

# ПРИМЕНЕНИЕ ФЕКАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕКЛОСТРИДИАЛЬНОГО АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА (клинический случай)

Захаренко А.А.,<sup>1</sup> Шлык И.В.,<sup>1</sup> Суворов А.Н.,<sup>2</sup> Трушин А.А.,<sup>1</sup> Тен О.А.,<sup>1</sup> Смирнов А.А.,<sup>1</sup> Беляев М.А.,<sup>1</sup> Блинов Е.В.,<sup>1</sup> Натха А.С.,<sup>1</sup> Багненко С.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург  
(ректор – академик РАН, профессор С.Ф. Багненко)

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

*[Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, фекальная трансплантация, псевдомембранозный колит]*

## APPLICATION OF FECAL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF NO-CLOSTRIDIA ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS

Zakharenko A.A., Suvorov A.N., Shlyk I.V., Trushin A.A., Ten O.A., Smirnov A.A., Belyaev M.A., Blinov E.V., Natha A.S., Bagnenko S.F.  
First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

*This observation from practice shows modern possibilities of diagnostics and treatment of antibiotic associated gut infection in patient with cancer.*

*[Key words: antibiotic associated diarrhea, fecal transplantation, pseudomembranous colitis]*

**Адрес для переписки:** Захаренко Александр Анатольевич, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022,  
тел.: 8 (921) 951-61-83, 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@1spbgtmu.ru; 9516183@mail.ru

**Беляев Михаил Алексеевич, отдел абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, тел.: 8 (921) 862-89-26, e-mail: 8628926@mail.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Диарея, связанная с приемом антибиотиков, представляет одну из актуальных проблем современной медицины [2]. На фоне антибактериальной терапии угнетается нормальная кишечная микрофлора и начинается прогрессирующее размножение и рост патогенной флоры, в частности *Clostridium difficile*, что приводит к развитию антибиотикоассоциированной диареи и колита (ППК) [1,4]. Спектр клинических проявлений ААК может варьировать от легкого течения в виде водянистой диареи до 5-7 раз в сутки, не сопровождающейся системными проявлениями, до тяжелого течения – диареи до 20 раз в сутки, иногда с примесью крови, лихорадкой до 39°C, развитием тяжелой дегидратации. Вариантом тяжелого течения ААК является развитие псевдомембранозного колита, несвоевремен-

ное лечение которого может приводить к фатальным осложнениям [3].

Больная Ф., 32 лет, поступила в плановом порядке в онкологическое отделение № 1 клиники НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 07.12.2015 г. Из анамнеза: в сентябре 2015 года при выполнении МРТ выявлено образование хвоста поджелудочной железы. В динамике за 2 месяца отмечился рост новообразования. Пациентка поступила для обследования и определения тактики лечения. При МСКТ органов брюшной полости: поджелудочная железа в размерах не увеличена, имеет четкие, неровные контуры, структура железы в области головки и тела однородная, без явных очаговых изменений. В области хвоста выявляется округлое образование, несколько выступающее за контур железы, размерами 1,8×1,7 см. После внутривенного конт-

растирования в артериальной фазе повышенной плотности и пониженной в венозной, изоденсное на отсроченных сканах. К данному образованию тесно прилежит латеральная ножка левого надпочечника. Вирсунгов проток не расширен (Рис. 1). При МРТ органов брюшной полости: поджелудочная железа не увеличена, имеет четкие, неровные контуры. В структуре хвоста поджелудочной железы определяется неомогенное патологическое образование, с неровными, достаточно четкими контурами, размерами 1,9×1,7 см. Образование сзади не отделяется от латеральной ножки левого надпочечника, прилежит к селезеночной вене. После внутривенного контрастирования отмечается неравномерное, умеренное накопление контрастного препарата. Выполнена эндоскопическая ультрасонография панкреатобилиарной зоны с пункцией новообразования поджелудочной железы 11.12.2015 г.: поджелудочная железа в размерах не увеличена: головка 2,4 см, тело 1,9 см, хвост 2,5 см. Структура диффузно неоднородная, эхогенность неоднородная. На границе тела и хво-

ста поджелудочной железы определяется округлое образование 17,3×16,2 мм, анэхогенное, с гиперэхогенными включениями, без связи с сосудистыми структурами. Капсула поджелудочной железы сохранена. Вирсунгов проток не расширен. Регионарные лимфатические узлы не лоцируются. При цитологическом исследовании пунктата обнаружены полиморфные клетки с признаками опухолевого роста в солидных и железистоподобных структурах. Цитограмма с подозрением на высокодифференцированную аденокарциному. После пункции новообразования поджелудочной железы у пациентки наблюдалась клиническая картина острого панкреатита, отечной формы с амилаземией до 150 Е/л. Проводилась антисекреторная, антиферментная и антибактериальная терапия, выполнялось УЗИ брюшной полости. 22.12.2015 г. выполнена лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией. Выписка из протокола операции: «...определяются множественные очаги стеатонекрозов в брыжейке поперечной ободочной кишки и по передней поверхности поджелудочной железы, которая отечна. Полость сальниковой сумки инфильтрирована. К верхнему контуру за счет инфильтрации плотно прилежит дно желудка, к нижнему – корень брыжейки поперечной ободочной кишки. Дно желудка и корень брыжейки отделены от инфильтрата с помощью ультразвукового диссектора. Визуализирована поджелудочная железа. Мобилизация поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки по верхнему и нижнему контурам. Выделены v. mesentericasup., впадающая в конfluence v. portae. По верхнему контуру поджелудочной железы выделены абберантная a. hepaticasinistra, a. hepaticacommunis и трифуркация чревного ствола. Сделан тоннель под перешейком поджелудочной железы. Поджелудочная



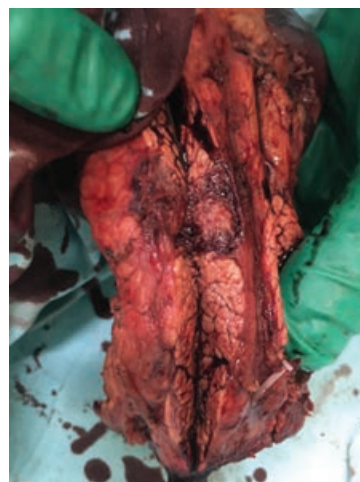
Рисунок 1. Данные компьютерной томографии



а



б



с

Рисунок 2. Препарат

железа пересечена с помощью аппарата ECHOLON 60 (белая кассета). Клипированы и пересечены а. lienalis у основания и v. lienalis у конfluence. Панкреатолиенальный комплекс вместе с опухолью мобилизован вдоль фасции Тольда в медиально-латеральном направлении. С помощью аппарата LigaSure пересечены короткие желудочные сосуды. Пересечен связочный аппарат селезенки. Гемостаз. Препарат помещен в контейнер EndoBag и удален через минилапаротомию под пупком длиной 5 см...» (Рис. 2 а, б, с).

Начиная с первых суток послеоперационного периода, пациентка была активизирована, назначено энтеральное питание. Со вторых суток у пациентки появились клинические и лабораторные признаки послеоперационного панкреатита. Уровень амилазы в крови – 189 Е/л, в отделяемом из дренажной трубки – 1546 Е/л, лейкоцитоз  $26,4 \times 10^9$ /л. Наблюдалась лихорадка до  $38,2^\circ\text{C}$ . Расширен спектр антибактериальной терапии (Сульцеф 1,0 гр 2 раза в сутки).

С пятых суток у больной появились признаки колита – вздутие живота, боли спастического характера, частый, жидкий стул с примесью слизи, иногда крови (до 15 раз в сутки). Лейкоцитоз до  $28 \times 10^9$ /л. Начата эмпирическая терапия ванкомицином по 250 мг 4 раза в сутки per os, системная антибактериальная терапия была отменена. Положительной динамики на фоне приема ванкомицина не наблюдалось, боли сохранялись, стул участился до 17 раз в сутки. Лейкоцитоз –  $28 \times 10^9$ /л, натрий – 125 ммоль/л, калий – 3,7 ммоль/л на фоне инфузионной терапии. Пациентка возбуждена, ночью не спала в связи с вздутием живота и болями. При исследовании кала пациентки методом ПЦР выявлен выраженный дисбиоз. Анаэробная флора сни-

жена за счет лактобифидобактерий. Обнаружены *Escherichia coli enteropathogenic* в количестве  $6 \times 10^5$ . Обнаружен *Enterobacter* spp. в количестве  $8 \times 10^6$ . Токсины «А» и «В» *C. difficile* обнаружены не были. При осмотре дистальных отделов толстой кишки (колоноскопия) была выявлена отечная, гиперемизированная слизистая, определялись множественные сливные эрозивно-язвенные дефекты под фибрином (Рис. 3).

Учитывая отсутствие положительной динамики, прогрессирование клиники колита на фоне приема ванкомицина, принято решение о выполнении трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Было получено информированное добровольное согласие на фекальную трансплантацию от реципиента и от донора.

Донором была выбрана мать пациентки (схожие генетические особенности, образ жизни, проживание в разных жилых помещениях). Донор была подробно опрошена, проведен детальный физикальный осмотр, выполнен скрининг крови и кала на наличие патогенных организмов и вирусов. По результатам: донор имеет ежедневный нормальный стул, антибиотики за последние 6 месяцев не принимала, в анамнезе отсутствуют воспалительные заболевания кишечника. Клинические и биохимические показатели крови в пределах нормы, данных за наличие гепатита «А», «В», «С», ВИЧ, сифилиса нет. По данным исследования ПЦР кала, токсины *C. Difficile* не выявлены.

28.12.2015 г. в 09:30 выполнен забор образца от донора. Образец растворен в физиологическом растворе до вязко-жидкостной суспензии с помощью блендера. Выполнена фильтрация смеси (Рис. 4). В это время проводились неоднократные очистительные клизмы реципиенту. В 13:00 подготов-



Рисунок 3. Признаки колита



Рисунок 4. Подготовленный донорский материал

Таблица 1. Динамика изменений микрофлоры толстой кишки пациента и донора

ПЦР. Количественное определение микробиоты				
Показатель	Результат			норма
	до ТМФ	после ТМФ	Донор	
Общая бактериальная масса	$10^{10}$	$7 \times 10^{11}$	$5 \times 10^{12}$	не более $10^{12}$
<i>Lactobacillus</i> spp.	$3 \times 10^5 <$	$10^7 \uparrow$	$5 \times 10^8$	$10^7 - 10^8$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$3 \times 10^6 <$	$3 \times 10^8 \uparrow$	$10^{10}$	$10^9 - 10^{10}$
<i>Escherichia coli</i>	$2 \times 10^6$	$2 \times 10^6$	$5 \times 10^6$	$10^7 - 10^8$
<i>Bacteroides fragilis</i> group	$2 \times 10^9$	$5 \times 10^{11}$	$5 \times 10^{12}$	$10^9 - 10^{12}$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$2 \times 10^7$	$6 \times 10^9$	$2 \times 10^{11}$	$10^8 - 10^{11}$
Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	100	83 ↓	25	< 100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	не обнаружено	$5 \times 10^7$	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Candida</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Staphylococcus aureus</i>	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Escherichia coli</i> enteropathogenic	$6 \times 10^5 >$	не обнаружено	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Enterococcus</i> spp.	$3 \times 10^7$	менее $10^5$	менее $10^5$	не более $10^8$
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	$10^9 - 10^{12}$
<i>Clostridium difficile</i>	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
<i>Clostridium Perfringens</i>	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
<i>Proteus vulgaris</i>	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Proteus mirabilis</i>	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Citrobacter</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Enterobacter</i> spp.	$8 \times 10^6 >$	не обнаружено ↓	не обнаружено	не более $10^4$
<i>Fusobacterium</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
<i>Shigella</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
<i>Salmonella</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено

ленный донорский материал (250 мл) введен через биопсийный канал колоноскопа в купол слепой кишки пациентки (Рис. 5).

1-е сутки после трансплантации (29.12.2015 г.):

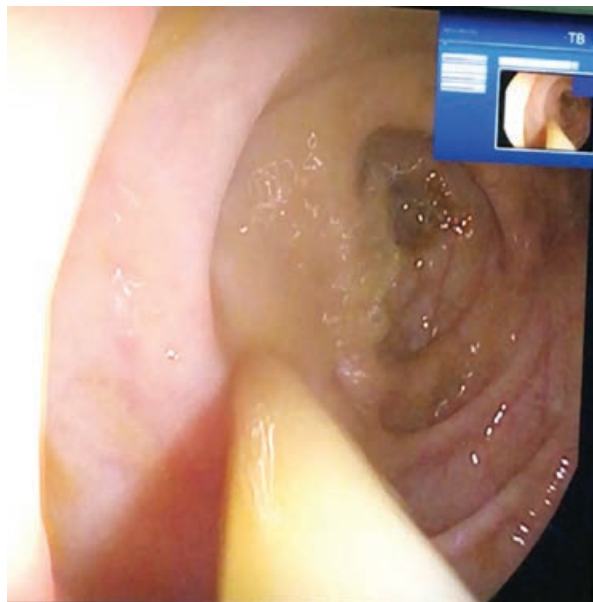


Рисунок 5. Введение донорского материала при колоноскопии

лихорадка до 37,6 (вечер), 36,6 (утро). Лейкоциты –  $26 \times 10^9/\text{л}$ . Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Стула не было, газы отходили. Пациентка отметила улучшение общего состояния, ночью спала.

2-е сутки после трансплантации (30.12.2015 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты –  $17,6 \times 10^9/\text{л}$  (в динамике снизились). Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Однократный кашицеобразный стул, газы отходят. Ночью спала.

3-е сутки после трансплантации (31.12.2015 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты –  $13,2 \times 10^9/\text{л}$  (в динамике снижаются). Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Газы отходят, стула не было. Ночью спала. Пациентка переведена из реанимации в отделение. 4-е сутки после трансплантации (01.01.2016 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты –  $12,9 \times 10^9/\text{л}$  (в динамике снижаются). Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Газы отходят, стул однократный, оформленный. Ночью спала.

8-е сутки после трансплантации (05.01.2016 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты  $9,1 \times 10^9/\text{л}$ . Живот не вздут, мягкий, безболезненный при паль-



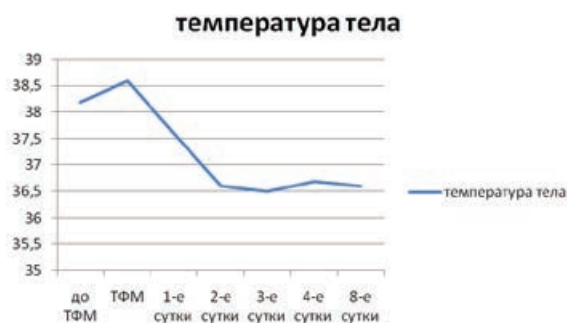


Рисунок 6. Динамика изменения температуры тела (°C)

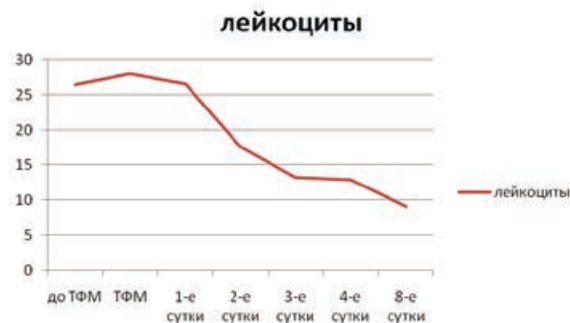


Рисунок 7. Динамика изменения лейкоцитов в крови ( $\times 10^9$ )

пации. Газы отходят, стул однократный, оформленный. Пациентка жалоб не предъявляет. Динамика температурной кривой и показателей лейкоцитов представлена на рисунках 6 и 7.

Проведен повторный анализ кала на 14-е сутки, при котором обнаружена *Klebsiella oxytoca*  $\times 10^5$ . Остальные показатели в пределах нормы. Динамика показателей кишечной микробиоты у пациента и донора представлены в таблице 1.

Швы сняты на 10 сутки после операции.

На 14 сутки после оперативного лечения выполнена контрольная МСКТ брюшной полости, при которой скоплений жидкости, признаков панкреонекроза не выявлено, и пациентка выписана на амбулаторное лечение.

Представленное клиническое наблюдение отчетливо демонстрирует актуальность проблемы послеоперационных антибиотико-ассоциированных колитов у онкологических больных. Практически всем пациентам онкологического профиля в периоперационном периоде назначается антибиотико-профилактика. Ослабленное состояние больных, предоперационная подготовка толстой кишки, антибиотико-профилактика и терапия неизбежно приводят или усугубляют дисбаланс кишечной микробиоты, что клинически проявляется развитием антибиотикоассоциированных колитов различной степени тяжести. Лечение последних

составляет большую проблему из-за поздней диагностики осложнения, вирулентной и резистентной к стандартной терапии микрофлоры. В арсенале врачей должны быть все стандартные средства борьбы с этим осложнением (пробиотики, кишечные антибиотики), включая возможность выполнения фекальной трансплантации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин Ю.А., Головенко О.В., Головенко А.О. и соавт. Трансплантация фекальной микробиоты – перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. – 2015. – №4 (54). – с. 65-73.
2. Holloway K.A., Rosella L., Henry D. The impact of WHO essential medicines policies on inappropriate use of antibiotics. PLoS One. – 2016 Mar 22; 11 (3): e0152020.
3. Larentis D.Z., Rosa R.G., Dos Santos R.P. et al. Outcomes and risk factors associated with clostridium difficile diarrhea in hospitalized adult patients. Gastroenterol. Res. Pract. – 2015: 346341.
4. Yoldaş Ö., Altındış M., Cufalı D. et al. Diagnostic algorithm for the detection of clostridium difficile-associated diarrhea. Balkan. Med. J. – 2016 Jan; 33 (1): 80-6.