavity. 21 patients underwent ultrasound exams with 85,7% specificity. 5 patients with stood sigmoidoscopy, and 3 of them had typical pseudomembranes, while two others had colon dilatation with paralysis.

34 (91,9%) patients received antibiotic treatment prior to *Clostridium colitis* development. 9 (24,3%) patients received chinolon chemotherapeutics, 14 (37,8%) potentiated penicillinis, 10 (27,0%) antibiotics from the 2nd and 3rd generation of cephalosporins, and 3 (8,1%) macrolids; 12 patients received two or more antibiotics at the same time or consecutively. The

позволяет остановить развитие болезни, стабилизировать пациента и сохраняет возможность восстановления естественного пассажа по ЖКТ в будущем. Сегментарная колэктомия не рекомендована, потому что приводит к более высокой летальности и не устраняет причину болезни, так как остаются пораженные участки толстой кишки [32].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включали пациентов, которым проводилось хирургическое лечение при ФКК в хирургическом отделении Университетской клиники Брно в период 2008-2014 гг. Оценивали следующие параметры: демографические данные, результаты лабораторных исследований, результаты дополнительных методов исследования, показания и характер предшествующей антибиотикотерапии, характер и выраженность сопутствующих заболеваний, показания для хирургического лечения, характер перенесенной операции, характер, частота и выраженность послеоперационных осложнений, данные морфологического исследования удаленных препаратов, послеоперационная 30- и 90-дневная летальность. В ходе анализа данных пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из пациентов с послеоперационными хирургическими осложнениями, отнесенными к I-IIIА группам по классификации Clavien-Dindo, в то время как наша вторая группа включала пациентов с осложнениями IIIВ-V [33]. Для выявления достоверных факторов риска применяли точный тест Фишера и тест Манна-Уитни. Двухстороннее значение $p < 0,05$ было установлено как достоверное. Лонгранговый тест позволил сравнить соответствующие кривые выживания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период 2008-2014 гг. положительные результаты анализов на клостридиальные токсины А или В были обнаружены в общей сложности у 1956 пациентов, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинике г. Брно. Из них 175 (8,9%) находились в хирургическом отделении и 1781 (91,1%) – в различных терапевтических отделениях. Хирургические вмешательства были выполнены 37 (1,9%) пациентов.

Диагностическая программа у всех пациентов с КИ и КК включала компьютерную томографию, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза или колоноскопию.

Лечение начинали с метронидазола. Восемнадцать

Table 1. Surgical procedures in patients with fulminant clostridial colitis

Type of Procedure	Patients
Colectomy with endileostoma	6 (16.2%)
Subtotal colectomy with endileostoma	29 (78.4%)
Caecostomy	1 (2.7%)
Loop ileostomy	1 (2.7%)
Total	37 (100.0%)

Таблица 1. Характер хирургических вмешательств у пациентов с ФКК

Характер операции	Количество пациентов
Колэктомия с концевой илеостомией	6 (16,2%)
Субтотальная колэктомия с концевой илеостомией	29 (78,4%)
Цекостомия	1 (2,7%)
Петлевая илеостомия	1 (2,7%)
Всего	37 (100,0%)

most frequent indication for these drugs was urinary infection in 15 cases (40.5%), followed by bronchopneumonia in 10 cases (27.0%), antibiotic coverage or treatment of surgical infections after osteosynthetic, vascular and neurosurgical operations (21.6%), and exacerbation of COPD (8.1%).

Diarrhoea was present in 34 (91.9%) of the patients. The mean CRP value was 149 mg/l (median 139), leukocytes $32.4 \times 10^9/l$ (median 32), trombocytes $280.9 \times 10^9/l$ (median 278), procalcitonin 3.5 ug/l (median 1.7), albumin 17.9 g/l (median 18.2), and total proteins 43.9 g/l (median 46.4).

Coagulopathy with INR >1.5 was present in 13 patients (35.1%), one patient even developed disseminated intravascular coagulation. Prior to operation, hemodynamic instability was recognized in 18 patients, 13 of whom had to have circulation support by catecholamines. The quality of consciousness was modified in 9 patients with seven requiring artificial pulmonary ventilation prior to operation to treat septic shock symptoms.

Operations were indicated in 14 patients with sepsis or septic shock symptoms, after which 6 patients progressed to multi-organ failure. Other indications to surgery comprised signs of peritoneal disturbance in 7 cases, 6 more patients displayed toxic megacolon symptoms, and another 7 were operated on due to the colonic affection progression and profuse diarrhoea despite maximal conservative therapy.

The 30-day mortality rate was 35.1% amongst our patients (2× renal failure, 2× cardiac failure, 3× bronchopneumonia, 6× multiple system organ failure and septic shock). Morbidity reached 89% (4× bronchopneumonia, 6× urinary infection, 13× wound

(48,6%) пациентам назначили ванкомицин per os с внутривенным введением метронидазола. Двое (5,4%) пациентов, проходивших химиотерапию по поводу гематологических заболеваний, принимали метронидазол и ванкомицин совместно с меропенемом. Четырём (10,8%) пациентам назначили только метронидазол и двум (5,4%) с рецидивирующим кластридиальным колитом – монотерапию ванкомицином. Показанием к операции являлась неэффективное консервативное лечение с клиническим прогрессирующим ухудшением состояния пациентов. Из 37 пациентов было 9 (24,3%) мужчин (средний возраст 71 год) и 28 (75,7%) женщин (средний возраст 75 лет). У 33 (89,2%) пациентов был отмечен первый эпизод КК, у 3 (8,1%) имел место рецидив КК и у 1 (2,7%) – третий эпизода болезни. Одиннадцать (29,7%) пациентов перенесли аппендэктомию до развития КК. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия – 25 (67,6%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – 17 (45,9%) пациентов, ХОБЛ – 13 (35,1%) пациентов и сахарный диабет 2 типа – 11 (29,7%) пациентов.

Характер хирургических вмешательств представлен в таблице 1.

У всех оперированных пациентов диагноз КК был подтвержден гистологически. В 2 (5,4%) наблюдениях также в препарате были выявлены ишемические изменения в стенке кишки.

Кластридиальный токсин в кале был обнаружен у 35 (94,6%) пациентов. У одной пациентки с отрицательным результатом исследование на кластридиальный токсин при колоноскопии обнаружены типичные псевдомембраны.

Предоперационная КТ была выполнена 29 (78,4%) пациентам, которая со специфичностью 96,5% подтвердила диагноз колита. Утолщение стенки толстой кишки отмечено у 1 (2,7%) пациента при первичном обследовании, токсический мегаколон обнаружен у 2 (5,4%) пациентов, в остальных случаях было выявлено тотальное поражение толстой кишки со свободной жидкостью в брюшной полости. Ультразвуковое исследование брюшной полости было выполнено 21 (56,8%) пациенту, специфичность исследования составила 85,7%. Сигмоидоскопию выполнили 5 (13,5%) пациентам и у 3 (8,1%) из них были обнаружены псевдомембраны, в то время как у 2 (5,4%) других имела место дилатация толстой кишки с отсутствием перистальтики.

До развития КК 34 (91,9%) пациента получали антибиотикотерапию, из них 9 (24,3%) получали фторхинолоны, 14 (37,8%) – пенициллины, 10 (27,0%) – цефалоспорины II и III поколения и 3 (8,1%) – макролиды. Два и более антибиотиков одновременно или последовательно принимали

Table 2. Mortality structure post-op mortality in patients with fulminant clostridial colitis

Mortality Cause	Patients
Renalfailure	2 (5.4%)
Heartfailure	2 (5.4%)
Bronchopneumonia	3 (8.1%)
Multiple organ dysfunction syndrome& septic shock	6 (16.2%)
Total	13 (35.1%)

Таблица 2. Причины послеоперационной летальности пациентов, оперированных по поводу ФКК

Причины летальности	Количество больных
Почечная недостаточность	2 (5,4%)
Сердечная недостаточность	2 (5,4%)
Бронхопневмония	3 (8,1%)
Полиорганная недостаточность и септический шок	6 (16,2%)
Всего	13 (35,1%)

Table 3. Post-op complications in patients with fulminant clostridial colitis

Complication	Patients
Bronchopneumonia	4 (10.8%)
Urinaryinfection	6 (16.2%)
Wound infection	13 (35.1%)
Coagulopathywith peritoneal bleeding	3 (8.1%)
Atrial fibrillation with heart failure	4 (10.8%)
Renalfailure	5 (13.5%)
Intestinal bleeding	1 (2.7%)
Delirium	1 (2.7%)

Таблица 3. Характер осложнений пациентов, оперированных по поводу ФКК

Характер осложнений	Количество больных
Бронхопневмония	4 (10,8%)
Инфекция мочевыводящих путей	6 (16,2%)
Нагноение ран	13 (35,1%)
Коагулопатия с развитием внутрибрюшного кровотечения	3 (8,1%)
Фибрилляция предсердий с развитием сердечной недостаточности	4 (10,8%)
Почечная недостаточность	5 (13,5%)
Кишечное кровотечение	1 (2,7%)
Делирий	1 (2,7%)

dehiscence, 3x coagulopathy with haemoperitoneum, 4x atrial fibrillation + cardiac insufficiency, 5x renal insufficiency, 1x delirium, 2x intestinal bleeding). 12 patients had two or more complications during the postoperative period.

In order to define predictors of morbidity and mortality, we divided our cohort into two groups. The first group consisted of patients with post-

12 (32,4%) пациентов. Показанием к антибиотикотерапии у них были инфекции мочевыводящих путей в 15 (40,5%) наблюдениях, бронхопневмония – в 10 (27,0%), антибиотикопрофилактика или лечение хирургических инфекций после остеосинтеза, сосудистых и нейрохирургических операций – в 8 (21,6%), а также обострение ХОБЛ – в 3 (8,1%). Диарейный синдром был отмечен у 34 (91,9%) пациентов. В среднем уровень С-реактивного белка составил 149 мг/л (медиана – 139 мг/л), лейкоцитов – $32,4 \times 10^9/\text{л}$ (медиана – $32 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов – $280,9 \times 10^9/\text{л}$ (медиана – $278 \times 10^9/\text{л}$), прокальцитонина – 3,5 мкг/л (медиана 1,7 мкг/л), альбумин – 17,9 г/л (медиана 18,2 г/л) и общий белок – 43,9 г/л (медиана 46,4 г/л).

Коагулопатия имела место у 13 (35,1%) пациентов с уровнем МНО>1,5. У 1 (2,7%) пациента развился ДВС синдром. Перед операцией нестабильная гемодинамика была зарегистрирована у 18 (48,6%) пациентов, 13 (35,1%) из них нуждались в назначении вазопрессоров. Нарушения сознания развились у 9 (24,3%) пациентов, из них 7 (18,9%) требовали ИВЛ до операции для лечения симптомов септического шока.

Показанием к хирургическому вмешательству в 14 (37,8%) случаях были явления сепсиса или септического шока, причём в последующем состоянии 6 из них усугубилось до развития полиорганной недостаточности. Другие показания к операции включали клиническую картину перитонита в 7 (18,9%) наблюдениях, в 6 (16,2%) – токсический мегаколон и 7 (18,9%) пациентов были прооперированы в связи с прогрессирующей профузной диареей, несмотря на консервативную терапию в максимальных дозах.

30-дневная смертность составила 35,1%. Причины смерти больных представлены в таблице 2.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 33 (89,1%) пациентов. Характер осложнений представлен в таблице 3.

У 12 (36,3%) из 33 пациентов развилось два и более послеоперационных осложнений.

Для определения показателей осложнения и смертности, мы разделили наш контингент на две группы. Первая группа состояла из пациентов с послеоперационными осложнениями типа I-IIIА, согласно классификации Clavien-Dindo, в то время как вторая группа состояла из пациентов с осложнениями IIIB-V, согласно данной классификации. Статистически значимыми факторами, влияющими на увеличение послеоперационной летальности и высокий уровень послеоперационных осложнений, стали: нарушение сознания перед операцией ($p=0,008$), уровень альбумина крови в день операции ≤ 20 г/л ($p=0,005$) и уровень общего белка крови

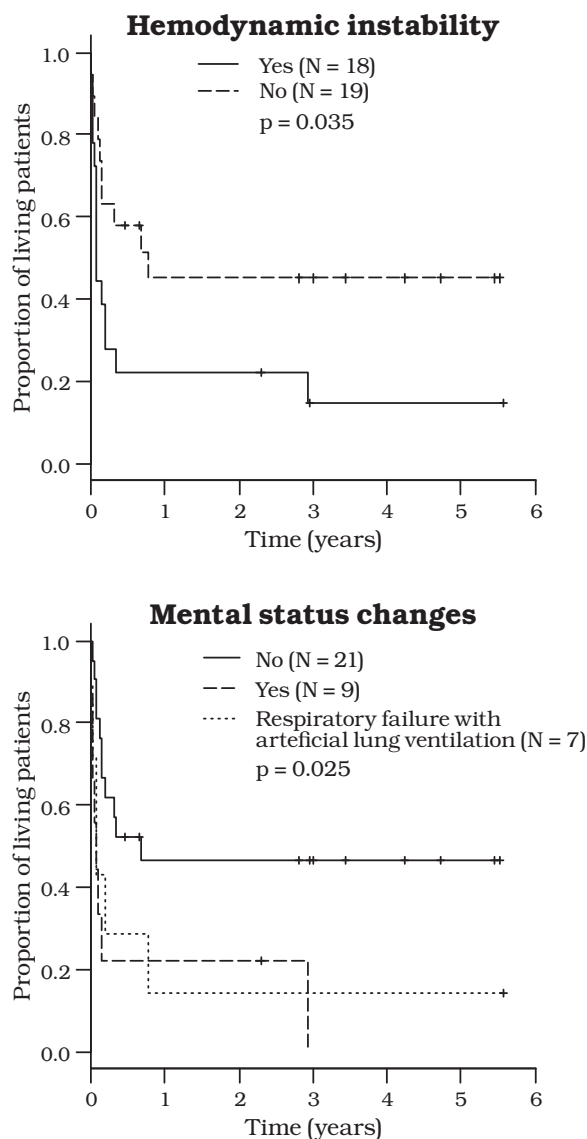


Figure 1. Statistically significant factors negatively affecting overall survival

Рисунок 1. Статистически значимые факторы негативного прогноза по выживаемости при КИ (гемодинамика, состояние сознания)

operative complications of I-IIIa grades according to Clavien-Dindo classification, while the second group consisted of patients with IIIB-V grades according to it. Statistically significant factors affecting increased mortality and serious postoperative complication incidence were then: Mental status changes before surgery (p-value 0.008), the albumin level on the day of surgery ≤ 20 g/l (p-value 0.005), and the total serum proteins level on the day of surgery ≤ 45 g/l (p-value 0.037) (Table 1).

Similarly, statistically significant factors prevent to decrease overall survival were: Hemodynamic instability before surgery (p-value=0.035), mental status changes or artificial lung ventilation with

в день операции ≤ 45 г/л (p=0,037) (Табл. 4).

Так же статистически достоверными факторами, отрицательно влияющими на общую выживаемость стали нестабильная гемодинамика перед операцией (p=0,035), нарушение сознания или ИВЛ с фармакологической седацией перед операцией (p=0,025) (Рис. 1), уровень С-реактивного белка в день операции >75 мг/л (p=0,034), уровень альбумина в день операции $\leq 18,5$ г/л (p=0,007), уровень мочевины крови в день операции >10 ммоль/л (p=0,019) и уровень креатинина сыворотки крови в день операции >120 мкмоль/л (p=0,004) (Рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующая КИ и трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)

В настоящее время, основная проблема при консервативном лечении КИ – это высокая частота рецидивирования [10]. ТФМ активно внедряется в лечебную практику и, как оказалось, является эффективной альтернативой традиционному консервативному лечению рецидивирующего КИ [20]. КИ – идеальное состояние для лечения с помощью ТФМ, так как это, прежде всего, дисбиоз желудочно-кишечного тракта с повышенной концентрацией *Clostridium difficile*. КИ традиционно лечили антибиотиками. Однако, при этом лечении также происходит неблагоприятное воздействие на микробиоту, а вероятность рецидива составляет не менее 20%, которая увеличивается с каждым последующим эпизодом КИ [7,11]. Напротив, ТФМ корректирует состав микробиоты, разобрав патогенетические звенья КИ и восстанавливая нормальную микрофлору пациента, которая поддерживает структурный и функциональный гомеостаз при получении микробиоты от подходящего донора [34].

В первый систематический обзор, опубликованный Gough E. в 2011 г., были включены 317 пациентов с рецидивирующей КИ. Приготовленный раствор на тот момент вводили через клизму, назоинтестинальный зонд, гастроскоп и колоноскоп. Положительный клинический эффект был зарегистрирован у 92% пациентов, причём у 89% – уже после первого введения без серьезных осложнений. Согласно данным этого систематического обзора, 35% пациентам раствор вводили через клизму (эффективность метода составила 95%), 23% пациентам – через назоинтестинальный зонд или гастроскоп (эффективность метода – 76%) и 19% – при помощи колоноскопа (эффективность 89%). Таким образом, была выявлена зависимость эффективности ТФМ от пути введения лечебного раствора, особенностей донора, объема вводимого



ПРЕЗИДЕНТ
Ассоциации колопроктологов России
профессор Юрий Анатольевич Шелягин

Общероссийская общественная организация

"Ассоциация колопроктологов России", созданная 3 октября 1991г. по инициативе врачей-колопроктологов РФ, является уникальной в своей сфере и одной из старейших общественных медицинских ассоциаций. На данный момент в Ассоциации состоит более 800 колопроктологов, практически из всех субъектов РФ

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

- совершенствование и улучшение лечебно-диагностической помощи больным с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;
- профессиональная подготовка, специализация, сертификация и усовершенствование врачей колопроктологов и повышение их профессионального, научного и интеллектуального уровня;
- защита профессиональных и личных интересов врачей-колопроктологов в государственных, общественных и иных организациях в РФ и за рубежом;
- разработка и внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий и более рациональных форм организации помощи колопроктологическим больным в практику работы региональных колопроктологических центров, отделений и кабинетов;
- издание научно-практического медицинского журнала "Колопроктология", входящего в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ;
- международное сотрудничество с организациями и объединениями колопроктологов и врачей смежных специальностей, участие в организации и работе различных зарубежных конференций;
- организация и проведение Всероссийских Съездов колопроктологов, а также общероссийских межрегиональных и региональных конференций, симпозиумов и семинаров по актуальным проблемам колопроктологии.

<http://akr-online.ru>

Членами Ассоциации могут быть граждане РФ и иностранные граждане, имеющие высшее медицинское образование, прошедшие специализацию по колопроктологии, работающие в области колопроктологии не менее 3-х лет, признающие Устав организации и участвующие в ее деятельности

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

- более низкие регистрационные взносы на участие в Общероссийских научно-практических мероприятиях;
- бесплатная подписка и рассылка журнала "Колопроктология" (для не имеющих задолженности по уплате членских взносов);
- преимущества при зачислении на цикл повышения квалификации;
- информационная поддержка и юридически-правовая защита членов Ассоциации;
- членам Ассоциации выдается сертификат установленного Правлением образца

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ГНЦК

Профессиональная переподготовка

- Колопроктология
- Эндоскопия

Повышение квалификации

- Колопроктология
- Эндоскопия
- Колоноскопия. Теория и практика выполнения
- Обеспечение анестезиологического пособия колопроктологическим больным
- Лапароскопические технологии в колопроктологии
- Функциональные методы диагностики и лечения болезней толстой кишки
- УЗ-методы диагностики в колопроктологии
- Гастроэнтерология

Заявки на обучение принимаются по адресу:

123423 г.Москва, ул.Саляма Адиля, д.2,
3 этаж, каб.№90 А, руководитель
учебно-методического отделения
Шадина Наталья Евгеньевна

тел.: +7(499)642-54-41, +7(499)199-97-23
e-mail: natalya.shadina@mail.ru, info@gnck.ru



АДРЕС АССОЦИАЦИИ

123423, г.Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2

Тел.: 8(499)199-97-23
Факс: 8(499)199-04-09 (для Артамоновой П.Ю.)
E-mail: polinav@mail.ru

Реквизиты для уплаты членских взносов:

ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411
Р/сч. 40703810300350000028
в Филиал "Центральный" Банка ВТБ (ПАО) г.Москва
к/сч. 30101810145250000411



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Для оплаты вступительного взноса в Ассоциацию колопроктологов России и оплату годовых членских взносов Вы можете воспользоваться прилагаемыми квитанциями

Извещение	Форма № ПД-4	
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ГODOVЫЙ ЧЛЕНСКИЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____	
	Адрес плательщика: _____	
	Сумма платежа: 1000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
	С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
	Подпись плательщика	

Квитанция	Форма № ПД-4	
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ГODOVЫЙ ЧЛЕНСКИЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____	
	Адрес плательщика: _____	
	Сумма платежа: 1000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
	С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
	Подпись плательщика	

✂ - линия отреза

Кассир	Форма № ПД-4	
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____	
	Адрес плательщика: _____	
	Сумма платежа: 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
	С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
	Подпись плательщика	

Квитанция	Форма № ПД-4	
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____	
	Адрес плательщика: _____	
	Сумма платежа: 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 201__ г.	
	С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
	Подпись плательщика	

КВИТАНЦИЯ НА ОПЛАТУ ГОДОВОГО ЧЛЕНСКОГО ВЗНОСА

КВИТАНЦИЯ НА ОПЛАТУ ВСТУПИТЕЛЬНОГО ВЗНОСА*
(* – Вступительный взнос оплачивается вместе с годовым)

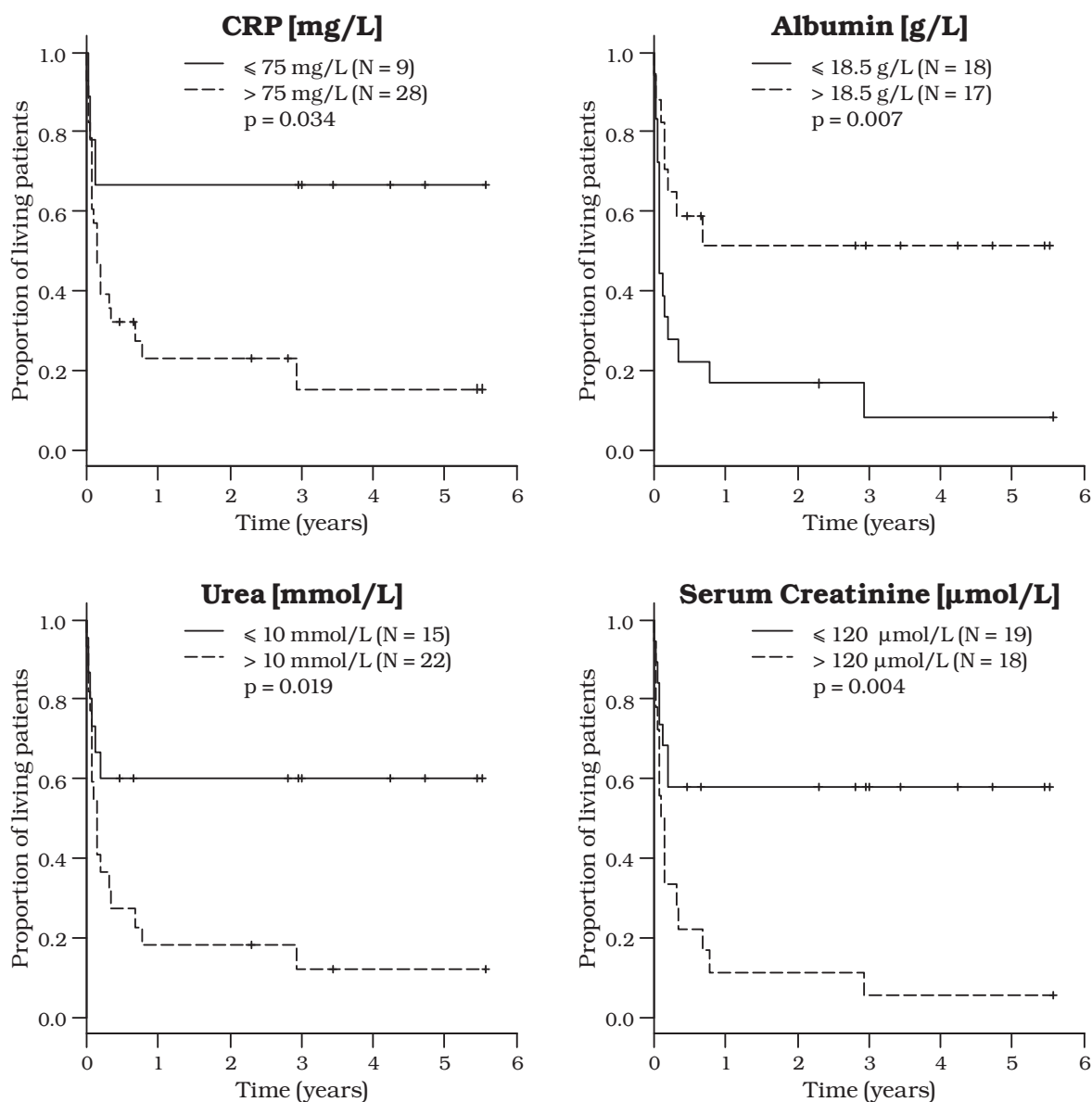


Figure 2. Statistically significant factors negatively affecting overall survival

Рисунок 2. Статистически значимые факторы негативного прогноза по выживаемости при КИ (СРБ, альбумин, мочеви́на и креатинин)

pharmacologic attenuation of consciousness before surgery (p-value=0,025) (Figure 1), the CRP value on the day of surgery >75 mg/l (p-value=0,034), the albumin level on the day of surgery $\leq 18,5$ g/l (p=0,007), the blood urea on the day of surgery >10 mmol/l (p-value=0,019), and the serum creatinine on the day of surgery >120 μ mol/l (p-value=0,004) (Figure 2).

DISCUSSION

Recurrent CDI and fecal microbiota transplant (FMT)

A current challenge with conservative CDI treatment is

го раствора и особенностей проводимого лечения перед ТФМ [20].

Совсем недавно был опубликован систематический обзор Cammarota G., посвящённый данной проблеме [21]. В анализ были включены двадцать публикаций с сериями клинических случаев, 15 историй болезни и 1 рандомизированное контролируемое исследование. Всего для анализа в обзор было включено 467 пациентов с рецидивирующей КИ, которым была проведена ТФМ. Эффективность варьировала в зависимости от способа введения. При введении лечебного раствора через желудочный зонд лечение было эффективным у 81% пациентов, при введении через зонд

Table 4. Factors affecting the increased mortality and incidence of serious postoperative complications

Parameters		Clavien-Dindo category		p-value*
		0-3	4-5	
Mental status changes	No	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0,008
	Yes	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
	Respiratory failure with arteficial lung ventilation	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
Leukocyte count	$\leq 20 \times 10^9/L$	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,462
	$> 20 \times 10^9/L$	14 (50,0%)	14 (50,0%)	
Albumin	$\leq 20 g/L$	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,005
	$> 20 g/L$	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
Total serum protein	$\leq 45 g/L$	5 (31,3%)	11 (68,8%)	0,037
	$> 45 g/L$	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
Serum creatinine	$\leq 104 \mu mol/L$	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,498
	$> 104 \mu mol/L$	11 (47,8%)	12 (52,2%)	

* Fisher's exact test

Таблица 4. Факторы, оказывающие влияние на осложнения и летальность

Показатель		Осложнения по Clavien-Dindo		p-value*
		0-III	IV-V	
Нарушения сознания	Нет	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0,008
	Есть	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
	Дыхательная недостаточность, ИВЛ	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
Лейкоциты	$\leq 20 \times 10^9/L$	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,462
	$> 20 \times 10^9/L$	14 (50,0%)	14 (50,0%)	
Альбумин	$\leq 20 g/L$	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,005
	$> 20 g/L$	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
Общий белок крови	$\leq 45 g/L$	5 (31,3%)	11 (68,8%)	0,037
	$> 45 g/L$	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
Креатинин сыворотки	$\leq 104 \mu mol/L$	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,498
	$> 104 \mu mol/L$	11 (47,8%)	12 (52,2%)	

* точный критерий Фишера

frequent disease recurrence [10]. FMT intervention is increasing and has proven to be an effective alternative to traditional conservative CDI treatment for recurrent forms of this disease [20]. CDI is an ideal condition for FMT, since it is primarily a gastrointestinal dysbiosis with *Clostridium difficile* overgrowth. CDI has traditionally been treated with antibiotics. However, this therapy results in further microbiota damage and has the recurrence rate no lower than 20%, which increases with each subsequent CDI episode [7,11]. Furthermore, antibiotics worsen the underlying cause, i.e. the dysbiosis. They do not offset the abnormal microbiome. On the other hand, FMT corrects the imbalanced microbiota that underlies CDI pathogenesis by providing the patient with healthy microbiota that have capable of restoring and maintaining structural and functional homeostasis when derived from a suitable donor [34].

The initial systematic literature review published by Gough in 2011 included 317 patients with the recurrent CDI treated with FMT via enema, nasojejunal-tube by gastroscopy, or colonoscopy.

в двенадцатиперстную или тощую кишку – у 86%, при введении через колоноскоп в слепую или восходящую кишку – у 93%, при введении в дистальную часть толстой кишки с помощью клизмы – у 84%. Тяжелых осложнений, связанных с процедурой, отмечено не было [21].

В 2013 г. van Nood E. опубликовал результаты проспективного рандомизированного исследования. По данным этого автора, ТФМ была эффективна у 94% пациентов, которые принимали ванкомицин в течение 5 дней, при одно- или двукратном введении лечебного раствора. В тоже время ТФМ была эффективной только у 31% больных, получавших ванкомицин в течение 14 дней и у 23% пациентов, получавших ванкомицин в течение 14 дней, и которым выполнялись санации толстой кишки [35].

В 2014 г. была разработана новая форма введения лечебного раствора при ТФМ [36]. При этом лечебный раствор применялся в виде замороженных капсул, приготовленные из материала, полученного от разных доноров. В исследование были включены 20 пациентов с рецидивирующей КИ.

Clinical resolution occurred in 92% of patients (89% after a single treatment) without serious adverse effects. In critiqued studies, 35% of patients received FMT via enema with the response rate of 95%, 23% patients received FMT via naso-jejunal tube by gastroscope, with the response rate of 76%; and 19% via colonoscopy, with the response rate of 89%. The efficacy varied by the route of instillation, relationship to stool donor, volume of FMT given, and the treatment before infusion [20].

Cammarota et al. recently published their systematic review [21]. Twenty full-text case series, 15 case reports, and 1 randomized controlled study were included in the final analysis. Among the total of 536 patients with recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea treated with FMT, 467 (87%) experienced its resolution. Resolution rates varied according to the infusion site: 81% in the stomach, 86% in the duodenum/jejunum, 93% in the caecum/ascending colon, and 84% in the distal colon. No severe adverse events were reported with this procedure [21].

In 2013, Van Nood published FMT randomized trial results with symptoms resolution in 94% of patients who had been receiving vancomycin for 5 days followed by either 1 or 2 FMT applications vs 31% in patients who had been receiving vancomycin only for 14 days and 23% for those receiving vancomycin for 14 days accompanied with bowel lavage [35].

In 2014, a new form of FMT application was detailed by Youngster et al. [36]. In this study, frozen FMT capsules prepared from prescreened unrelated donors were utilized in 20 patients with the recurrent CDI. 14 (70%) patients displayed diarrhea resolution after the first treatment, and additional 4 patients responded after the second treatment giving the overall clinical resolution rate of 90% [36].

In our hospital, FMT application via naso-jejunal tube is currently preferred at the Department of Infectious Diseases. Rectal application route is not so well accepted by patients at the average age of 78 years. Majority of patients with the recurrent form of *Clostridial colitis* treated at our department suffer from an advanced degree of protein-energy malnutrition. It relates to the significant reduction of self-care and often with presence of faecal incontinence. In these individuals, the preparation of the bowel prior to application of FMT with laxatives is very difficult. In our study, 78 (97,5%) patients from all 80 patients had FMT applicated via naso-jejunal tube and 2 (2,5%) patients as rectal enema. Similarly to van Nood [35], most of our patients were treated with oral vancomycin before FMT. Twenty grams of donor stool were used for the first six patients with the success rate of 50%. Among the remaining 65 patients who

У 14 (70%) было отмечено излечение после первого введения действующего агента и еще 4 пациента были излечены после второго введения. Общий клинический эффект составил 90% [36].

В инфекционном отделении нашей больницы на данный момент наиболее предпочтительным методом является проведение ТФМ через назоеюнальный зонд. Ректальный путь введения затруднен у пациентов со средним возрастом 78 лет. Большинство пациентов с рецидивирующей формой КК, лечившихся в нашем отделении, имели среднюю степень белково-энергетической недостаточности. Это обусловлено сокращением возможности пациентов по самостоятельному уходу за собой и с наличием инконтиненции. Подготовка кишки легкими слабительными до проведения ТФМ у таких пациентов серьезно затруднена. В нашем исследовании у 78 (97,5%) пациентов ТФМ вводилась через назоеюнальный зонд и только 2 (2,5%) – в виде ректальной клизмы. Так же, как и в исследованиях van Nood E. [35], большинство наших пациентов получали ванкомицин перед ТФМ. Первым шести пациентам было введено 20 грамм донорского кала с показателем эффективности 50%. Среди оставшихся 65 пациентов, которым были введены 40 грамм донорского кала, ТФМ позволило излечить хронический рецидивирующий КК в 54 (83,1%) случаях. В группе пациентов, которым лечебный раствор вводили через клизму, данный показатель составил 50%. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода, либо случаев тяжелых осложнений, связанных с ТФМ.

Рекомендации для диагностики и лечения КИ в Чешской Республике были изданы в 2014 [37]. Мировое общество неотложной хирургии выпустило рекомендации для лечения КИ среди хирургических пациентов в 2015 [19]. В обоих документах ТФМ рекомендована как часть лечения рецидивирующей формы КИ [19,37].

Хирургическое лечение фульминантного КК

Целью нашего исследования было изучение результатов хирургического лечения фульминантной формы КК в одном учреждении за семилетний период, а также определить факторы риска, приводящие к тяжелым послеоперационным осложнениям, высокой летальности и низким показателям общей выживаемости.

С хирургической точки зрения, точное и своевременное определение показаний к операции – важнейшая и жизненно значимая проблема для пациентов с ФКК, так как литературные данные свидетельствуют о сопоставимых показателях смертности при затягивании хирургического вмешательства и смертностью вообще без операции

were administered 40 g donor stool, FMT resolved the chronic recurrent courses of CDC in 54 cases what corresponded to 83,1% of the success rate. In the subgroup treated with rectal enema, the success rate of 50% was achieved. There were no deaths or severe complications related to FMT.

Guidelines for the diagnosis and treatment of CDI in the Czech Republic were published in 2014 [37]. The World Society of Emergency Surgery issued guidelines for management of CDI in surgical patients in 2015 [19]. Both of them have recommended FMT as apart of the treatment for the recurrent form of CDI [19,37].

Surgical treatment of fulminant *Clostridium difficile* colitis

The aim of our study was to evaluate results of surgical treatment in patients with FCDC in one institution over the 7-year period and to reveal risk factors leading to serious postoperative morbidity, increased mortality, and low overall survival.

From the surgical point of view, timing is the crucial issue for FCDC patients in relation to their survival, because there is an evidence that the mortality following late surgery compares to the mortality without surgery [29,38,39]. For this reason, many authors has been striving to determine the risk factors for FCDC development [27], the parameters predicting medical therapy failure [28], and the risk factors increasing surgical treatment mortality [29,39,40]. The predictive clinical and laboratory factors causing fulminant colitis development among CDI patients have been recorded in a recent study published by Girotra. They include: old age (>70 years), preceding CDI, profound leukocytosis ($>18,000/\text{mm}^3$), hemodynamic instability, use of antiperistaltic medications, and the clinical triad of increasing abdominal pain, distention and diarrhea [27]. Kaiser has already presented the parameters predicting the medical therapy failure: respiratory and/or renal insufficiency, age greater than 60 years, peripheral vascular disease, congestive heart failure, and coagulopathy [28].

The most frequent current operation for fulminant colitis is a colectomy with end ileostomy. According to published data, 1-3.8% of patients with CDI undergo this operation [41-43]. Most published results indicate the mortality for this operation to range between 30-50% [30].

Some authors have been attempting to determine precise factors that could predict higher mortality after colectomy for *Clostridium colitis* [29]. Lamontagne compared patients hospitalised at the ICU after colectomy for *Clostridium colitis* with the patients hospitalised at the ICU for other conditions. He recorded the following factors influencing

[29,38,39]. В связи с этим многие авторы стремились определить достоверные факторы риска перехода КК в фульминантную форму [27], предикторы неэффективности консервативной терапии при этом [28] и факторы негативного прогноза послеоперационной летальности [29,39,40]. В современном исследовании, опубликованном Girotra M., были сформулированы основные прогностические клинические и лабораторные факторы риска развития молниеносного колита среди пациентов с КИ. Среди них были: пожилой возраст (>70 лет), эпизод КИ в анамнезе, выраженный лейкоцитоз ($>18000/\text{мм}^3$), нестабильная гемодинамика, применение препаратов с антиперистальтическим действием и клиническая триада в виде усиления боли в животе, вздутия и диареи [27]. Ранее Kaiser A.M. выявил, предикторы неэффективности консервативной терапии: дыхательная и/или почечная недостаточность, возраст >60 лет, заболевания периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность и коагулопатия [28]. Наиболее распространённая операция при фульминантной форме КК – это колэктомия с концевой илеостомией. Согласно опубликованным данным, эта операция выполняется 1,0-3,8% пациентов с КИ [41-43]. Большинство литературных источников указывают на смертность при данной операции на уровне 30-50% [30].

Некоторые авторы пытались определить достоверные предикторы летального исхода после колэктомии при КК [29]. Lamontagne F. сравнил пациентов, находящихся в ПИТ после операции по поводу КК и пациентами в ПИТ с другими заболеваниями. Он выделил следующие факторы, достоверно влияющие на увеличение 30-дневной летальности: уровень лейкоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, уровень лактата в крови $>5 \text{ ммоль/л}$, возраст >75 лет и шок с нестабильной гемодинамикой и необходимостью коррекции вазопрессорами [29].

Salhaimer E. с соавторами обработал истории болезни 4796 стационарных больных КК. В 199 (4,1%) наблюдениях при фульминантной форме летальность составила 34,7%. Среди независимых предикторов летальности были возраст ≥ 70 лет, выраженный лейкоцитоз или лейкопения (уровень лейкоцитов $\geq 35\,000 \times 10^9/\text{л}$ или $<4000 \times 10^9/\text{л}$), лейкомоидная реакция (нейтрофилы $\geq 10\%$), сердечно-легочная недостаточность (ИВЛ и/или применение вазопрессоров). Показатели выживаемости были выше среди пациентов, которые находились на лечении в хирургических отделениях по сравнению с терапевтическими [40].

Систематический обзор и метаанализ результатов после экстренной хирургии CDC были опубликованы Banghu A. и соавторами [39]. В обзор было вклю-

increased 30-day mortality: Leukocytosis >50 , lactate >5 , age >75 , and shock with circulatory instability with the necessity a support with catecholamines [29]. Salhaimer et al. reviewed the records of 4796 inpatients diagnosed with CDC. In 199 with FCDC (4.1%), the in-hospital mortality rate was 34,7%. Independent predictors of mortality included age 70 years or older, severe leukocytosis or leukopenia (white blood cell count $\geq 35000 \times 10^9/L$ or $<4000 \times 10^9/L$) or bandemia (neutrophil bands $\geq 10\%$) and cardiorespiratory failure (artificial ventilation or vasopressors). Survival rates were higher among patients who were cared for at surgical units compared to the non-surgical ones [40]. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency CDC surgery were published by Banghu et al. [39]. Thirty-one studies were included that represented data from 1433 patients having undergone emergency CDC surgery. He concluded that the strongest predictors for postoperative death were those related to the preoperative physiological status: a need for intubation prior to surgery, acute renal failure, multiple organ failure and shock that required vasopressors [39].

In our study, 37 patients underwent surgery for FCDC during the 7-year period that represented 1.89% of all 1956 patients with positive *Clostridium difficile* toxin in our hospital during this period. Their 30-day mortality reached 35,1%. Statistically significant factors affecting the increased mortality and incidence of serious postoperative complications were: mental status changes before surgery (p-value 0,008), the albumin level on the day of surgery ≤ 20 g/l (p-value=0,005), and the total serum proteins level on the day of surgery ≤ 45 g/l (p-value=0,037). Average white blood cell count in the group of patients with severe postoperative complications and deaths (Clavien-Dindo classification grades IIIB-V) was $42000 \times 10^9/L$ and in the group with minor complications (Clavien-Dindo classification grades I-IIIa) $23000 \times 10^9/L$. This difference reached statistical significance (p-value=0,013).

Statistically significant factors negatively affecting the overall long-term survival were: hemodynamic instability before surgery (p-value=0,035), mental status changes or artificial lung ventilation with pharmacological attenuation of consciousness before surgery (p-value=0,025), the CRP value on the day of surgery >75 mg/l (p-value=0,034), the albumin level on the day of surgery $\leq 18,5$ g/l (p=0,007), the blood urea on the day of surgery >10 mmol/l (p-value=0,019) and the serum creatinine on the day of surgery >120 $\mu\text{mol/l}$ (p-value=0,004).

The general recommendation published by Kaiser is that colectomy should take place before development

чено 31 исследование с данными о 1433 пациентах, перенесших экстренную операцию по поводу КК. Авторы пришли к заключению, что самые важные показатели для послеоперационной смертности были связаны с дооперационным состоянием пациентов: необходимость установки зонда перед операцией, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность и шок, назначение вазопрессоров [39].

В нашем исследовании за 7-летний период операция по поводу ФКК была выполнена 37 пациентам, что составило 1,89% среди 1956 пациентов с выявленным клостридиальным токсином в нашей больнице за тот же период. 30-дневная смертность в данной группе достигла 35,1%. Статистически значимыми факторами, повышающими смертность и частоту тяжелых послеоперационных осложнений, были: нарушения сознания перед операцией (p=0,008), уровень альбумина в день операции ≤ 20 г/л (p=0,005) и уровень общего белка крови в день операции ≤ 45 г/л (p=0,037). Уровень лейкоцитов в группе пациентов с тяжелыми послеоперационными осложнениями и смертельными случаями (шкала Clavien-Dindo IIIB-V), в среднем, составил $42000 \times 10^9/л$ и в группе с незначительными осложнениями (по шкале Clavien-Dindo I-IIIa) – $23000 \times 10^9/л$ (p=0,013).

Достоверные факторы негативного прогноза общей отдаленной выживаемости были: нестабильная гемодинамика перед операцией (p=0,035), нарушение сознания или нахождение пациента на ИВЛ с фармакологической седацией до операции (p=0,025), уровень С-реактивного белка в день операции >75 мг/л (p=0,034), уровень альбумина в день операции $\leq 18,5$ г/л (p=0,007), уровень мочевины крови в день операции >10 ммоль/л (p=0,019) и креатинин сыворотки крови в день операции >120 мкмоль/л (p=0,004).

Основной вывод, к которому пришёл Kaiser A.M., состоит в том, что для снижения летальности при ФКК, колэктомия должна быть произведена до развития шока, требующего применения вазопрессоров, развития дыхательной недостаточности, почечной недостаточности, полиорганной дисфункции и нарушений сознания [28].

Некоторые литературные источники отмечают определенную корреляцию между продолжительностью консервативного лечения до операции и продолжительностью госпитализации с последующей смертностью после колэктомии. В исследовании Lamontagne F. у пациентов с длительностью лечения <6 дней до операции смертность была достоверно ниже [29]. Halabi W.J. и соавторы доказали, что у пациентов, перенесших колэктомию в течение первых 2 дней после госпитализации, была самая

of the shock requiring vasopressors, respiratory failure, renal failure, multi-organ dysfunction, and mental status changes to reduce the mortality of FCDC [28].

Some reports note certain correlation between the length of conservative treatment prior to surgical procedure and the length of hospitalization to the subsequent mortality of colectomy. In the Lamont age study, patients with fewer than 6 days of medical therapy prior to surgery had lower mortality rate [29]. Halabi et al. substantiated, that patients who underwent colectomy within the first 2 days of hospitalization had the lowest mortality when compared with colectomy surgery on the hospital days 3-8 (a higher mortality) as well as after the hospital day 8 (the highest mortality) [44]. Although the timing of surgery remains unclear, Ferrada et al. affirmed that the surgical treatment was indicated in most cases between the 3rd and 5th day after CDI diagnosis among patients who had been getting worse or had not been clinically improving [45].

In our study, an operation was in most cases carried out on the 2nd or 3rd day after the first surgical referral and six days after the first symptoms of CDI in the mean.

The current operation of choice among patients with FCDC or toxic megacolon is a total colectomy with the end ileostomy. There are references confirming better results with this kind of operation than with segmental resections in the literature. The work published by Koss recorded 11% mortality after colectomy for FCDC, whilst 100% of patients who underwent only segmental resection died [46]. These results were confirmed by Ali on a large group of patients [47].

Our patients underwent 6 total colectomies and 29 subtotal colectomies with the end ileostomy and no segmental resections were done. The axial ileostomy was initiated in 1 case of a female patient who had undergone numerous abdominal operations. It was not possible to release and remove the colon due to many adhesions in her. The caecostomy was made in 1 female patient with hard to-be seen macroscopic affection of the colon and mucosa. Both patients then continued with intravenous application of vancomycin and metronidazole. Both, however, had the recurrence of Clostridium enterocolitis after the treatment. The patient after ileostomy died 40 days after the first operation. The patient with the caecostomy had a history of 2 recurring Clostridium enterocolitides and died from urosepsis 3 months after the initial operation. Continuity of the digestive system was restored in 6 patients that survived out of 12 (32,4%). The average duration of ileostomy was 10.2 months (range, 4-24 months).

низкая смертность при сравнении с колэктомией спустя 3-8 дней в стационаре, а также после 8 дня в стационаре были получены наиболее высокие показатели летальности [44]. Хотя оптимальное время операции до сих не ясно, Ferrada P. и соавторы установили, что хирургическое лечение показано в большинстве случаев между 3 и 5 днями после установления диагноза КИ среди пациентов, состояние которых ухудшалось или же клинически не улучшалось [45].

В нашем исследовании операция была в большинстве случаев выполнена на 2 или 3 день после первичного осмотра хирурга и, в среднем, спустя 6 дней после первых симптомов заболевания.

Операция выбора среди пациентов с ФКК или токсическим мегаколоном является тотальная колэктомия с концевой илеостомией. В литературе имеются данные, подтверждающие, что лучшие результаты достижимы при этом виде вмешательства по сравнению с сегментарными резекциями. В работе Koss K. была зафиксирована 11% смертность после колэктомии при ФКК, в то время как все 100% пациентов, перенесших сегментарную резекцию, умерли после операции [46]. Эти результаты были подтверждены Ali S.O. на большей группе пациентов [47].

Наши пациенты перенесли 6 тотальных колэктомий и 29 субтотальных колэктомий с концевой илеостомией. Ни одной сегментальной резекции выполнено не было. Проксимальная илеостомия была проведена в 1 случае у пациентки, которая перенесла многочисленные операции на брюшной полости и у неё не было возможности мобилизовать и удалить толстую кишку из-за выраженного спаечного процесса. Цекостома была выполнена 1 пациентке с трудно различимым макроскопическим поражением слизистой оболочки толстой кишки. Обе пациентки продолжали получать ванкомицин и метронидазол. У обеих, однако, был рецидив клостридиального энтероколита после лечения. Пациентка после илеостомии скончалась спустя 40 дней после первой операции. Пациентка с цекостомой перенесла 2 рецидива клостридиального энтероколита и скончалась от уросепсиса спустя 3 месяца после первой операции. Естественный пассаж по ЖКТ был восстановлен у 6 (32,4%) из 12 выживших пациентов. Средняя продолжительность жизни с илеостомой составила 10,2 (4-24) месяцев.

Neal M.D. предложил альтернативное решение, при котором толстая кишка не удаляется, накладывается проксимальная илеостома лапароскопическим доступом, а в послеоперационном периоде проводится промывание отключённой толстой кишки раствором полиэтиленгликоля или солевого раствора и с последующим введением в толстую

An alternative colon-preserving solution, during which the axial ileostomy is established using laparoscopy with perioperative colonic lavage with the solution of polyethylene glycol or, alternatively, of electrolyte solution followed by vancomycin lavages, was published by Neal. There, the mortality decreased to 19% and the colon was preserved in 93% of the patients [26]. However, the 2015 practice recommendations of the American Society of Colon and Rectal Surgeons consider the evidence available about this surgical approach weak and recommend caution when contemplating its application [48].

CONCLUSION

Clostridium difficile associated colitis is potentially a life-threatening disease. The fulminant form of CDI often requires early surgical intervention, as any delay may result in an increase of both the morbidity and mortality. Colectomy with the end ileostomy is currently the favoured surgical method in patients with the fulminant form. Colectomy should be performed before the shock has developed that requires vasopressors. Early surgical intervention can reduce FCDC mortality resulting from the respiratory failure, renal failure, multi-organ dysfunction, and mental status changes. Recurrence of the disease remains a challenge in any conservative CDI treatment. FMT, however, has been currently proven as very efficient, save and integral part of the recurrent CDI treatment.

REFERENCES

1. Ananthakrishnan, A.N. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. / A.N.Ananthakrishnan // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – № 8. – p. 17-26.
2. To, K.B. *Clostridium difficile* infection: update on diagnosis, epidemiology, and treatment strategies. / K.B.To, L.M.Napolitano // *Surg. Infect.* – 2014. – № 15. – p. 490-502.
3. Hall, J.F. Outcome of colectomy for *C.difficile* colitis: a plea for early surgical management / J.F.Hall, D.Berger // *Am. J. Surg.* – 2008. – № 196. – p. 384-388.
4. Paredes-Sabja, D. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. / D.Paredes-Sabja, A.Shen, J.A.Sorg // *Trends Microbiol.* – 2014. – № 22. – p. 406-16.
5. Kuehne, S.A. Importance of toxin A, toxin B, and CDT in virulence of an epidemic *Clostridium difficile* strain. / S.A.Kuehne, M.M.Collery, M.L.Kelly et al. //

кишку ванкомицина. При этом уровень летальности снизился до 19%, а толстую кишку удалось сохранить у 93% пациентов [26]. Однако, клинические рекомендации 2015 года Американского общества колоректальных хирургов считают доказательную базу данного хирургического метода недостаточной и рекомендуют быть осторожными в попытках его применения [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КК является жизненно опасным заболеванием. Фульминантная форма КК часто требует раннего хирургического вмешательства, поскольку любая задержка может привести к увеличению риска развития тяжёлых осложнений и летальности. Колэктомия с концевой илеостомией в настоящее время – метод выбора хирургического лечения у больных с фульминантной формой КК. Колэктомия должна быть выполнена прежде, чем разовьется шок, требующий применения вазопрессоров. Раннее хирургическое вмешательство может снизить риск неблагоприятного исхода при ФКК, который достоверно увеличивается при развитии дыхательной недостаточности, почечной недостаточности, полиорганной недостаточности и нарушениях сознания. Рецидив болезни остается проблемой при консервативном лечении КИ. Однако, ТФМ, в настоящее время показывает себя как крайне эффективный, безопасный и неотъемлемый метод лечения этого заболевания.

- J. Infect. Dis. – 2014. – № 209 (1). – p. 83-6.
6. Bacci, S. Binary toxin and death after *clostridium difficile* infection. / S.Bacci, K.Mølbak, M.K.Kjeldsen et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – № 17. – p. 976-82.
7. Cohen, S.H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. / S.H.Cohen, D.N.Gerding, S.Johnson et al. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2010. – № 31 (5). – p. 431-455.
8. Freeman, J. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. / J.Freeman, M.P.Bauer, S.D.Baines et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – № 23. – p. 529-49.
9. Nitzan, O. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. / O.Nitzan, M.Elias, B.Chazan et al. // *World J. Gastroenterol. T* – 2013. – № 19. – p. 7577-85.
10. Surawicz, C.M. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. / C.M.Surawicz // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – № 1. – p. 32-8.
11. Huebner, E.S. Treatment of recurrent *Clostridium*

- difficile diarrhea. / E.S.Huebner, C.M.Surawicz // Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – № 2. – p. 203-8.
12. Brandt, L.J. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. / L.J.Brandt, O.C.Aroniadis, M.Mellow et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – № 107. – p. 1079-1087.
13. Bauer, M. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. / M.Bauer, D.Notermans, B.van Benthem et al. // Lancet. – 2011. – № 377. – p. 63-73.
14. Debast, S.B. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. / S.B.Debast, M.P.Bauer, E.J.Kuijper // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – № 20 (suppl 2). – p. 1-26.
15. Garey, K.W. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. / K.W.Garey, S.Sethi, Y.Yadav et al. // J. Hosp. Infect. – 2008. – № 70 (4). – p. 298-304.
16. Leav, B.A. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). / B.A.Leav, B.Blair, M.Leney et al. // Vaccine. – 2010. – № 28 (4). – p. 965-969.
17. Surawicz, C.M. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. / C.M.Surawicz, L.J.Brandt, D.G.Binion et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – № 108. – p. 478-98.
18. O'Horo, J.C. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. / J.C.O'Horo, K.Jindai, B.Kunzer et al. // Infection. – 2014. – № 42 (1). – p. 43-59.
19. Sartelli, M. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. / M.Sartelli, M.A.Malangoni, F.M.Abu-Zidan et al. // World. J. Emerg. Surg. – 2015 Aug. – № 20. – p. 10:38.
20. Gough, E. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. / E.Gough, H.Shaikh, A.R.Manges // Clin. Infect. Dis. – 2011 Nov. – № 53 (10). – p. 994-1002.
21. Cammarota, G. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. / G.Cammarota, G.Ianiro, A.Gasbarrini // J. Clin. Gastroenterol. – 2014. – № 48 (8). – p. 693-702.
22. Bakken, J.S. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. / J.S.Bakken, T.Borody, L.J.Brandt et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – № 9. – p. 1044-9.
23. Eiseman, B. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. / B.Eiseman, W.Silen, G.S.Bascom et al. // Surgery. – 1958. – № 44. – p. 854-9.
24. Zhang, F. Should we standardize the 1,700-year old fecal microbiota transplantation? / F.Zhang, W.Luo, Y.Shi et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – № 107. – p. 1755.
25. Polak, P. First experiences with faecal bacteriotherapy in the treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*. / P.Polak, M.Freibergerova, J.Juranková et al. // Klin. Mikrobiol. Inf. Lek. – 2011. – № 17 (6). – p. 214-7.
26. Neal, M.D. Diverting loop ileostomy and colonic lavage. An alternative to total abdominal colectomy for treatment of severe complicated *Clostridium difficile* associated disease. / M.D.Neal, J.C.Alverdy, D.E.Hall et al. // Ann. Surg. – 2011. – № 254. – p. 423-429.
27. Girotra, M. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. / M.Girotra, V.Kumar, J.M.Khan et al. // Saudi J. Gastroenterol. – 2012. – № 18. – p. 133-9.
28. Kaiser, A.M. CME Committee of the SSAT. *Clostridium Difficile* Infection from a Surgical Perspective. / A.M.Kaiser, R.Hogen, L.Bordeianou et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2015 Jul. – № 19 (7). – p. 1363-77.
29. Lamontagne, F. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *C. Difficile* colitis during an epidemic caused by a hyper virulent strain. / F.Lamontagne, A.C.Labbé, O.Haack et al. // Ann. Surg. – 2007. – № 245. – p. 267-272.
30. Dudukgian, H. *C. difficile* colitis—predictors of fatal outcome. / H.Dudukgian, E.Sie, C.Gonzalez-Ruiz et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – № 14. – p. 315-22.
31. Butala, P. Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis. / P.Butala, C.M.Divino // Am. J. Surg. – 2010. – № 200. – p. 131-5.
32. Seltman, A.K. Surgical Management of *Clostridium difficile* Colitis. / A.K.Seltman // Clin Colon Rectal Surg. – 2012. – № 25. – p. 204-209.
33. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. / D.Dindo, N.Demartines, P.A.Clavien // Ann. Surg. – 2004. – № 240. – p. 205-213.
34. Borody, T.J. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. / T.J.Borody, S.Paramsothy, G.Agrawal // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2013 Aug. – № 15 (8) – p. 337.
35. van Nood, E. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. / E.van Nood, A.Vrieze, M.Nieuwdorp et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – № 368 (5). – p. 407-415.
36. Youngster, I. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. / I.Youngster, G.H.Russell, C.Pindar et al. // JAMA. – 2014. – № 312 (17). – p. 1772-8.

37. Benes, J. Diagnosis and therapy of Clostridium difficile infection: Czech national guidelines. / J.Benes, P.Husa, O.Nyc et al. // Klin. Mikrobiol. Inf. Lek. – 2014. – № 20 (2). – p. 56-66.
38. Wang, M.F. Current role of surgery for the treatment of fulminant Clostridium difficile colitis. / M.F.Wang, Z.Ding, J.Zhao et al. // Chin. Med. J. – 2013. – № 126. – p. 949-56.
39. Bhangu, A. West Midlands Research Collaborative. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for Clostridium difficile colitis. / A.Bhangu, D.Nepogodiev, A.Gupta et al. // Br. J. Surg. – 2012. – № 99. – p. 1501-13.
40. Sailhamer, E.A. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. / E.A.Sailhamer, K.Carson, Y.Chang et al. // Arch Surg. – 2009. – № 144. – p. 433-9.
41. Chan, S. Outcomes following colectomy for Clostridium difficile colitis. / S.Chan, M.Kelly, S.Helme et al. // International Journal of Surgery. – 2009. – № 7. – p. 78-81.
42. Mitáš, L. Surgical treatment of Clostridium colitides. / L.Mitáš, R.Svatoň, T.Skříčka et al. // Acta ChirIugosl. – 2012. – № 59 (2). – p. 63-9.
43. Skříčka, T. Klostridial'nyj kolit – važnaja problema v chirurgii. / T.Skříčka, B.Hemmelová, L.Mitáš et al. // Koloproktologija. – 2014. – № 50 (4). – p. 17-23.
44. Halabi, W.J. Clostridium difficile colitis in the United States: a decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. / W.J.Halabi, V.Q.Nguyen, J.C.Carmichael et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2013. – № 217. – p. 802-12.
45. Ferrada, P. Timing and type of surgical treatment of Clostridium difficile-associated disease: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. / P.Ferrada, C.G.Velopulos, S.Sultan et al. // J. Trauma Acute Care Surg. – 2014. – № 76. – p. 1484-93.
46. Koss, K. The outcome of surgery in fulminant Clostridium difficile colitis. / K.Koss, M.A.Clark, D.S.A.Sanders et al. // Colorectal Dis. – 2006. – № 8. – p. 149-54.
47. Ali, S.O. Early surgical intervention for fulminant pseudomembranous colitis. / Ali S.O., Welch J.P., Dring R.J. // Am. Surg. – 2008. – № 74. – p. 20-6.
48. Steele, S.R. Practice parameters for the management of Clostridium difficile infection. / S.R.Steele, J.McCormick, G.B.Melton et al. // Dis. Colon Rectum. – 2015. – № 58. – p. 10-24.