

Атипичное течение клостридиального колита у ребенка с лимфомой Ходжкина*

А.В. Лянгузов, С.В. Игнатьев, С.Л. Калинина, О.М. Целоусова, И.П. Татаурова, Д.А. Дьяконов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72

Контактные данные: Алексей Владимирович Лянгузов dedalex@bk.ru

Широкое применение антибиотиков привело к значительному увеличению частоты развития псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, у разных категорий больных. Необходимость антибактериальной терапии при лечении онкогематологических пациентов вызывает особенно частое развитие этого осложнения после программной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Атипичное течение клостридиального колита усложняет его диагностику, ведет к несвоевременному началу лечения и фатальным последствиям. В статье описан случай развития клостридиального колита с нетипичными клиническими проявлениями у ребенка 8 лет, страдающего лимфомой Ходжкина, осложнившегося перфорацией толстой кишки и каловым перитонитом, что потребовало оперативного лечения и длительной реабилитации. Проведен анализ публикаций, посвященных псевдомембранозному колиту у больных с онкогематологическими заболеваниями и возможным причинам его атипичного течения. Представлены перспективные пути улучшения диагностики, лечения и профилактики этого серьезного осложнения.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, атипичное течение, лимфома Ходжкина

Для цитирования: Лянгузов А.В., Игнатьев С.В., Калинина С.Л., Целоусова О.М., Татаурова И.П., Дьяконов Д.А. Атипичное течение клостридиального колита у ребенка с лимфомой Ходжкина. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):107–12.

Информация об авторах

А.В. Лянгузов: к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-код: 9887-8608

С.В. Игнатьев: к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: feb74@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-код 7656-3876

С.Л. Калинина: заведующая отделением анестезиологии и реанимации КНИИГиПК, e-mail: kalinina@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5775-3471>, SPIN-код: 1891-1860

О.М. Целоусова: к.м.н., заведующая детским отделением гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-код: 5177-8963

И.П. Татаурова: врач-гематолог детского отделения гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: irinatatayrova2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2566-9371>

Д.А. Дьяконов: к.м.н., руководитель лаборатории патоморфологии КНИИГиПК, e-mail: dyakonov@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>, SPIN-код: 6301-6557

Вклад авторов

А.В. Лянгузов: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, составление резюме

С.В. Игнатьев: научное редактирование статьи

С.Л. Калинина: обзор публикаций по теме статьи

О.М. Целоусова: анализ полученных данных, литературное редактирование статьи

И.П. Татаурова: регистрация, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентом

Д.А. Дьяконов: регистрация, обработка и предоставление данных патоморфологических исследований

Atypical course of clostridial colitis in child with Hodgkin's lymphoma*

A.V. Lyanguzov, S.V. Ignatyev, S.L. Kalinina, O.M. Tselousova, I.P. Tataurova, D.A. Dyakonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia

The wide antibiotics use in different areas of medicine has significantly increased the incidence of pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile*. Strong necessity of antibacterial therapy in hematological patients is the reason of a higher frequency of this complication after programmed chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. The atypical course of clostridial colitis makes it difficult to diagnose, leads to delay of treatment and fatal complications. We presented the case of clostridial colitis with atypical clinical manifestations in the 8-year-old child with Hodgkin's lymphoma. Disease was complicated by colon perforation and fecal peritonitis, which required surgery and long-term rehabilitation. The analysis of publications devoted to clostridial colitis in patients with hematological malignancies was carried out and possible reasons of its atypical course was reviewed. The ways to improve the diagnosis, treatment and prevention of this serious complication are presented.

Key words: pseudomembranous colitis, atypical course, Hodgkin's lymphoma

*Обращаем внимание наших читателей на то, что данная статья вызвала неподдельный интерес у рецензентов. Редакцией были получены 1 отрицательная и 2 положительных рецензии. Один из рецензентов воздержался от оценки данной статьи.

*We draw the attention of our readers to the fact that this article aroused genuine interest among the reviewers. The editorial board received 1 negative and 2 positive reviews. One of the reviewers refrained from rating this article.

For citation: Lyanguzov A.V., Ignatyev S.V., Kalinina S.L., Tselousova O.M., Tataurova I.P., Dyakonov D.A. Atypical course of clostridial colitis in child with Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):107–12.

Information about the authors

A.V. Lyanguzov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Resercher Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-code: 9887-8608

S.V. Ignatyev: Cand. of Sci. (Med.), Senior Resercher Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: feb74@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-code: 7656-3876

S.L. Kalinina: Head of Anaesthesiology and Reanimatology Department at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: kalinina@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5775-3471>, SPIN-code: 1891-1860

O.M. Tselousova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Children's Department of Hematology and Chemotherapy at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-code: 5177-8963

I.P. Tataurova: Hematologist Children's Department of Hematology and Chemotherapy at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: irinatayrova2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2566-9371>

D.A. Dyakonov: Cand. of Sci. (Med.), Head of Pathomorphological Laboratory at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: dyakonov@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>, SPIN-code: 6301-6557

Authors' contributions

A.V. Lyanguzov: concept development and article design, writing of the text of the article, composing a resume

S.V. Ignatyev: scientific edition of the article

S.L. Kalinina: review of publications on the topic of the article

O.M. Tselousova: analysis of the data obtained, literary editing

I.P. Tataurova: registration, processing and provision of patient follow-up data

D.A. Dyakonov: registration, processing and provision of pathomorphological data

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

В настоящее время одной из наиболее частых причин инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является *Clostridium difficile* [1, 2]. Повсеместное применение антибиотиков широкого спектра действия у различных групп пациентов привело к значительному увеличению частоты развития псевдомембранозного колита (ПМК), вызванного этим возбудителем, что обусловило увеличение заболеваемости и смертности госпитализированных больных в последние десятилетия [3].

C. difficile впервые была обнаружена в образцах стула здоровых новорожденных в 1935 г. и отнесена к комменсалам [4]. Ее этиологическая роль в развитии ПМК установлена Н.Е. Larson et al. в 1978 г. [5]. *C. difficile* представляет собой грамположительную спорообразующую анаэробную палочку с фекально-оральным путем передачи. Споры возбудителя в толстой кишке образуют вегетативные формы, выделяя токсины и повреждая эпителий кишечника [6]. Факторами вирулентности этого возбудителя являются токсины А (энтеротоксин) и В (цитотоксин), которые способствуют развитию колита. В некоторых случаях может вырабатываться бинарный токсин, который обуславливает наиболее тяжелое течение болезни.

Частота развития ПМК при онкогематологических заболеваниях значительно превышает таковую в других группах пациентов, достигая 33 % после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [7]. Типичными проявлениями ПМК являются водянистая диарея, рвота, боли в животе, лихорадка и лейкоцитоз. Для его фульминантного течения характерны развитие гиповолемического шока, динамической кишечной непроходимости и токсического мегаколона [8]. В литературе представлены редкие случаи атипичного течения ПМК, дифференциальная диагностика которого сложна, а своевременное начало лечения затруднительно [9, 10].

Целью работы является описание атипичного течения ПМК у ребенка с лимфомой Ходжкина после цитостатической терапии, которая включала нейротоксический препарат.

Клинический случай

Больной О., 8 лет, 08.02.2021 поступил в клинику ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов справа. При объективном осмотре на шее справа определялся безболезненный конгломерат лимфоузлов плотной консистенции, другой соматической патологии не установлено. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (йогексол 350 мг/мл, 50 мл) выявила наличие конгломерата лимфатических узлов размерами 28 × 21 мм в правых надключичной и подключичной областях. Гистологическое исследование биоптата шейного лимфоузла выявило клетки Ходжкина и Рид–Штернберга, которые при иммуногистохимическом исследовании экспрессировали CD30⁺. В этих же клетках определены положительные реакции с fascin⁺, PAX-5⁺ (слабый градиент). Реакции с CD20, CD15, CD3, CD45, J-цепи в опухолевых клетках — отрицательные. По результатам обследования диагностирована лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант (MCSHL), IIa стадия с поражением шейно-надключичных лимфатических узлов справа. Данных, указывающих на наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в анамнезе не было. 12.02.2021 начаты I-й курс химиотерапии по протоколу LX-DAL-GROH-2001 и I-й курс ОЕРА (преднизолон, винкристин, этопозид, адриамицин). На 12-й день (24.02.2021) лечение прервано в связи с развитием гипоплазии кроветворения, фебрильной нейтропе-

нии. Видимые очаги инфекции отсутствовали, микробиологическое исследование доступных локусов (зев, нос, моча, стул) и определение гемокультуры показали отрицательные результаты. Назначены антибактериальная и противогрибковая терапия (цефепим 50 мг/кг каждые 8 ч, флуконазол 6 мг/кг/сут), колонистимулирующий фактор (лейкостим 100 мкг/сут), на фоне которых сохранялась фебрильная лихорадка. 25.02.2021 пациент переведен в отделение анестезиологии и реанимации в связи с развитием генерализованных тонико-клонических судорог. По данным КТ головного мозга от 25.02.2021 патологических изменений не выявлено. При анализе электролитного состава крови определена гипонатриемия 116 ммоль/л и гипокальциемия 0,9 ммоль/л, что расценено как причина судорог. В общем анализе крови: гемоглобин 101 г/л, лейкоциты $0,22 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $130 \times 10^9/\text{л}$. Изменения в биохимическом анализе крови: альбумин — 30,3 г/л, С-реактивный белок — 0,388 г/л, прокальцитонин — 20 нг/мл. Судорожный синдром купирован однократным применением бензодиазепинов (диазепам 2,5 мг внутривенно). Восполнение дефицита натрия проводилось 0,9 % раствором хлорида натрия в сочетании с 10 % раствором хлорида натрия (не допуская увеличения концентрации натрия в плазме более чем на 1 ммоль/л/ч). В связи с гипокальциемией вводился глюконат кальция 10 % по 5 мл, повторно до нормализации уровня кальция. Усилены антибактериальная и противогрибковая терапия (меропенем 12 мг/кг каждые 8 ч внутривенно и вориконазол 9 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно). Судорожный синдром не рецидивировал. К 28.02.2021 содержание С-реактивного белка снизилось до 0,12 г/л, прокальцитонина — до 1,8 нг/мл, электролитные нарушения купировались, количество лейкоцитов увеличилось до $5,16 \times 10^9/\text{л}$ (гранулоциты $4,24 \times 10^9/\text{л}$), сохранялся субфебрилитет. При осмотре в этот период со стороны ЖКТ отмечалась анорексия, пальпация живота безболезненна, вздутия не было, перистальтика выслушивалась, газы отходили.

Утром 01.03.2021 появились жалобы на умеренные боли в животе. При осмотре выявлены незначительное вздутие, умеренная болезненность при пальпации больше в правых отделах, сомнительные симптомы раздражения брюшины. Стул отсутствовал в течение 4 дней. При перкуссии определены отсутствие печеночной тупости и тимпанит в верхних отделах живота. В связи с подозрением на перфорацию полого органа проведена КТ брюшной полости без контрастирования, при которой выявлены пневмоперитонеум, аэробилия, увеличение диаметра и утолщение стенок толстой кишки (рис. 1).

По результатам обследования принято решение об экстренном оперативном вмешательстве. При интраоперационной ревизии брюшной полости обнаружены каловый перитонит, субсерозные язвы и участок некроза с перфорацией в средних отделах поперечной ободочной кишки, некроз нисходящей кишки от селезеночного угла до конечных отделов сигмовидной кишки с множественными перфорациями (рис. 2). Произведено ушивание перфоративных язв ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия с колостомией, энтеростомия. Выполнены санация и дренирование брюшной полости.

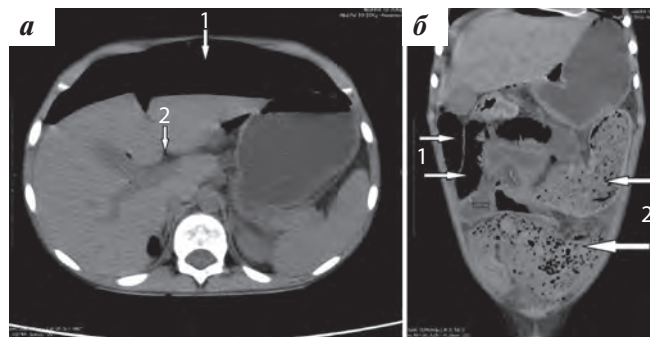


Рис. 1. Изменения при КТ органов брюшной полости в дебюте развития клостридиального колита: а — печень оттеснена дорсально свободным газом (1), во внутривенных желчных протоках определяется воздух (2); б — просвет тонкой кишки расширен на отдельных участках до 45 мм (1), диаметр нисходящих отделов толстой кишки увеличен до 43 мм, сигмовидной кишки — до 46 мм, прямой кишки — до 45 мм, содержимое неоднородное с мелкими включениями газа (2), стенка толстой кишки неравномерно утолщена, максимально до 4,7 мм

Fig. 1. Changes of the abdominal organs at the onset of the clostridial colitis in computed tomography: а — the liver is displaced dorsally by free gas (1), there is an air in the intrahepatic bile ducts (2); б — the lumen of the small intestine is expanded up to 45 mm (1), the diameter of the descending colon is increased up to 43 mm, the sigmoid — up to 46 mm, the rectum — up to 45 mm (2), the wall of the colon is unevenly thickened, up to a maximum of 4.7 mm in the projection of the ascending part

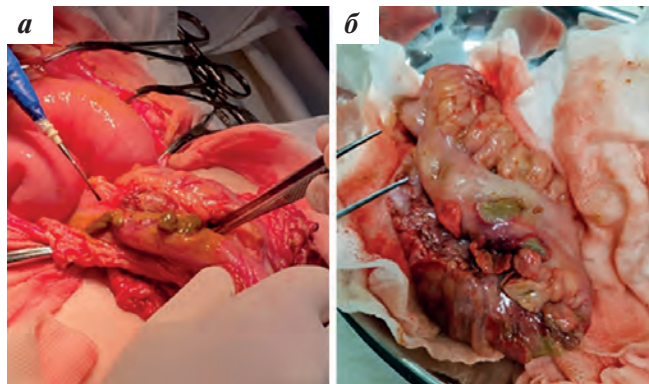


Рис. 2. Макроскопические изменения толстой кишки: а — изъязвления и перфорации толстой кишки, выявленные при ревизии органов брюшной полости, каловый перитонит; б — макропрепарат

Fig. 2. Macroscopic changes of the colon during the revision of the abdominal organs, fecal peritonitis; б — macropreparation

В образцах кишечного содержимого методом иммунохроматографического анализа определены токсины *C. difficile* А и В.

При микроскопическом исследовании в слизистой оболочке стенки толстой кишки выявлены множественные глубокие язвы вплоть до серозной оболочки. Дно язв выполнено некротическими и фибринозно-гнойными массами, среди которых определены нитчатые структуры псевдомонии кандид. В брыжейке кишки и кусочках сальника — множественные обширные очаги гнойного воспаления (рис. 3). В лимфатических узлах — отек, макрофагальная реакция синусов.

В раннем послеоперационном периоде проводилась продленная искусственная вентиляция легких в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с контролем по давлению (P-SIMV) с переходом на вспомогательную вентиляцию с поддержкой давлением (PS). К концу первых суток при адекватной волеической нагрузке отмечена артериальная гипо-

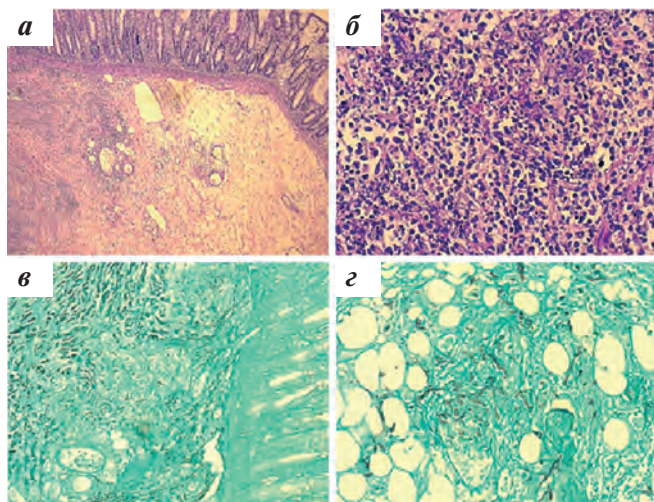


Рис. 3. Гистологические изменения стенки толстой кишки: а — окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. Поверхность слизистой оболочки толстой кишки местами изъязвлена, определяются участки некрозов и скопления фибрино-гнойных масс. В значительном количестве встречаются апоптотические тельца и разрушенные кариоциты, обширные поля кровоизлияний. Лимфоидные элементы представлены зрелыми формами, немногочисленны. В умеренном количестве определяются макрофаги и гистиоциты; в — окраска по Грокотту (для выявления микозов), $\times 100$; з — окраска по Грокотту (для выявления микозов), $\times 200$. В слизистой оболочке и подслизистой основе стенки кишечника определяются нити псевдомицелия, местами с небольшими утолщениями (псевдоконидии) грибов рода *Candida*

Fig. 3. Histological changes in the colon: а — staining hematoxylin and eosin, $\times 40$; б — staining hematoxylin and eosin, $\times 400$. The mucous of the colon is ulcerated, areas of necrosis and accumulation of fibrous-purulent masses are determined. There are apoptotic bodies, destroyed karyocytes and fields of hemorrhage. Lymphoid elements are represented by mature forms, few in number. Moderate amounts of macrophages and histiocytes are detected; в — Grocott staining, $\times 100$; з — Grocott staining, $\times 200$. There are threads of pseudomycelium with small thickenings (pseudoconidia) of *Candida* fungi of the mucous membrane and submucosa of the colon wall

тензия до 75/40 мм рт. ст., тахикардия 150 уд/мин, что потребовало продолженного введения норадреналина 0,1–0,2 мкг/кг/мин. Наличие признаков септического шока обусловило эскалацию антибактериальной и противогрибковой терапии (доза меропенема увеличена до 20 мг/кг каждые 8 ч внутривенно, тигециклин 1,2 мг/кг каждые 12 ч внутривенно, амикацин 15 мг/кг/сут внутривенно, микафунгин 2 мг/кг/сут внутривенно), назначен иммуноглобулин человека нормальный 0,25 г/кг/сут в течение 3 сут. В целях эрадикации *C. difficile* пациент получал метронидазол 7,5 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно и ванкомицин в зонд (впоследствии через рот) и в стомы. При микробиологическом исследовании от 01.03.2021 из ротовой полости выделен *E. faecalis* 10^2 , чувствительный к тигециклину. На 3-и сутки после операции состояние стабилизировалось, введение катехоламинов и искусственная вентиляция легких прекращены. Энтеральное питание нормокалорическими смесями начато с 5-х суток послеоперационного периода, боли в животе отсутствовали, стомы были функционально состоятельны. Отмена антиклостридиальной терапии на 16-е сутки после оперативного вмешательства привела к рецидиву ПМК, сопровождавшемуся увеличением количества лейкоцитов до 31×10^9 /л и диареей. При анализе содержимого одной из стом методом иммунохроматографического анализа

выявлен токсин А *C. difficile*. Через 2 дня после возобновления этиотропной терапии ПМК (метронидазол 7,5 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно и ванкомицин 250 мг через рот в 4 приема) диарея купирована, лейкоцитоз снизился до 10×10^9 /л. Дальнейшее течение послеоперационного периода сопровождалось подъемами температуры до фебрильных цифр 1 раз в 1–2 сут, при микробиологическом исследовании от 18.03.2021 выделена *B. cereus* 10^2 из зева, чувствительная к азтреонаму. Коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии (азтреонам 50 мг/кг каждые 8 ч, линезолид 10 мг/кг каждые 8 ч, амфотерин 3 мг/кг/сут) должного результата не принесла. Несмотря на отсутствие клинических проявлений со стороны органов брюшной полости КТ-исследование с внутривенным контрастированием (йопромид 370 мг/мл, 30 мл) на 30-е сутки после оперативного вмешательства выявило абсцесс в проекции нижнего полюса селезенки (рис. 4).

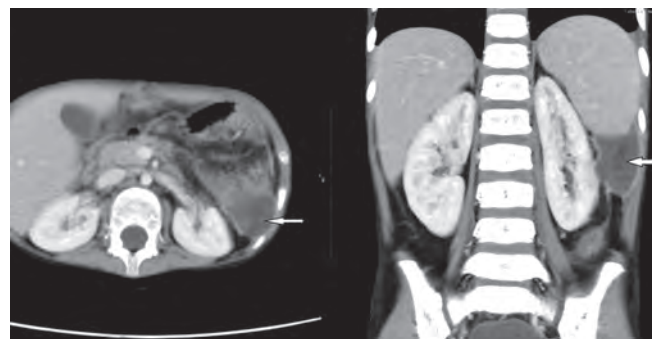


Рис. 4. Абсцесс брюшной полости. В области нижнего полюса селезенки определяется объемное образование жидкостной плотности неправильной формы с четкими неровными контурами размерами 31 \times 33 мм и ободком повышенной плотности 1,5–3 мм (указано стрелками)

Fig. 4. Abdominal abscess. A formation of liquid density and irregular shape with clear uneven contours measuring 31 \times 33 mm (arrows) and a rim of increased density 1.5–3 mm is determined beneath the spleen

Дренирование абсцесса под ультразвуковым контролем привело к купированию лихорадки и нормализации состояния больного. 05.05.2021 проведена успешная реконструктивная операция с закрытием стом и восстановлением целостности кишечника.

Обсуждение

Упоминания об атипичном течении клостридиального колита в литературе встречаются нечасто. Сходную с представленным клиническим случаем симптоматику, в частности отсутствие стула в течение нескольких дней при ПМК, наблюдали L.A. Binkovitz et al. у 5 больных с муковисцидозом. Применение слабительных средств было неэффективно. КТ органов брюшной полости выявила обширный панколит в каждом из случаев. Инфекция, обусловленная *C. difficile*, подтверждена культуральными методами. Назначение антиклостридиальной терапии привело к быстрому разрешению клинической симптоматики у 2 пациентов. У 1 больного лечение осложнилось тяжелой дыхательной недостаточностью и асцитом, но закончилось выздоровлением. Два пациента погибли от сепсиса, несмотря на интенсивную терапию [10].

Диагностика атипично протекающего клостридиального колита у онкогематологических больных представляет собой более сложную задачу, так как этиология поражений ЖКТ может быть различной и иметь как инфекционную, так и неинфекционную природу. К неинфекционным причинам можно отнести побочное действие цитостатических препаратов, инфильтрацию кишечной стенки опухолевыми клетками, кишечную форму реакции «трансплантат против хозяина» [11, 12]. Тяжелым осложнением цитостатической терапии является нейтропенический энтероколит, частота развития которого недооценивается и может достигать 50 % по данным аутопсий [13]. Патогенез этого состояния является многофакторным и включает нарушение местного иммунного ответа, повреждение слизистой, интрамуральные кровоизлияния в кишечную стенку, изменение нормального состава микробиоты и др. В таких условиях ЖКТ часто служит источником развития «прорывной» инфекции и сепсиса. Дифференциальный диагноз сложен, так как клинические проявления ПМК, цитомегаловирусного и нейтропенического колита не являются патогномоничными и включают лихорадку, боли и спазмы в животе, вздутие, диарею и кишечное кровотечение [14].

Отсутствие диареи у нашего пациента могло быть связано с использованием в схеме химиотерапии винкристина, который способен приводить к нарушению иннервации кишечника. Механизм винкристиновой нейропатии до конца не изучен, но существующие исследования продемонстрировали, что алкалоиды барвинка розового (*Vinca rosea*) вызывают дегенерацию аксонов, повреждают микротрубочки и нарушают аксональный транспорт. При такой нейропатии страдают двигательная, сенсорная и вегетативная иннервации вплоть до развития динамической кишечной непроходимости [15].

A. Rampling et al. также наблюдали отсутствие диареи при клостридиальном колите у подростка с рецидивом острого лимфобластного лейкоза. Клинические проявления ПМК развились в период постцитостатической нейтропении на фоне повторного курса антибактериальной терапии (цефалоспорины и ванкомицин внутривенно). Пациент предъявлял жалобы на лихорадку, повторную рвоту, метеоризм, желтуху и спастические боли в мезогастрii. В течение 8 ч боли мигрировали в правую подвздошную область. В связи с клиникой острого живота выполнены экстренная лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия. Макроскопически восходящая ободочная кишка выглядела значительно утолщенной и отечной. Детекция токсинов и культуральное исследование выявили наличие *C. difficile* [9].

В представленном нами клиническом случае сочетание ПМК и кандидозного поражения кишечной стенки может свидетельствовать о синергизме дрожжеподобных грибов и клостридий. Известно, что больные гемобластомами чаще других страдают как ПМК [16, 17], так и инвазивным кандидозом [18]. Исследование P.T. van Leeuwen et al. показало,

что *C. difficile*, являясь облигатным анаэробом, способна выживать в аэробных условиях в присутствии *C. albicans* [19], что способствует такому синергизму.

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями находятся в группе повышенного риска развития бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Частота развития фатальных бактериальных инфекционных осложнений у больных гемобластомами может достигать 27 % [20], что определяет необходимость проведения антибактериальной терапии, в том числе профилактической. Несмотря на это рациональное использование антибиотиков может служить эффективным методом борьбы с ПМК [21].

Не менее важен для предотвращения развития ПМК инфекционный контроль. S.L. Revolinski et al. показали, что колонизация токсигенными *C. difficile* при поступлении в стационар представляет собой серьезную проблему у гематологических и онкологических пациентов [22]. В связи с тем, что заражение может происходить на различных этапах оказания медицинской помощи, необходим систематический скрининг токсинов *C. difficile* у онкогематологических больных, особенно после назначения антибактериальной терапии.

Перспективным направлением лечения ПМК является коррекция микробиома кишечника, основными методами которого служат использование фекальной микробиоты и применение пробиотиков. Трансплантация микробиоты для восстановления разнообразия микробиома и купирования клостридиального колита одобрена FDA и особенно показана при рецидивах ПМК [23]. Использование этого метода в онкогематологии дало положительные результаты как у пациентов после химиотерапии, так и в перитрансплантационном периоде у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [24].

Вопрос применения пробиотиков у этой категории больных до настоящего времени остается открытым, а клинические рекомендации отсутствуют. Так, J. Reyna-Figueroa et al. показали снижение количества осложнений при использовании пробиотиков после проведенной химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом [25]. В то же время применение пробиотических препаратов, преимущественно содержащих различные виды *Lactobacillus*, способно вызывать развитие инфекций кровотока с частотой до 0,5 %, особенно при наличии желудочно-кишечной реакции «трансплантат против хозяина» [26].

Заключение

Таким образом, при лечении онкогематологических больных необходимо учитывать возможность развития ПМК, который может протекать атипично. Для снижения частоты развития этого тяжелого осложнения требуются усилия, направленные на улучшение диагностики, профилактики и лечения, включающие в себя рациональное использование антибактериальной терапии, оптимизацию инфекционного контроля и более широкое использование методов коррекции микробиома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шелыгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С., Зверев В.В., Ачкасов С.И., Ковалишина О.В., Селькова Е.П., Сафин А.Л., Гренкова Т.А., Халиф И.Л., Фролов С.А., Кашников В.Н., Сушков О.И. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). Колопроктология. 2018;(3):7–23. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23. [Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S., Zverev V.V., Achkasov S.I., Kovalishina O.V., Selkova E.P., Safin A.L., Grenkova T.A., Khalif I.L., Frolov S.A., Kashnikov V.N., Sushkov O.I. Clinical recommendations of the National association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). Koloproktologiya = Coloproctology. 2018;(3):7–23. (In Russ.).]
- Balsells E., Shi T., Leese C., Lyell I., Burrows J., Wiuff C., Campbell H., Kyaw M.H., Nair H. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2019;9(1):010407. doi: 10.7189/jogh.09.010407.
- Marra A.R., Perencevich E.N., Nelson R.E., Samore M., Khader K., Chiang H.Y., Chorazy M.L., Herwaldt L.A., Diekema D.J., Kuxhausen M.F., Blevins A., Ward M.A., McDanel J.S., Nair R., Balkenende E., Schweizer M.L. Incidence and Outcomes Associated With *Clostridium difficile* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1917597. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17597.
- Hall I.C., O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. Am J Dis Child. 1935;49(2):390–402. doi: 10.1001/archpedi.1935.01970020105010.
- Larson H.E., Price A.B., Honour P., Borriello S.P. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet. 1978;1(8073):1063–6. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90912-1.
- Cammarota G., Gallo A., Ianaro G., Montalto M. Emerging drugs for the treatment of *Clostridium difficile*. Expert Opin Emerg Drugs. 2019;24(1):17–28. doi: 10.1080/14728214.2019.1591371.
- Lessa F.C., Winston L.G., McDonald L.C.; Emerging Infections Program C. difficile Surveillance Team. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med. 2015;372(24):2369–70. doi: 10.1056/NEJMc1505190.
- Lee H.S., Plehot K., Gohil S., Le J. *Clostridium difficile*: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. Infect Dis Ther. 2021;10(2):687–97. doi: 10.1007/s40121-021-00417-7.
- Rampling A., Warren R.E., Berry P.J., Swirsky D., Hoggarth C.E., Bevan P.C. Atypical *Clostridium difficile* colitis in neutropenic patients. Lancet. 1982;2(8290):162–3. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91135-7.
- Binkovitz L.A., Allen E., Bloom D., Long F., Hammond S., Buonomo C., Donnelly L.F. Atypical presentation of *Clostridium difficile* colitis in patients with cystic fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 1999;172(2):517–21. doi: 10.2214/ajr.172.2.9930816.
- Schmidt-Hieber M., Bierwirth J., Buchheidt D., Cornely O.A., Hentrich M., Maschmeyer G., Schalk E., Vehreschild J.J., Vehreschild M.J.G.T.; AGIHO Working Group. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(1):31–49. doi: 10.1007/s00277-017-3183-7.
- Докшина И.А., Лянгузов А.В., Игнатьев С.В., Сергунина О.Ю., Калинина С.Л., Прокопьев Е.С., Дьяконов Д.А. Поражение тонкой кишки при остром миелоидном лейкозе: клинический случай и обзор литературы. Онкогематология. 2019;14(2):41–7. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-41-47. [Dokshina I.A., Lyanguzov A.V., Ignatyev S.V., Ignatyev S.V., Sergunina O.Yu., Kalinina S.L., Prokopyev E.S., Dyakonov D.A. Extramedullary lesions of a small intestine in acute myeloid leukemia: case report and literature review. Onkogematologiya = Oncohematology. 2019;14(2):41–7. (In Russ.).]
- Moir D.H., Bale P.M. Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. Pathology. 1976;8(3):247–58. doi: 10.3109/00313027609059005.
- Nesher L., Rolston K.V. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. Clin Infect Dis. 2013;56(5):711–7. doi: 10.1093/cid/cis998.
- Lavoie Smith E.M., Li L., Chiang C., Thomas K., Hutchinson R.J., Wells E.M., Ho R.H., Skiles J., Chakraborty A., Bridges C.M., Renbarger J. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(1):37–46. doi: 10.1111/jns.12114.
- Scappaticci G.B., Perissinotti A.J., Nagel J.L., Bixby D.L., Marini B.L. Risk factors and impact of *Clostridium difficile* recurrence on haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2017;72(5):1488–95. doi: 10.1093/jac/dkx005.
- Игнатьев С.В., Лянгузов А.В., Докшина И.А., Янченко В.А., Лагунова О.Р., Поздеев Н.М. Анализ клинического случая антибиотик-ассоциированного колита у пациентки с лимфомой Ходжкина. Вятский медицинский вестник. 2018;1(57):67–70. [Ignatyev S.V., Lyanguzov A.V., Dokshina I.A., Yanchenko V.A., Lagunova O.R., Pozdeev N.M. Analysing clinical cases of antibiotic-associated colitis in patient with Hodgkin's lymphoma. Vyatskii medicinskii vestnik = Medical Newsletter of Vyatka. 2018;1(57):67–70. (In Russ.).]
- Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С., Блохина Е.В., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови. Терапевтический архив. 2019;91(8):84–92. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385. [Klyasova G.A., Malchikova A.O., Tandilova K.S., Blohina E.V., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. Treatment of candidemia caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in patients with hematological malignancies. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive. 2019;91(8):84–92. (In Russ.).]
- van Leeuwen P.T., van der Peet J.M., Bikker F.J., Hoogenkamp M.A., Oliveira Paiva A.M., Kostidis S., Mayboroda O.A., Smits W.K., Krom B.P. Interspecies Interactions between *Clostridium difficile* and *Candida albicans*. mSphere. 2016;1(6):e00187–16. doi: 10.1128/mSphere.00187-16.
- Torres-Flores J., Espinoza-Zamora R., Garcia-Mendez J., Cervera-Ceballos E., Sosa-Espinoza A., Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. J Hematol. 2020;9(4):123–31. doi: 10.14740/jh751.
- Revolinski S.L., Munoz-Price L.S. *Clostridium difficile* in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. Clin Infect Dis. 2019;68(12):2144–53. doi: 10.1093/cid/ciy845.
- Revolinski S.L., Munoz-Price L.S. *Clostridium difficile* Exposures, Colonization, and the Microbiome: Implications for Prevention. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(5):596–602. doi: 10.1017/ice.2018.36.
- Kim K.O., Gluck M. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. Clin Endosc. 2019;52(2):137–43. doi: 10.5946/ce.2019.009.
- Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станевич О.В., Кlementeva P.B., Щербakov A.A., Швецов А.Н., Суворова М.А., Бондаренко С.Н., Кучер М.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. Терапевтический архив. 2020;92(7):43–54. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000773. [Goloshchapov O.V., Chukhlovina A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementeva P.B., Shcherbakov A.A., Shvetsov A.N., Suvorova M.A., Bondarenko S.N., Kucher M.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive. 2020;92(7):43–54. (In Russ.).]
- Reyna-Figueroa J., Bejarano-Juvera A.A., García-Parra C., Barrón-Calvillo E.E., Queipo-García G.E., Galindo-Delgado P. Decrease of Postchemotherapy Complications with the Use of Probiotics in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(4):e457–61. doi: 10.1097/MPH.0000000000001956.
- Cohen S.A., Woodfield M.C., Boyle N., Stednick Z., Boeckh M., Pergam S.A. Incidence and outcomes of bloodstream infections among hematopoietic cell transplant recipients from species commonly reported to be in over-the-counter probiotic formulations. Transpl Infect Dis. 2016;18(5):699–705. doi: 10.1111/tid.12587.