

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КИШЕЧНИКА ПРИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.Р. Зюзя

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»

## PATHOANATOMICAL CHARACTERIZATION OF ANTIBIOTIC-INDUCED AFFECTIONS OF INTESTINAL TRACT CAUSED BY ANTITUBERCULOSIS THERAPY

Yu.R. Zuzya

*Проанализированы антибиотикоассоциированные осложнения по секционным случаям за период 2013–2015 гг. На материале 46 аутопсий и биопсийном материале (17 исследований) проведено комплексное патологоанатомическое исследование антибиотикоассоциированных поражений толстой кишки. В секционном материале отмечен ежегодный рост антибиотикоассоциированных колитов, сыгравших роль в танатогенезе (0,98%, 4,83% и 6,18%). Констатирована тенденция к росту бактериальных и микотических суперинфекций с поражением не только кишечника, но и развитием генерализованных форм (генерализованная анаэробная инфекция – соответственно, 0%, 0,25%, 1,1%; генерализованные микозы – 1,2%, 2,5%, 3,9%). Во всех секционных случаях выявлен псевдомембранозный колит III типа (по классификации А. Price и D. Devis, 1977). Большую роль в развитии патологии играют такие факторы, как неосведомленность населения о высоком риске неконтролируемого использования антибактериальных средств; недооценка опасности врачами некорректной антибактериальной терапии для здоровья и жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированный колит, псевдомембранозный колит, противотуберкулезная терапия, генерализованные инфекции

*We analyzed the antibiotic-induced complications in a period of 2013–2015. We investigated 46 autopsies and material of biopsy (17 cases) to carry out a comprehensive pathological study of antibiotic-induced complications of large bowel. Investigation of autopsy material showed the annual growth of antibiotic-associated colitis, which played a role in tanatogenesis (1.0%, 4.8% and 6.2%). We stated a tendency to the growth of bacterial and mycotic superinfection, which caused not only enteropathy, but also the development of generalized forms (generalized anaerobic infection in 0%, 0.25%, and 1.1% of cases and generalized mycoses in 1.2%, 2.5%, and 3.9% of cases respectively). In all the cases, we revealed pseudomembranous colitis of type 3 according to the classification of A. Price and D. Devis, 1977. A great role in pathology development play such factors as lack of information about the high risk of uncontrolled receiving of antibacterial agents among people and doctors' underestimation of the danger of incorrect antibiotic therapy for the health and life of patients.*

**Keywords:** antibiotic-induced colitis, pseudomembranous colitis, antituberculosis therapy, generalized infections

## Введение

Массивная антибактериальная противотуберкулезная терапия может иметь тяжелые неблагоприятные последствия даже при обоснованном и рациональном применении препаратов, что обусловлено побочными токсическими реакциями. Антибактериальные препараты нарушают функции органов, одним из которых является кишечник, естественный резервуар микрофлоры. Нарушение динамического равновесия микроорганизмов, вегетирующих в кишечнике, приводит к выраженным патологическим изменениям. Наиболее часто развиваются токсико-аллергические реакции с дисбиотическими нарушениями кишечника (дисбактериозами), микотические поражения, а также имеет место формирование антибиотикоустойчивых штаммов патогенных микроорганизмов. Понятие антибиотикоассоциированного колита включает все колиты, возникающие после назначения антибактериальной терапии и вплоть до четырех недель после отмены антибиотика, в тех случаях, когда не выявлено иных причин [4, 5, 7, 8].

В результате нарушения биоценоза в кишечнике могут развиваться анаэробные бактерии *Clostridium difficile*, что приводит к развитию колитов, ассоциированных с *C. difficile* (КДАК), в зарубежной литературе такие нозологические формы получили название нозокомиальных колитов, антибиотикоассоциированных колитов (ААК).

*C. difficile* представляет собой крупную неспорообразующую грамотрицательную облигатно-анаэробную бациллу. *C. difficile* выявляют при бактериологическом исследовании у 1–3% здоровых лиц и более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию. Количество *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001 %, но при приеме антибиотиков количество увеличивается до 15–40%.

Основным фактором в развитии КДАК является нарушение микробной экологии в толстой кишке, угнетение резидентной анаэробной микрофлоры, формирование метаболической ниши для размножения *C. difficile* и перехода в токсинообразующую форму. Токсинообразующие штаммы являются основным возбудителем наиболее тяжелого поражения кишечника – псевдомембранозного колита (ПМК). Антибиотикотерапия предшествует развитию ПМК в 60–85% наблюдений [2, 3, 5].

*C. difficile* продуцирует несколько различных токсинов, наиболее известными являются токсин А (энтеротоксин), вызывающий повреждение колоноцитов и, как следствие этого, диарею, а также токсин В (цитотоксин), ответственный за цитопатогенное действие и развитие энцефалопатии, он же, по мнению ряда авторов, приводит к потере калия и развитию электролитных нарушений. Кроме того, есть мнение, что данный микроорганизм синтезирует белок, угнетающий перистальтику кишечника [2, 5].

ПМК может осложниться развитием реактивного перитонита, инфекционно-токсического шока, токсического мегаколона, перфорацией толстого кишечника с развитием перитонита.

## Цель исследования

Проанализировать кишечные осложнения массивной антибактериальной терапии и оценить морфологическую картину антибиотикоассоциированных поражений кишечника.

## Материал и методы исследования

Проанализирован материал централизованного патологоанатомического отделения ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр туберкулеза Департамента здравоохранения города Москвы» за 2013–2015 гг.

На материале 46 аутопсий и биопсийном материале (17 исследований) изучена морфологическая картина антибиотикоассоциированных поражений толстой кишки. При изучении материала использовали гистологический, гистохимический, гистобактериоскопический и иммуногистохимический методы исследования. Полученные кусочки толстой кишки фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, обрабатывали по стандартной методике и получали гистологические срезы толщиной 3–5 микрон. Проводили обзорную окраску гематоксилином и эозином, по Ван Гизону – для выявления фиброзных изменений, по Цилю-Нельсену – для определения кислотоустойчивых бактерий, по Броун-Хоппсу и ШИК-реакцию – для визуализации микотических структур. Иммуногистохимическое исследование выполняли в соответствии с протоколом, использовали моноклональные антитела *Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus, clone CCH2+DDG9, DAKO*. Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью прикладных программ BIOSTAT и STATISTICA, за величину уровня статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

На материале 1156 аутопсий за период 2013–2015 гг. (соответственно, 407, 393 и 356 вскрытий), тяжелый антибиотикоассоциированный колит, сыгравший роль в танатогенезе, выявлен в 46 случаях, что составило 4,0%. Анализ показал статистически достоверный рост данного заболевания за трехлетний период – соответственно, 4, 19 и 22 умерших, что в процентном соотношении соответствовало 1,0%, 4,8% и 6,2%. Роль *C. difficile* в качестве возбудителя была подтверждена прижизненно у 10 умерших.

Наиболее часто встречающееся антибиотикоассоциированное поражение кишечника при массивной противотуберкулезной терапии – псевдомембранозный колит. Выделяют несколько этапов развития этой формы поражения кишечника: катаральное воспаление, эрозивно-геморрагическое воспаление, псевдомембранозное поражение.

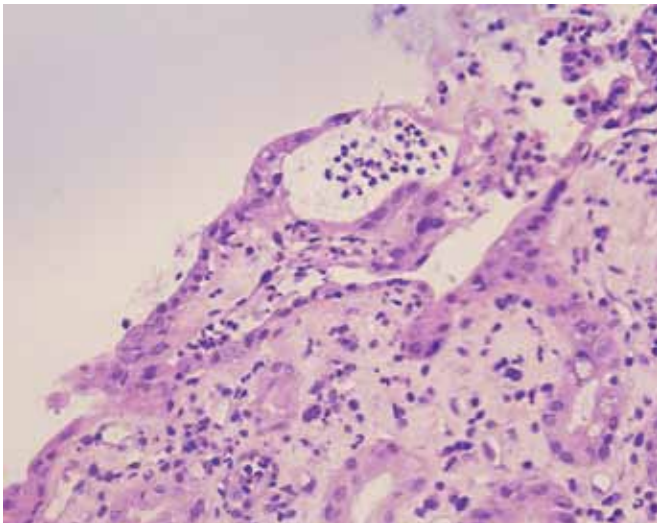


Рис. 1. Катаральный колит с участком эпителизирующегося поверхностного микродефекта слизистой оболочки; микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином (× 200)



Рис. 2. Колит с выраженным геморрагическим компонентом; нефиксированный макропрепарат

Катаральное воспаление макроскопически характеризовалось умеренным отеком и гиперемией слизистой оболочки толстой кишки. При гистологическом исследовании: собственная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой – с отеком, полнокровием сосудов, полиморфной клеточной инфильтрацией различной выраженности, количество бокаловидных клеток уменьшено (рис. 1).

По мере дальнейшего развития процесса в кишке констатировалось формирование поверхностных дефектов слизистой оболочки с присоединением геморрагического компонента. Визуально стенка кишки утолщалась, слизистая оболочка была резко гиперемирована, могли быть изменения по типу выраженной имбибиции стенки кишки кровью (рис. 2).

Микроскопическое исследование выявляло участки деструкции слизистой оболочки с развитием поверхностных дефектов (эрозий). Сосуды резко полнокровные, с признака-

ми повышенной проницаемости сосудистой стенки (отек и плазматическое пропитывание стенки, набухание и гидропическая дистрофия эндотелиоцитов, периваскулярный отек). В слизистой оболочке и подслизистом слое выраженные свежие кровоизлияния. Геморрагические изменения обычно нивелируются после отмены антибактериальных препаратов, но в тяжелых случаях может развиваться диффузное кишечное кровотечение.

Псевдомембранозный колит характеризовался обильными очаговыми или массивными налетами фибриновых пленок (мембран), плотно фиксированных к слизистой оболочке, при отторжении которых выявлялись эрозивные и язвенные дефекты (т. е. имел место дифтеритический колит, разновидность фибринозного воспаления). Стенка кишки уплотнена, отечная, на серозной оболочке могут быть нити фибрина (рис. 3, 4).

Микроскопически на стадии псевдомембранозного поражения сначала определяются ранние признаки в виде формирования фокального эпителиального некроза поверхностного эпителия в межжелезистом пространстве. Далее

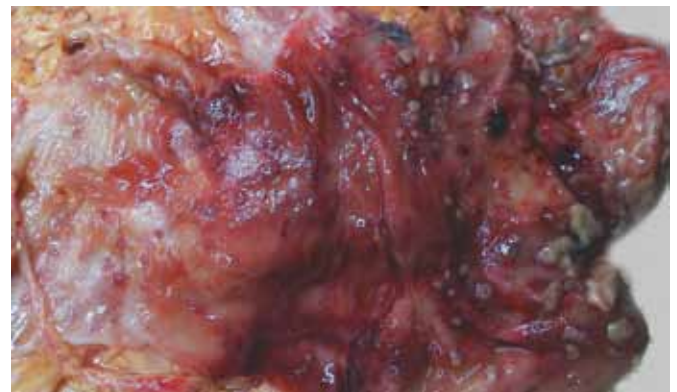
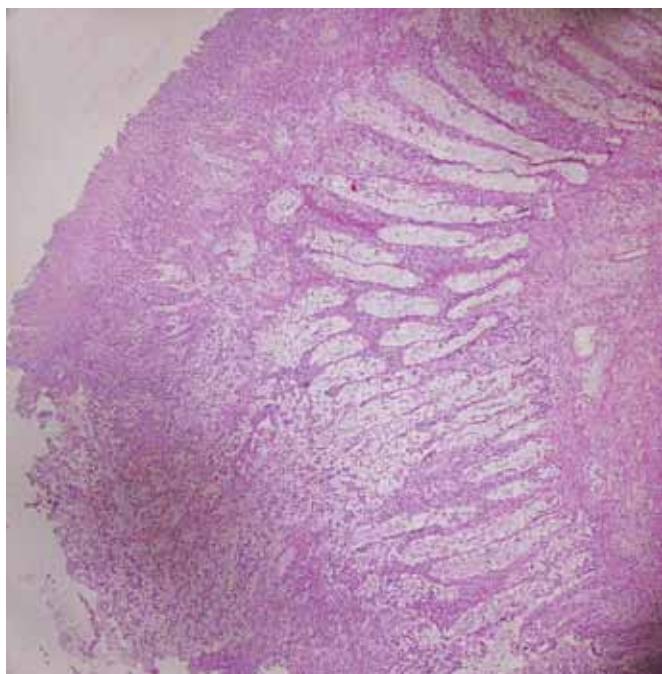


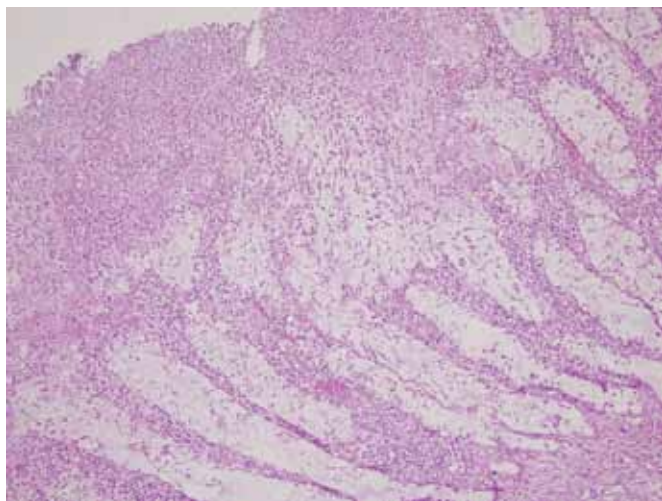
Рис. 3. Псевдомембранозный колит с очаговыми наложениями фибриновых пленок; нефиксированный макропрепарат



Рис. 4. Псевдомембранозный колит с массивными фибриновыми наложениями и мелкими язвенными дефектами; нефиксированный макропрепарат



*Рис. 5. Псевдомембранозный колит. Расширенные крипты, на поверхности псевдомембрана из фибрина, слизи, погибшего и десквамированного эпителия, лейкоцитов; микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином (× 100)*



*Рис. 6. Псевдомембранозный колит (фрагмент предыдущего микропрепарата), окраска гематоксилином и эозином (× 200)*

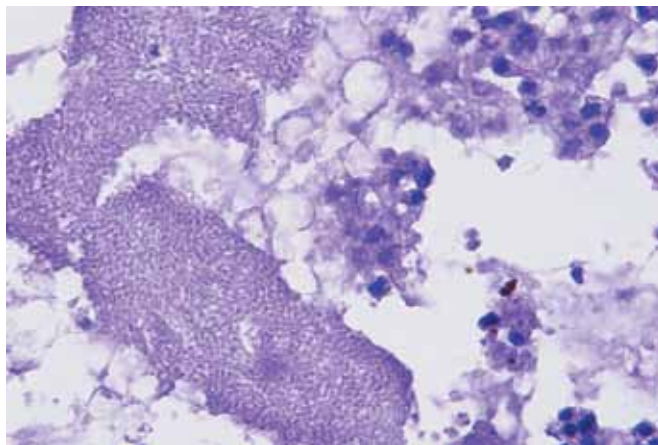
происходит формирование псевдомембран, представляющих собой пленки фибрина, некротического детрита, слизи, клеток воспалительного инфильтрата, колоний микроорганизмов. При полном структурном некрозе слизистой оболочки сохраняются единичные крипты, покрытые псевдомембраной, «врастающей» в подлежащие слои слизистой оболочки. Крипты под псевдомембраной резко дилатированы, в просвете фибрин со слизью и десквамированным эпителием, образующий на поверхности так называемые «фибриновые шапочки». Просвет крипт расширен за счет закупорки их пленкой фибрина (рис. 5, 6). Собственная пла-

стинка отечная, инфильтрирована лейкоцитами, лимфоидными клетками, плазматическими клетками. В подслизистом слое воспалительные изменения выражены значительно меньше. При отторжении поврежденной слизистой с псевдомембранами формируются язвы. При выздоровлении отмечаются признаки регенерации эпителия с восстановлением слизистой оболочки из сохранившихся крипт [1, 5, 6].

А. Price и D. Devis (1977) предложили выделять три типа микроскопических изменений при ПМК. При I типе между криптами развиваются мелкие эрозии, имеются очаговые наложения фибрина со слизью, небольшие лейкоцитарные скопления. II тип характеризуется образованием бляшковидных наложений фибрина на слизистой оболочке, некроз эпителия верхних отделов крипт, покрытых слоем фибрина с лейкоцитами. Просвет крипт расширен вследствие закупорки их пленками фибрина, но эпителий нижних отделов крипт сохранен. При III типе поражения отмечаются крупные бляшки в участках некроза слизистой оболочки с единичными сохранившимися участками донных отделов крипт [1, 5].

Одним из проявлений антибиотикоассоциированных осложнений является развитие бактериальной суперинфекции, в том числе генерализованной ее формы. В нашем исследовании констатировано четверо умерших с генерализованной анаэробной инфекцией. Распределение по годам выявило тенденцию к увеличению частоты встречаемости данной патологии: в 2013 г. таких случаев не было, в 2014 г. – один случай (0,25%), в 2015 г. – четыре случая (1,1%), что является неблагоприятным фактором. При морфологическом исследовании в этих случаях в различных органах выявляли пиемические очажки с обильными скоплениями анаэробной бациллярной флоры, причем кишечник был вовлечен в патологический процесс во всех случаях (рис. 7).

Кроме того, интенсивное применение антибактериальных препаратов может спровоцировать массивный рост грибковой



*Рис. 7. Пиемический очажок со скоплениями анаэробной бациллярной флоры; микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином (× 1000)*



Рис. 8. Микотический колит с множественными эрозиями и язвами; нефиксированный макропрепарат



Рис. 9. Большая микотическая язва кишечника; нефиксированный макропрепарат

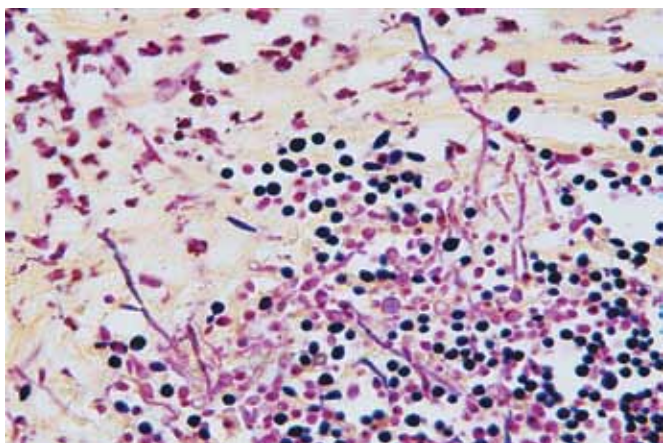


Рис. 10. Микотический колит. Мицелий и споры гриба, молодые и старые формы (грамположительные – фиолетовые, грамотрицательные – красноватые); микропрепарат, окраска по Броун-Хоппсу (× 400)

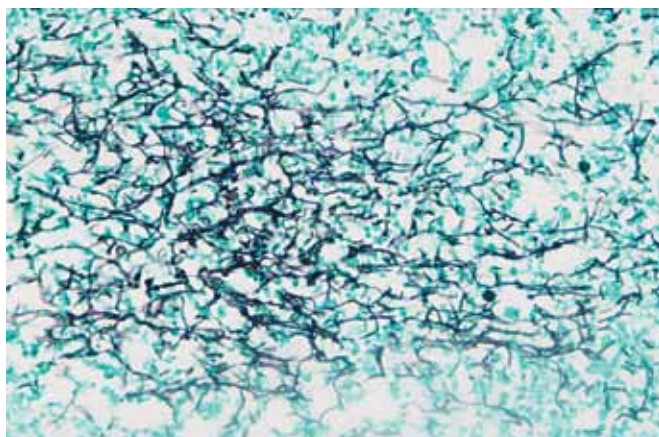


Рис. 11. Микотический колит; микропрепарат, окраска по Грокотту (× 400)

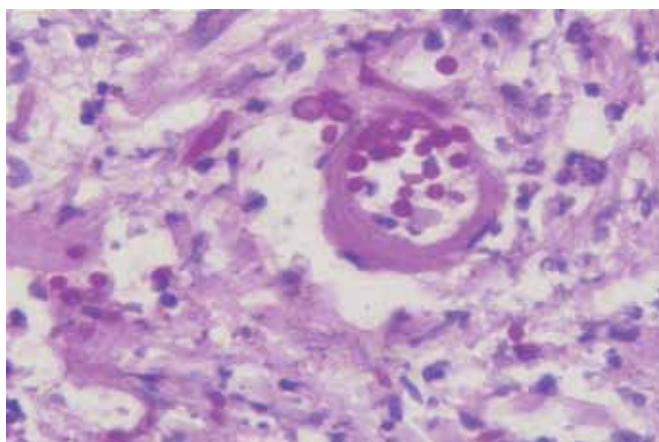


Рис. 12. Инвазивный микоз. Структуры гриба в стенке и просвете сосуда стенки кишки; микропрепарат, положительная ШИК-реакция (структуры гриба окрашены в малиновый цвет) (× 400)

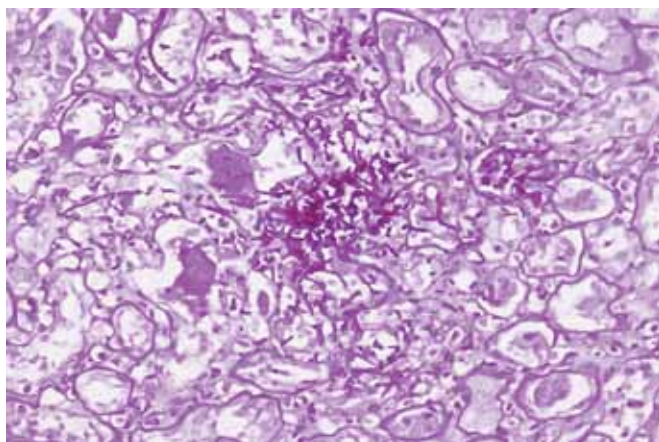


Рис. 13. Микотический очажок в почке при генерализации процесса; микропрепарат, ШИК-реакция (× 400)

флоры и присоединение микотического колита (рис. 8, 9, 10, 11), а также инвазию грибов в сосудистое русло (рис. 12) с развитием генерализованного микотического процесса (рис. 13). В секционных исследованиях по данным прозектуры нашего учреждения с 2013-го по 2015 г. отмечено увели-

чение количества случаев генерализованных микозов: 5, 10 и 14 случаев, соответственно. Эта тенденция прослеживается и в процентном отношении данной патологии к общему количеству вскрытий (1,2% – в 2013 г., 2,5% – в 2014 г., 3,9% – в 2015 г.).

В исследуемом материале в трех случаях констатировано сочетанное поражение кишечника: в биопсийном материале от пациентов с ВИЧ-инфекцией в одном из случаев выявлено сочетание псевдомембранозного колита и инфильтративного туберкулеза кишечника, в биоптатах от другого больного выявили как признаки псевдомембранозного колита, так и цитомегаловирусной инфекции, подтвержденной иммуногистохимическим методом исследования, и туберкулезного поражения кишки. В секционном материале диагностирован один случай сочетания микотического колита с одновременным визуальным выявлением анаэробной микрофлоры в слизистой оболочке толстой кишки.

В большинстве случаев у пациентов пожилого возраста, особенно при наличии сердечной патологии, длительная и упорная диарея у больных ПМК приводит к тяжелым электролитным расстройствам, гиповолемии, снижению уровня альбуминов в плазме крови, развитию периферических отеков вплоть до анасарки, артериальной гипотензии, нарушениям ритма сердца, тяжелым дистрофическим изменениям миокарда и развитием в финале острой сердечно-сосудистой недостаточности.

## Заключение

Антибиотикоассоциированные поражения кишечника имеют тенденцию к увеличению частоты встречаемости и тяжести

поражения, что связано не только с массивной длительной антибактериальной противотуберкулезной терапией и применением все новых и новых мощных антибактериальных препаратов. Большую роль в развитии этой патологии играют и такие факторы, как неосведомленность больных о высоком риске неоправданного и бессистемного неконтролируемого использования современных антибиотиков; недооценка практическими врачами опасности антибактериальной терапии для здоровья и жизни пациентов.

При анализе медицинской документации умерших обращают на себя внимание следующие данные: недостаточный сбор анамнеза и ежедневных жалоб пациента, отсутствие у лечащего врача информации об антибактериальной терапии на предыдущих этапах амбулаторного или стационарного лечения, данных о самостоятельном приеме больным препаратов, недостаточное внимание к появлению у пациентов жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, продолжение антибактериальной терапии при появлении кишечной симптоматики, недоучет возраста и соматического состояния пациента, наличие сердечно-сосудистой патологии, недостаточное восполнение потерянной при диарее жидкости, несвоевременная и неполная коррекция дисэлектролитических расстройств.

Необходимо обратить внимание на тенденцию к росту бактериальных и микотических суперинфекций с поражением не только кишечника, но и развитием их генерализованных форм.

## Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х., 1998. – 496 с.
2. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. – М.: МИА, 2003. – 231 с.
3. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» – следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1997. – Т. 156. – № 2. – С. 108-111.
4. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: МИА, 2007. – 244 с.
5. Нагасако К. Дифференциальная диагностика заболеваний прямой и ободочной кишки. // [Электронный ресурс] URL: <http://colonoscopy.ru/projects/nagasako/texts/18-7.htm/> (Дата обращения 25.04.2016).
6. Патологическая анатомия: национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1258 с.
7. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
8. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 6. – С. 1-6.

## Сведения об авторе

**Зюзя Юлия Рашидовна** – заведующая централизованным патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (499) 268-66-26

e-mail: zuzaju@mail.ru