

# 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, псевдомембранный 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@1spbgmu.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 отметил 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 негомогенное патологическое образование, с неровными, достаточно четкими контурами, размерами  $1,9 \times 1,7$  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  $17,3 \times 16,2$  мм, анэхогенное, с гиперэхогенными включениями, без связи с сосудистыми структурами. Капсула поджелудочной железы сохранена. Вирсунгов проток не расширен. Регионарные лимфатические узлы не локализуются. При цитологическом исследовании пунката 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 амилазами до 150 Е/л. Проводилась антисекреторная, антиферментная и антибактериальная терапия, выполнялась 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 конфлюенс v. portae. По верхнему контуру поджелудочной железы выделены аберрантная a. hepatica sinistra, a. hepatica communis и трифуркация чревного ствола. Сделан тоннель под переходом поджелудочной железы. Поджелудочная



Рисунок 1. Данные компьютерной томографии

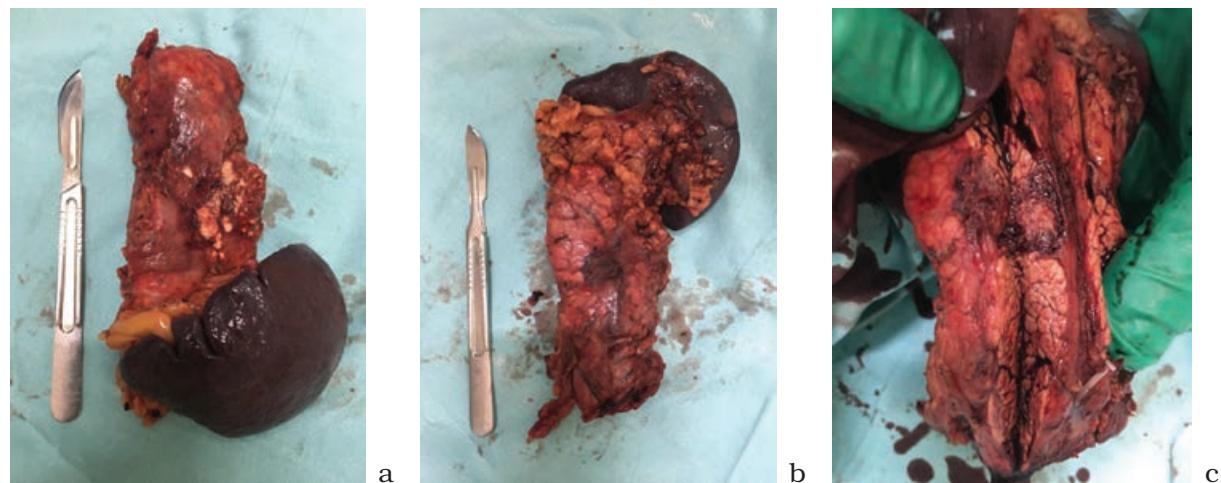


Рисунок 2. Препараторные фотографии

железа пересечена с помощью аппарата ECHELON 60 (белая кассета). Клипированы и пересечены a. lienalis у основания и v. lienalis у конфлюенса. 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 трубы – 1546 Е/л, лейкоцитоз  $26,4 \times 10^9/\text{л}$ . 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  $28 \times 10^9/\text{л}$ . 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 –  $28 \times 10^9/\text{л}$ , натрий – 125 ммоль/л, калий – 3,7 ммоль/л на фоне инфузционной 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, гиперемированная 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 (сходные 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 супензии 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

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

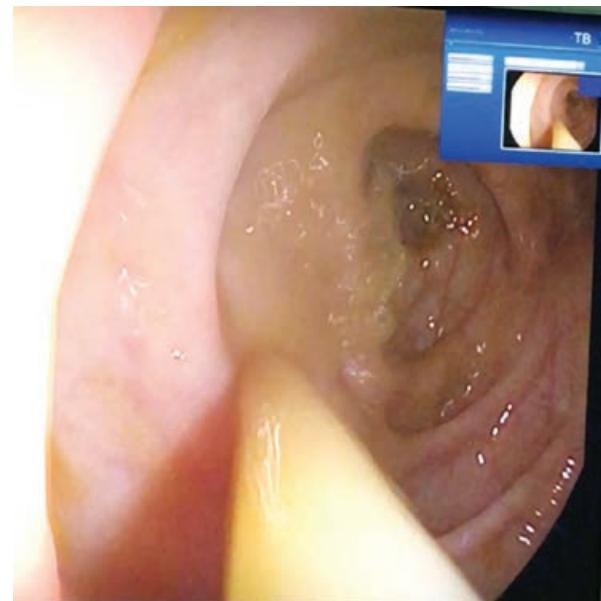


Рисунок 5. Введение донорского материала при колоноскопии

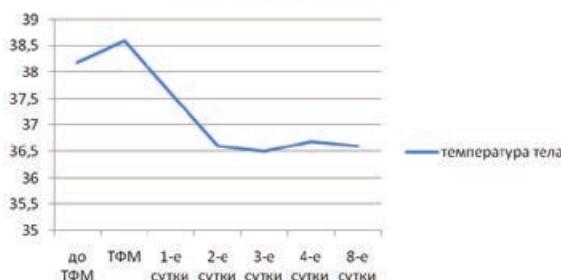
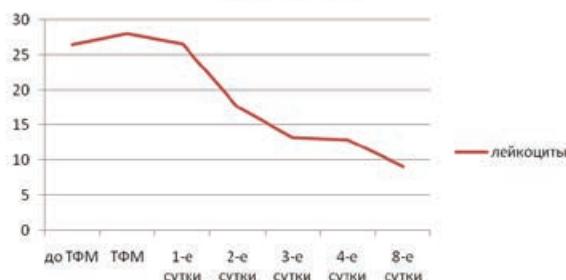
лихорадка до 37,6 (вечер), 36,6 (утро). Лейкоциты –  $26 \times 10^9 / \text{л}$ . Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Стула не было, газы отходили. Пациентка отметила улучшение общего состояния, ночью спала.

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-

**температура тела****лейкоциты****Рисунок 6. Динамика изменения температуры тела (°C)**

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*  $\times 105$ . 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

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

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. Шелыгин 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., Cufali D. et al. Diagnostic algorithm for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Balkan. Med. J. – 2016 Jan; 33 (1): 80-6.