

Фульминантная форма псевдомембранозного колита у ребенка с муковисцидозом

Максимычева Т. Ю.^{1,2,3}, Кондратьева Е. И.^{1,2}, Воронкова А. Ю.^{1,2}, Будзинский Р. М.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (Большая Серпуховская ул, 62, г. Москва, 115093, Российская Федерация)

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, (ул. Москворечье, 1 Москва, 115478, Россия)

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

Резюме

Для переписки:

Максимычева Татьяна
Юрьевна
e-mail:
t.y.leus@yandex.ru

Обоснование. Длительно персистирующая инфекция нижних дыхательных путей при муковисцидозе и как следствие – необходимость регулярного применения антибактериальных препаратов, неизбежно ведет за собой изменения в составе кишечной микрофлоры. При этом наибольшую опасность представляют токсигенные штаммы *Clostridium difficile*. В свою очередь, чрезмерный рост *C. Difficile* приводит к повышенной чувствительности энтероцитов к ее токсинам. Ведущими факторами патогенности *C. Difficile* являются экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин. TcdA и TcdB – энтеротоксины, действуют на энтероциты кишечника, что приводит к воспалению и некрозу слизистой оболочки. Бинарный токсин образует на мембране энтероцита комплекс, который проникает в цитоплазму, нарушает функционирование клетки, ведёт к её гибели, а также усиливает адгезию и колонизацию *C. Difficile*. Одним из наиболее доступных методов определения наличия токсинпродуцирующих *C. Difficile* в кале является иммунохроматографическое исследование. Частота подобного осложнения у пациентов с МВ неизвестна, в литературе представлены единичные случаи развития

подобного осложнения в России. Известно об одном случае развития фульминантного псевдомембранозного колита (летальный).

Приводится клинический случай фульминантного псевдомембранозного колита с выздоровлением.

Заключение. Пациенты с муковисцидозом представляют группу риска по развитию данного осложнения, особенно пациенты с резекцией кишечника в анамнезе на фоне мекониевого илеуса. Примерно в 5% случаев имеет место фульминантное течение псевдомембранозного колита. При данной форме длительность заболевания может исчисляться несколькими часами. Летальность при молниеносном течении достигает 58–70%. Этот вариант представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу нетипичной клинической симптоматики. В частности, диарейный синдром, может быть, не выражен или вовсе отсутствовать. У таких пациентов часто выявляются симптомы острого живота, что затрудняет дифференциальную диагностику. Это подтверждается и в нашем клиническом случае. Необходимо повысить информированность и настороженность врачей в отношении риска развития этого грозного осложнения у пациентов с муковисцидозом

EDN: JYICNM



Ключевые слова: муковисцидоз, дети, энтероколит, *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит

The fulminant form of pseudomembranous colitis in a child with cystic fibrosis

T. Yu. Maksimycheva^{1,2,3}, E. I. Kondratieva^{1,3}, A. Yu. Voronkova^{1,3}, R. M. Budzinsky¹

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (Bolshaya Serpukhovskaya str., 62, Moscow, 115093, Russia)

² Research Centre for Medical Genetics named after academician N. P. Bochkov, (1, Moskvorechie str., 115522, Moscow, Russia)

³ Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, (2/1, Barricadnaya, Moscow, 125993, Russia)

Summary

Annotation. A long-term persistent infection of the lower respiratory tract with cystic fibrosis and, as a consequence, the need for regular use of antibacterial drugs inevitably leads to changes in the composition of the intestinal microflora. At the same time, the most dangerous are toxigenic strains of *Clostridium difficile*. In turn, excessive growth of *C. Difficile* leads to increased sensitivity of enterocytes to its toxins. The leading pathogenicity factors of *C. Difficile* are exotoxins A (TcdA), B (TcdB) and binary toxin. TcdA and TcdB are enterotoxins acting on intestinal enterocytes, which leads to inflammation and necrosis of the mucous membrane. The binary toxin forms a complex on the enterocyte membrane that penetrates the cytoplasm, disrupts the functioning of the cell, leads to its death, and also enhances the adhesion and colonization of *C. Difficile*. One of the most accessible methods for determining the presence of toxin-producing *C. Difficile* in feces is immunochromatographic examination. The frequency of such a complication in patients with MV is unknown, the

literature presents isolated cases of such a complication in Russia. There is one known case of fulminant pseudomembranous colitis (lethal). A clinical case of fulminant pseudomembranous colitis with recovery is presented.

Conclusion. Patients with cystic fibrosis are at risk for the development of this complication, especially patients with a history of intestinal resection against the background of meconium ileus. In about 5% of cases, there is a fulminant course of pseudomembranous colitis. In this form, the duration of the disease can be several hours. Lethality in the lightning-fast course reaches 58–70%. This option presents the greatest difficulty in terms of diagnosis due to atypical clinical symptoms. In particular, the diarrheal syndrome may not be pronounced or absent at all. Such patients often show symptoms of an acute abdomen, which makes differential diagnosis difficult. This is confirmed in our clinical case. It is necessary to increase awareness and alertness of doctors regarding the risk of developing this formidable complication in patients with Cystic fibrosis

Corresponding author:

Tatiana Yu. Maksimycheva
e-mail: t.y.leus@yandex.ru

Keywords: cystic fibrosis, children, enterocolitis, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis

Муковисцидоз – тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся преимущественным поражением бронхолегочной системы и поджелудочной железы. На современном этапе в диагностике и лечении муковисцидоза достигнуты значительные успехи, следствием которых стало увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. С 2020 г. в Российской Федерации стала доступной патогенетическая, таргетная терапия, направленная на исправление работы хлорного канала [1–4].

Длительно персистирующая инфекция нижних дыхательных путей при муковисцидозе и как следствие – необходимость регулярного применения антибактериальных препаратов, неизбежно ведет за собой изменения в составе кишечной микрофлоры. При этом наибольшую опасность представляют токсигенные штаммы *Clostridium difficile* (*C. Difficile*). В свою очередь, чрезмерный рост *C. Difficile* приводит к повышенной чувствительности энтероцитов к ее токсинам. Ведущими факторами патогенности *C. Difficile* являются экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин. TcdA и TcdB – энтеротоксины, действующие на энтероциты кишечника, что приводит к воспалению и некрозу слизистой оболочки. Бинарный токсин образует на мембране энтероцита комплекс, который проникает в цитоплазму, нарушает функционирование клетки, ведёт к её гибели, а также усиливает адгезию и колонизацию *C. Difficile*. Одним из наиболее доступных методов определения наличия токсинпродуцирующих *C. Difficile* в кале, является иммунохроматографическое исследование [5].

Clostridium difficile-ассоциированная болезнь – заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [6].

Псевдомембранозный колит – колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки [6]. Код по МКБ-10. A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

Частота подобного осложнения у пациентов с МВ неизвестна, в литературе

представлены единичные случаи развития подобного осложнения в России. Известно об одном случае развития фульминантного псевдомембранозный колита (летальный) [7].

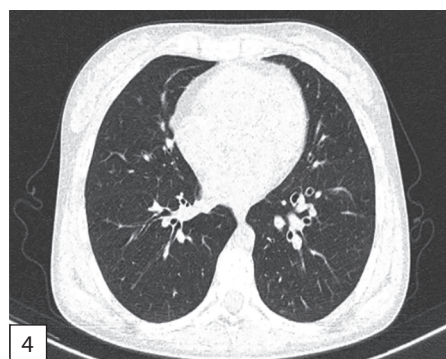
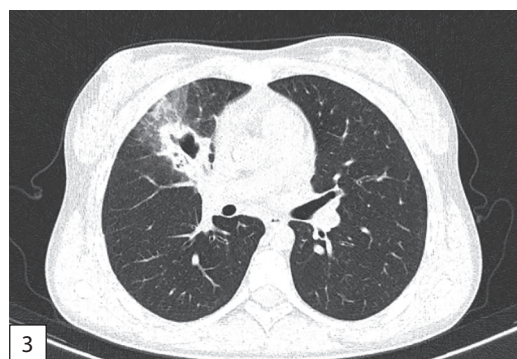
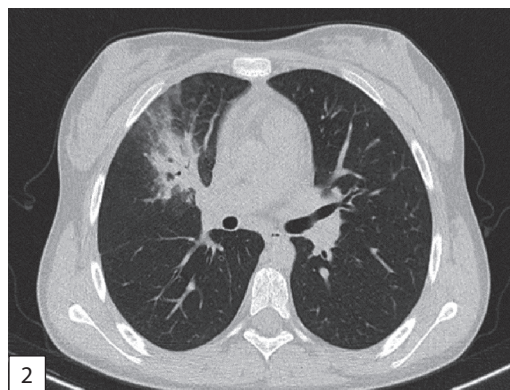
Зарубежные источники приводят данные ретроспективного исследования, в котором сообщается о 10 случаях развития псевдомембранозного колита у взрослых пациентов за 17 лет наблюдения, у 4-х пациентов развился панколит, у двоих из них потребовалась колэктомия [8].

Приводится клинический случай фульминантного псевдомембранозный колита с выздоровлением

Анамнез заболевания:

Девочка, 2008 г.р. с диагнозом: Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. Пневмофиброз S1, S2, S5 левого легкого, S5, S6 правого легкого. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Осложнения: Хронический полипозный риносинусит. Генетический диагноз: F508del/F508del. Микробиологический диагноз: Хр. инфекция вызванная *S. Aureus* (MSSA).

Диагноз установлен в возрасте 2 мес., на основании результатов неонатального скрининга, положительной потовой пробы, результатов генетического обследования [1–4]. Ребенок регулярно наблюдался в отделении муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (Мытищи), клинической базе научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра (МГНЦ) им. акад. Н. П. Бочкова (Москва) с 9 лет (2017г) (до этого наблюдалась в другом регионе РФ). Заболевание характеризовалось стабильным течением. За период наблюдения с 2017 г. до февраля 2022 г. перенесла одно обострение (госпитализация в стационар). Получала базовую терапию: заместительную ферментную терапию, ингаляции: гипертонический раствор 7%NaCl, дорназа альфа, урсодезоксихолевую кислоту, витамины А, Д, Е, кинезитерапию. С 11.08.2022 (14 лет) стала получать таргетную терапию Ивакафтор/Лумакафтор 125мг+200мг. Переносимость хорошая, побочных реакций не отмечено



Рисунки 1–4.

КТ органов грудной клетки после перенесенного COVID-19 от 30.09.22

в течение всего периода наблюдения. В сентябре 2022 перенесла коронавирусную инфекцию (ПЦР +). Клинические симптомы: температура до 38 гр. в течение 3 дней, головная боль, боли в горле, ринит, боли в суставах, слабость, вялость в течение недели, получала азитромицин – 14 дней с положительным эффектом. На контрольном снимке КТ органов грудной клетки (30.09.2022) выявлены признаки инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого (фаза распада), внутригрудной лимфаденопатии, единичные мелкие очаги уплотнения легочной ткани, участки тяжистого пневмосклероза обоих легких, умеренное, диффузное утолщение перибронхиального-периваскулярного интерстиция, уплотнение стенок бронхов (рис. 1–4).

23.11.2022 консультирована специалистом центра муковисцидоза рекомендовано консультация фтизиатра и проведение курса внутривенной антибиотикотерапии в условиях стационара.

Проведена диагностика туберкулеза (в анамнезе – виража туберкулиновых

проб не отмечено, туберкулиновая проба от 02.09.23 – отрицательная, консультация фтизиатра – микробиологическое исследование методом ПЦР и посева на микобактерии туберкулезного комплекса – отрицательно) – туберкулез исключен.

25.11–08.12.2022 – стационарное лечение в детском кардиологическом отделении ГБУЗ МО НИКИ детства МЗМО. При осмотре – масса тела – 49, 250 кг, рост – 169,5 см, рост/возраст = 88,8%, z score 1,22. ИМТ 17,6 ИМТ/возраст – 19,7%, z score –0,85. Сатурация кислорода – 96%. Жалобы – тяжело отходит мокрота. Состояние среднетяжелое по заболеванию. Самочувствие страдает. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Кашля, одышки нет на приеме. Носовое дыхание сохранено. Грудная клетка не вздута, барабанные палочки отр, часовые стекла +/- . В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет, тоны сердца звучные, ритмичные, патологических акцентов и шумов нет. ЧСС-96 в мин. ЧД 18 в мин. Живот не вздут, не увеличен в объеме, при пальпации безболезненный. Печень +0+0+в\3, эластичная,

край закруглен, б/б, селезенка не пальпируется. Стул 1, полифекалии, видимой стеатореи нет, на креоне 25000 – до 8 капсул в сутки (200000ЕД/сут). Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеков, дизурии нет. В отделении получала терапию: таргетный препарат ивакафтор/лумакафтор, панкреатин 25000МЕ, 2000ЕД\г жира, урсодезоксихолевая кислота 250 мг х 2р/д, АЦЦ 200 мг/3р/д, ингаляции -дорназа альфа 2,5 мг 1р/с, меронем 2г/в/в 3р/день, амикацин 1500 мг 1р/д. После проведенного лечения выписана с улучшением.

Через 4 дня – 12.12.22 лихорадка до 39 гр, профузная диарея – в течение 1 дня, боли в животе, рвота, слабость, синкопальное состояние.

13.12.22г госпитализирована в детское хирургическое отделение МОЦОМД г. Люберцы с подозрением на острый аппендицит. При поступлении в ДХО данных за острую хирургическую патологию не выявлено, начата инфузионная терапия (растворы электролитов). С момента поступления в стационар девочка не получала таргетную терапию ивакафтор/лумакафтор в связи с невозможностью приема пероральных препаратов

Состояние девочки резко ухудшалось – в течение 10–12 часов развились выраженные воспалительные изменения, лейкоцитоз (до 60 тыс.), со сдвигом до незрелых форм, явления асцита, атонии кишечника, ацидоза, дыхательной недостаточности

14.12.22 г. переведена в ОАР с диагнозом: Сепсис. Септический шок. ДН 3 ст. ДВС- синдром. Тяжесть состояния ребенка была обусловлена септическим шоком, инфекционно-токсической кардиопатией, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, парезом ЖКТ, декомпенсированным метаболическим ацидозом, течением энтероколита, выраженным асцитом, острым почечным повреждением, тяжелой гипопротейнемией, гипоальбуминемией, ДВС-синдромом, метаболическими и водно-электролитными нарушениями. В течение 1-х 2 суток в ОАР девочка получала амикацин, меропенем, колистиметата натрия внутривенно, на фоне лечения – стабилизация состояния (купирование септического шока)– уменьшение воспалительных изменений по показателям крови, снижение лейкоцитов

с 77х10х9 до 55х10х9, СРБ с 253 мг/л до 165 мг/л (табл. 1–4). Проведен лапароцентез, при котором получена плазмоподобная жидкость в большом количестве, с высоким содержанием белка, установлен дренаж в брюшную полость.

На 3 день заболевания, учитывая прогрессирующее нарастание окружности живота в динамике (с 68 см до 105 см), тотальный парез кишечника, сепсис, асцит был заподозрен псевдомембранозный колит, фульминантная форма, в связи с чем назначен ванкомицин через зонд и метронидазол внутривенно (табл 1, 4), с положительной динамикой по воспалительным изменениям крови на 4 день заболевания и на 2 день от старта патогенетической антибактериальной терапии (табл 1–4).

В течение нескольких дней состояние ребенка оставалось крайне тяжелым. В результате проведенного лечения на 4–5 день заболевания отмечалась положительная динамика в виде купирования септического шока, сердечной недостаточности, восстановления почечной функции, коррекции ДВС-синдрома. Норадреналин и добутамин отменены с 19.12.22 г., после чего была отменена седация, однако до 21.12.22 г. восстановления сознания не произошло. Ребенку выполнена СКТ головного мозга, на которой выявлены признаки множественных внутричерепных кровоизлияний, отек головного мозга. Для уточнения характера изменений со стороны белого вещества головного мозга выполнена МРТ головы, на которой выявлено мультифокальное двустороннее поражение субкортикального белого вещества лобно-теменно-затылочной области, обеих гемисфер мозжечка с наличием двух внутримозговых объемных образований на фоне выраженного перифокального вазогенного отека, что соответствует гематомам в подострой стадии. При дополнительном обследовании данных за нейроинфекцию не получено. Ребенку на фоне повторной седации и аналгезии проведена дегидратационная терапия в результате чего отмечалось восстановление ясного сознания, двигательных и когнитивных функций. С 23.12.22 г. экстубирована. Сохранялась длительная зависимость от непрерывной ингаляции кислорода в связи с развитием реактивной двусторонней

пневмонии в проекции нижних долей, гидроторакса справа. 30.12.22 г. выполнена пункция правой плевральной полости, получено 300 мл прозрачного желтого выпота, аналогичного асцитической жидкости. Выраженность дыхательной недостаточности уменьшилась, кислород отменен.

У ребенка в связи с тяжелым затяжным течением псевдомембранозного колита длительно сохранялись признаки пареза кишечника и выраженного асцита с большим количеством асцитической жидкости по абдоминальному дренажу, максимум до 4,5 л в сутки. С 29.12.22 г. начато пробное энтеральное питание. С 30.12.22 г. отмечается восстановление активной перистальтики с появлением самостоятельного стула. Постепенно расширен объем кормления.

По стабилизации состояния ребенок 03.01.23 была переведена в ДХО, где продолжена посиндромальная коррекция, коррекция потерь белка регулярными трансфузиями 20% альбумина.

В ДХО отмечалась положительная динамика течения заболевания – девочка стала более активна, начат курс реабилитации, положительная динамика по результату УЗИ (органов грудной клетки) ОГК и (органов брюшной полости) ОБП, снижен объем парентерального питания с постепенным увеличением энтеральной нагрузки, однако сохранялось большое количество отделяемого по абдоминальному дренажу (до 2,5л/сутки). Учитывая сохраняющиеся признаки ацидоза, проводить полноценную дегидратационную терапию не представлялось возможным. На фоне относительно стабильного состояния 16.01.23 развился генерализованный приступ судорог на фоне ОНМК по ишемическому типу, что потребовало стабилизации состояния в АРО и назначения противосудорожной терапии.

С 17.01.23 отмечалось постепенное улучшение состояния по основному заболеванию: субъективно ребенок отмечает улучшение самочувствия, стала более активна, энтеральное питание усваивает в полном объеме, снижение объема экссудата по дренажу из брюшной полости (дренаж удален 23.01.23), снижение неспецифических факторов воспаления в общеклинических

показателях крови, нормализация шлаков крови, восстановление КЩС. Однако сохранялись некоторые когнитивные нарушения: ребенок дезориентирован (в личности, месте, времени), эмоционально лабильна, аграмматична, на вопросы отвечает односложно и не логично. Данные изменения были расценены как побочное действие проводимой противосудорожной терапии, произведена одномоментная смена препаратов (19.01.23 Леветирацетам отменен, назначен Окскарбазепин с постепенным наращиванием дозы). Отмечается некоторая положительная динамика, но полного восстановления когнитивных функций не произошло. Хронология основных этапов заболевания представлена в таблице 1.

При обследовании

1. Экспресс-тест на Covid-19 от 13.12.22 – отрицательно.
2. Исследование отделяемого носа на грипп от 22.12.22 антиген вируса группы В – не обнаружен, антиген вируса группы А – не обнаружен.
3. ПЦР-исследование крови от 22.12.22 вирус герпеса 6 типа, Эпштейн-Барр вирус, вирусы простого герпеса 1–2 типа, цитомегаловирус не обнаружены
4. Прокальцитонинотест от 14.12.22 – более 10 нг/мл, от 26.12.22 г. менее 0,5 мг/л. (норма от 0 до 0,064 нг/мл)
5. Посев крови на стерильность от 15.12.22 роста микрофлоры не выявлено
6. Кал на токсины клостридий А и В от 20.12.22 – положительно, от 10.01.23 отрицательно
7. Копрограмма от 10.01.23 признаки воспаления (слизь большое количество, лейкоциты 10–12). 18.01.23 – слизь бол. кол-во, лейкоциты 4–6
8. Посев мочи от 20.12.22 – роста микрофлоры не выявлено.
9. Посев экссудата из плевральной полости от 10.01.23 рост микрофлоры не выявлен.
10. Посев экссудата из брюшной полости от 12.01.23 рост микрофлоры не выявлен
11. Кальпротектин фекальный от 13.01.23 более 1800 мкг/гр (менее 50 мкг/г стула)
12. Альфа1-антитрипсин в кале от 13.01.23–581,9 мг/л (0 до 250 мг/л)

Таблица № 1.
Хронология заболевания

День заболевания	Симптоматика
1	Лихорадка до 39, синкопальное состояние, резкая слабость, диарея, боли в животе
2	Госпитализация в ДХО, нарастание пареза, асцита, лапароцентез (потери по дренажу составляли максимально до 4,5 л)
3-4	Перевод в ОАР. Тотальный парез кишечника, асцит. Сепсис, септический шок. ДВС синдром. Медикаментозная седация. ИВЛ Ванкомицин через зонд. Метронидазол в/в. Антибактериальная терапия амикацин, меропенем, колистиметата натрия. Парентеральное питание.
5	Старт инфузий альбумина 20%-300 мл в сутки
8	Выведение из седации. Отек мозга. СКТ, МРТ мозга – множественные кровоизлияния в ст. рассасывания
12	Восстановление сознания. Экстубирована.
13	Двухсторонняя пневмония. Гидротаракс. Торакоцентез справа
18	Начало пробного энтерального питания через зонд (Полуэлементная смесь по 150 мл каждые 3 часа)
19	Гидротаракс. Торакоцентез слева. Появление перистальтики кишечника, появление самостоятельного стула
20-22	Стабилизация состояния
23	Перевод в ДХО
24	Торакоцентез слева, дренирование плевральной полости
25	Расширение энтерального питания (Протертая пища – мясное пюре, каши на смеси, безлактозный рацион)
30	Трансфузия эр. массы. Отмена парентерального питания
34	Генерализованный одиночный эпилептический приступ. Лечение в ОАР. Восстановление сознания. Старт терапии антиконвульсантами
35	Неврологические нарушения (парез верхних и нижних конечностей, когнитивные нарушения, потеря памяти, дезориентация)
41	Удаление абдоминального дренажа
42	Закончены инфузии альбумина.
43	Отмена антибактериальной терапии, метронидазола, ванкомицина. Постепенное восстановление двигательных и когнитивных функций. Ходит с поддержкой
44	Переведена в «НИКИ детства» на этап реабилитации, восстановление

Таблица № 2.
Обследование.
Общий анализ крови

Дата/день болезни	RBC, 10 ⁹	HGB 10x6	HCT%	PLT, 10 ⁶	WBC 10 ⁶	П/Я, %	С/Я, %	Лимф, %	Мон, %	Эозин%	СОЭ, мм/ч	
31.08.22 (до заболевания)	3,6	125	-	332	11	3	53	29	10	4	21	31.08.22 (before the disease)
05.12.22 (до заболевания)	3,8	119	-	265	12	7	50	27	10	6	45	05.12.22 (before the disease)
13.12.22(1)	4,0	120	34	318	28	-	89	5	-	-	-	13.12.22(1)
14.12.22(2)	4,5	137	38	462	77	25	46	7	2	7	-	14.12.22(2)
15.12.22(3)	3,7	110	32	273	55	44	30	6	3	3	-	15.12.22(3)
17.12.22(5)	3,3	99	28	105	17	-	92	6	-	-	-	17.12.22(5)
18.12.22(6)	3,5	99	30	80	14	-	87	10	-	-	-	18.12.22(6)
09.01.23(28)	2,6	83	24,3	315	7,2	5	70	15	6	4	-	09.01.23(28)
24.01.23(42)	3,2	118	27,6	476	9,0	1	75	22	1	1	-	24.01.23(42)
	RBC, 10 ⁹	HGB 10x6	HCT%	PLT, 10 ⁶	WBC 10 ⁶	Stab Neut, %	Segmented Neut, %	LYM, %	MON%	EO	ESR	Date/day of the disease

Дата/ день болезни	Общ. Белок, Г/л	Альбумин, Г/л	Мочевина Мкмоль/л	Креатинин Мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Бил.общ Мкмоль/л	Бил. прямой Мкмоль/л	СРБ, мг/л	Амилаза, Ед/л	
14.12(2)	37	16,3	20,5	294	22,9	35,8	11		253		14.12 (2)
15.12 (3)	46	26,7	22,4	263	17,9	43,8	16	7,9	165	38,3	15.12 (3)
16.12 (4)	51,6	30,5	25,8	214	17,7	67,6	8,5	3,1	86,8		16.12 (4)
19.12–04.01 (7–23)	43–46	27–30	32–10	140–138					12,5–3,7		19.12–04.01 (7–23)
12.01 (30)	45,3	33,9	10,6	143,0	4,9		7,4		71,4	23,9	12.01 (30)
14.01 (32)	41,5	29,8	7,8	134,9	4,6	12,0	8,7	2,1	66,2		14.01 (32)
21.01 (40)	47,4	30,8	2,7	29,0	18,4	30,6	15,2		5,5		21.01 (40)
	TP	ALB	UA	Cre	ALT	AST	BIL	BILT	CRP	AMY	Date/day of the disease

Таблица № 3.

Обследование. Биохимический анализ крови

При анализе динамики изменений общего анализа крови обращает на себя внимание повышенные показатели СОЭ и до заболевания, что было расценено, как проявления обострения бронхолегочного процесса. С момента дебюта псевдомембранозного колита самые выраженные воспалительные изменения наблюдались на 1–3 день заболевания, с нормализацией показателей лейкоцитарной формулы на 28 день заболевания. Учитывая анемию (гемоглобин 83 г\л, эр $2,6 \cdot 10^9$) выполнена трансфузия эритроцитарной массы.

Анализ биохимических показателей свидетельствует о выраженных воспалительных изменениях, наиболее выраженных на 2 день заболевания, обусловленных септическим процессом. Вираз СРБ на 32 день заболевания был обусловлен инфекцией мочеполовой системы. Гипоальбуминемия, с первых дней заболевания, была обусловлена большими потерями экссудата по абдоминальному дренажу до 4,5 л в день. Сывороточная концентрация альбумина поддерживалась инфузиями альбумина 20% (до 300 мл) до 42 дня заболевания. Длительно сохранялась азотемия (повышение мочевины, креатинина), обусловленная полиорганной недостаточностью, транзиторной почечной недостаточностью. Поражение головного мозга характеризовалось признаками диффузного отека белого вещества, мультифокального двустороннего поражения субкортикального белого вещества лобно-теменно-затылочной области, обеих гемисфер мозжечка с развитием глиозных

изменений, наличием внутримозговых объемных образований (гематомы), по данным КТ, СКТ и МРТ головного мозга, с положительной динамикой при повторных исследованиях. На СКТ органов грудной полости (от 11.01.23) выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии разрешения. Гидроторакс справа, минимальный слева.

МРТ ОБП от 13.01.23: картина выпота в брюшной полости на фоне расширенных петель тонкого кишечника. Признаки дополнительного образования в проекции медиальной ножки левого надпочечника. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

По УЗИ ОБП с 1 дня заболевания признаки пареза кишечника, резкого диффузного утолщения стенок кишечника, неоднородной свободной жидкости в брюшной полости, пареза кишечника, на 17 день – выявлены участки перистальтики, с последующим полным восстановлением.

Проводимая антибактериальная и противогрибковая терапия предоставлена в таблице 4

Симптоматическое лечение: трансфузия свежзамороженной плазмы (3-хкратно), Альбумин 20% ежедневно 200–400 мл/сутки (42 дня), дегидратационная терапия Маннитол 75 мл 3 р/день, Окскарбазепин 150 мг по 1 т 2 р/день внутрь, гастропротекторы: омепразол 40 мг 2 раза в сутки в/в капельно, снижение дозы с 09.01.23 до 20 мг 2 р/день, панкреатин 25 тыс. Ед по ½–1 капс. с началом

Таблица № 4.
Антибактериальная
и противогрибковая
терапия

Препараты	Начало курса	Окончание курса	Продолжительность дней	
Линезолид 600 мг* 2 раза в сутки в/в	14.12.22	20.12.22	6	Linezolid 600 mg * 2 time per day / IV
Меропенем 2 гр *3 раза в сутки в/в	14.12.22	03.01.23	20	Meropenem 2 g *3 time per day / IV
Колистиметат натрия 1 млн ед * 2 раза в сутки в/в	14.12.22	21.12.22	7	Colistimethate sodium 1 m. * 2 time per day / IV
Метронидазол 375 мг * 3 раза в сутки в/в кап.	14.12.22	14.01.23	30	Metronidazole 375 mg * 3 time per day / IV.
Ванкомицин 1 гр * 3 раза перорально	15.12.22	21.01.23	37	Vancomycin 1 g *3 time per day/ per os
Флуконазол 400 мг/сут в/в	15.12.22	25.01.23	41	Fluconazole 400 mg / IV
Колистиметат 2 млн. * 2 раза в сутки ингаляционно	21.12.22	25.01.23	36	Colistimethate sodium 2 m. * 2 time per day inhalation
Ванкомицин 1 гр *2 раза в сутки в/в	21.12.22	01.01.23	12	Vancomycin 1 g *2 time per day/ IV
Сульперазон по 2 г *2 раза в сутки в/в кап.	23.12.22 г.	12.01.23	20	Sulperason по 2 g *2 time per day/ IV
Тигециклин 50мг*2р/день в/в кап.	12.01.23	19.01.23	7	Tigecycline 50 mg *2 time per day/ IV
Колистиметат 1 млн ед * 2 раза в сутки в/в	12.01.23	19.01.23	7	Colistimethate sodium 2 m. * 2 time per day/ IV
Амикацин 0,5г*1р в день в/в кап	19.01.23	25.01.23	6	Amikacin 0,5 mg *1 time per day/ IV
Фуразолидон 50мг*3р/ день	18.01.23	25.01.23	7	Furazolidone 50 mg *3 time per day
	Start of therapy	Therapy finish	Duration of days	Drug

энтерального питания, гепатопротекторы: урсодезоксихолиевая кислота 750 мг в сутки внутрь, муколитики: ацетилцистеин 200 мг – 3 раза в сутки в/в, ингаляции с 7%-ный раствор NaCl и 0,1% гиалуроната натрия, дорназальфа 2,5 мг, препараты железа 100 мг 2 р/день перорально.

Через 44 дня от начала заболевания девочка переводится на этап реабилитации в «НИКИ детства» МЗ МО с диагнозом: Основной: A04.7 Псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile* A+B-ассоциированный. Осложнение: A41.8 Септический шок. Синдром полиорганной недостаточности

(ДН 3ст. ОССН НКЗ, ОПП, ДВС синдром, полисерозит – двусторонний гидроторакс, асцит. Множественные внутримозговые кровоизлияния (в стадии разрешения). Отек головного мозга(купирован). Гипоксическитоксико-метаболическая энцефалопатия. Анемия смешанного генеза. Двусторонняя плевропневмония. Белок-теряющая энтеропатия. Последствия острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу: смешанные тетрапарез, хуже справа, частичная утрата когнитивной функции, Острые симптоматические судороги от 16.01.23. В группе риска по эпилепсии.

Дата/день болезни	RBC	HGB	PLT	WBC	П/Я,%	С/Я,%	Лимф,%	Мон,%	Эозин,%	СОЭ, мм/ч	
27.01.23 (1)	3,5	104	555	10,8	1	74	18	5,6	1,5	27	27.01.23 (1)
16.02.23 (14)	3,3	98	349	5,9	1	51	40	4	4	42	16.02.23 (14)
	RBC, 10 ⁹	HGB	PLT, 10 ⁶	WBC 10 ⁶	Stab Neut,%	Segmented Neut,%	LYM,%	MON%	EO	ESR	Date/day of the disease

Таблица 5.
Общий анализ крови

Фоновый: E84.8 Муковисцидоз, смешанная форма (F508del/F508del), среднетяжелое течение. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени Хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение. Фиброателектаз в S3 правого легкого. Первый высев *Pseudomonas aeruginosa* (27.01.2023)

При осмотре: масса тела – 40,3кг (–11,9кг с 11.2022), рост 169,5 см (80,5 перцентиль; +0,86SD). ИМТ 14,4 кг/м² (0,1 перцентиль, –2,99 SD) Кахексия. t-36,6 ЧСС 84–96 в мин. ЧД 20 в мин. Sp O₂ 96%. Состояние средней степени тяжести по заболеванию. Самочувствие страдает из-за выраженной слабости, невозможности передвигаться. Сенсорная дисфазия. Слух не нарушен. Двигательная сфера: смешанный тетрапарез. Тугоподвижность голеностопных суставов симметрично, ограничение тыльного сгибания левой стопы, мышечный тонус снижен, больше слева. Мышечная сила 3,5–4б в левой руке и ноге, 4б в правой руке и ноге. Колено-пяточную пробу выполняет с проскользыванием с 2х сторон. Встает и ходит с поддержкой за опору. Когнитивная сфера: нарушена память, ориентация в пространстве и времени, не может выполнить задачи на сложение, вычитание, потеряны все школьные навыки. Сухожильные рефлексы высокие с расширением рефлексогенных зон справа и слева. Чувствительность не нарушена. Тазовых нарушений нет. Менингеальной симптоматики нет. Судорог на осмотре нет. Кожные покровы нормальной окраски, сухие, чистые от сыпи. Тургор кожи резко снижен. Подкожно-жировая и мышечная ткань резко истончены. На затылке очаг с отсутствием остистых волос 5 * 3 см. Изменения ногтей по

типу «часовых стекол» +, изменений фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» +. Ребенок носитель ЦВК. Грудная клетка в акте дыхания участвует симметрично. Отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Перкуторно над всей поверхностью легких лёгочный звук. Аускультация легких: дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости не расширены. При аускультации тоны сердца ясные, ритм по типу тригимении. Патологических акцентов или шумов не определяется. Живот не вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Пальпаторно определяются плотные петли кишечника. Печень по краю реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезёнка не пальпируется. Стул 1 раз в сутки, без признаков стеатореи на фоне ферментной терапии, при пропуске в приеме стеаторея. Последний самостоятельный стул был оформленный.

При обследовании в «НИКИ детства МЗ МО» обращало на себя внимание сохранение высоких цифр СОЭ, без изменений в лейкоцитарной формуле и СРБ (таблица 5).

В биохимическом анализе крови – все показатели в пределах нормы (таблица 6)

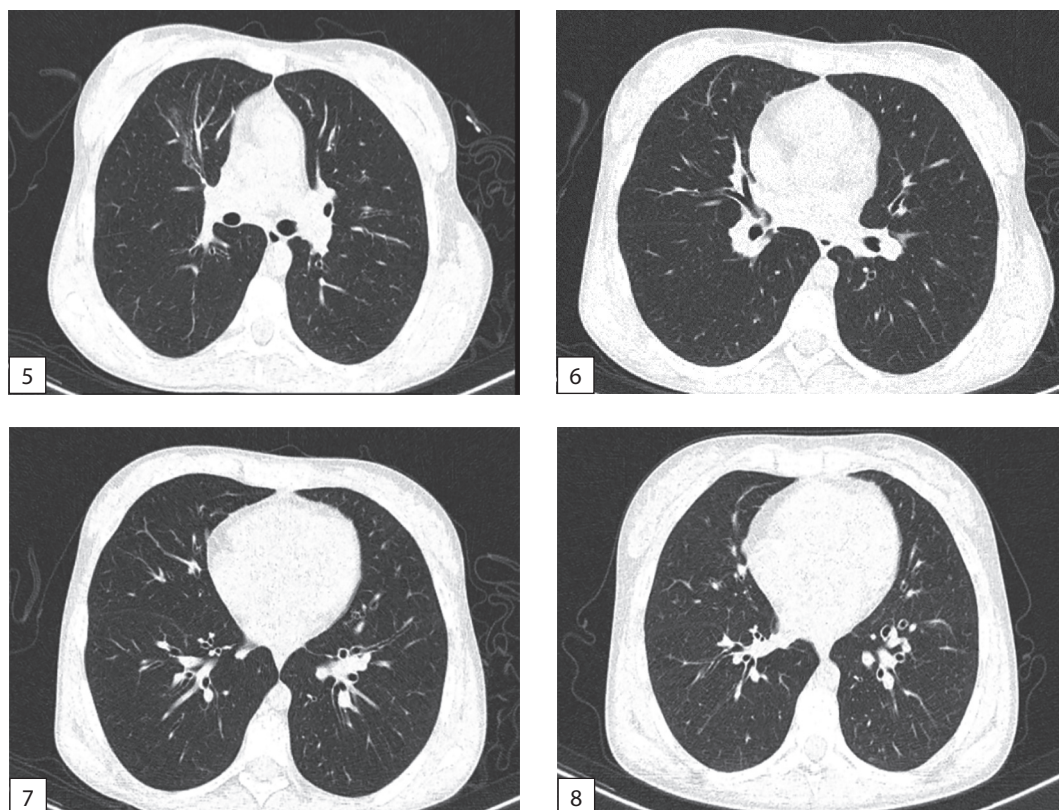
При обследовании КТ ОГК (рис 5–8) от 16.02.23 с положительной динамикой – инфильтративные очаги не выявляются, воспалительный процесс купирован.

В анамнезе через 9 мес. от начала заболевания: полное восстановление утраченных когнитивных и моторных функций, восстановление школьных знаний, продолжение учебы. В связи с несовместимостью окскарбазепина с таргетной терапией произведена

Таблица № 6.
Биохимический анализ крови

Дата	Общий Белок, г/л	Альбумин, г/л	Моч-на, ммоль/л	Креат-н, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Бил. Общ, Мкмоль/л	Бил. прямой Мкмоль/л	СРБ, мг/л	
16.02. 23	65,9	44,7	3,93	57,4	24,1	28,6	4,4	1,7	1,57	16.02. 23
	TP	ALB	UA	Cre	ALT	AST	BIL	BILT	CRP	Date

Рисунки 5–8.
КТ органов грудной клетки в динамике от 16.02.23



его замена на ламотриджин. 04.09.2023 – начат прием таргетного препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор. До этого времени, таргетный препарат девочка не получала, с момента заболевания (12.12.2022г)

Обсуждение: Пациенты с муковисцидозом представляют группу риска по развитию данного осложнения. Особую группу риска составляют пациенты с резекцией кишечника в анамнезе на фоне мекониевого илеуса. Примерно в 5% случаев имеет место фульминантное течение псевдомембранозного колита. При данной форме длительность заболевания может исчисляться несколькими часами. Летальность при молниеносном течении достигает 58–70%. [9].

Этот вариант представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу нетипичной клинической симптоматики [6,10].

В частности, диарейный синдром может быть не выражен или вовсе отсутствовать. У таких пациентов часто выявляются симптомы острого живота, что затрудняет дифференциальную диагностику с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Это подтверждается и в нашем клиническом случае. Ребёнок поступил в хирургическое отделение с подозрением на острую хирургическую патологию. Диарейный синдром не выражен, на первом плане – симптомы нарастающего пареза кишечника, асцита, быстро нарастающие воспалительные

явления (увеличение СОЭ, СРБ) вплоть до сепсиса и септического шока – в течение 2 суток от первого проявления заболевания. У врачей амбулаторного и стационарного звена нет достаточных знаний в отношении клиники заболевания и настороженности отношении риска развития этого осложнения

у пациентов с муковисцидозом. Большую трудность представляет и то, что в нормативных документах (отечественных и зарубежных) по лечению муковисцидоза нет указаний на возможное развитие данного осложнения, методов профилактики и лечения таких состояний.

Выводы

Колит, вызванный *C. difficile*, может вызывать опасные для жизни заболевания у пациентов с МВ, а симптомы могут быть едва заметными и/или атипичными и приводить к значительной задержке постановки диагноза. Пациенты с рецидивирующим колитом, вызванным *C. difficile*, подвергаются высокому риску леталь-

ного исхода, поэтому эмпирическую, превентивную терапию (метринидазол, рифаксимин) следует рассматривать для пациентов с предшествующим колитом, вызванным *C. difficile*, даже при отсутствии заболевания, когда для лечения бактериальной инфекции назначаются антибиотики широкого спектра действия.

Максимычева Татьяна Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, асс. кафедры диетологии и нутрициологии

Tatyana Y. Maksimycheva, Ph.D. of Medical Science, Ph.D., senior researcher of the scientific and clinical department of cystic fibrosis; ORCID: 0000-0003-4029-7921, Scopus Author ID 57194199574

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, ведущая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы

Elena I. Kondratyeva, Professor; Ph.D., Head of Scientific Department of Cystic Fibrosis; ORCID: 0000-0001-6395-0407, Scopus Author ID 36737150600, Researcher ID: A-6128-2014

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник

Anna Y. Voronkova, Ph.D. of Medical Science, Scientific Department of Cystic Fibrosis; ORCID: 0000-0002-8183-7990, Scopus Author ID 57189352251, Researcher ID: M-7191-2014

Будзинский Роман Михайлович, врач-пульмонолог

Roman M. Budzinskiy, pulmonologist; ORCID: 0000-0002-4100-5911

Конфликт интересов: отсутствует

ВЫРАЖАЕМ БЛАГОДАРНОСТЬ:

ГБУЗ МО «Московский областной центр охраны материнства и детства» (МОЦОМД)

Отделение анестезиологии и реанимации (зав. отд. Нафиков В.С.) лечащий врач – Королева А.С

Отделение хирургии (зав. отд. Трунов В.О.) лечащий врач – Дынник А.Г.

Conflict of interest: none

WE EXPRESS OUR GRATITUDE:

“Moscow Regional Center for the Protection of Maternity and Childhood” Department of Anesthesiology and Intensive Care (Head of Department Nafikov V.S.) attending physician – Koroleva A.S. Department of Surgery (Head of Department. Trunov V.O.) attending physician – Dynnik A.G.

Список литературы:

1. [CYSTIC FIBROSIS]. edd by N. Yu. Kashirskaya, N. I. Kapranov and E. I. Kondratyeva. [2nd edition, revised and expanded]. Moscow. Publishing House “MEDPRACTICA-M”, 2021, 680 p. (in Russ.) ISBN 978-5-98803-450-6.

МУКОВИСЦИДОЗ. Издание 2-е., переработанное и дополненное (под редакцией Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова и Е. И. Кондратьевой). – М.: ИД

«МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 680 с. ISBN 978-5-98803-450-6

2. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. Moscow. 2019. 356 p. (in Russ.)

Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Национальный консенсус.

- Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М., 2019. 356 с.
- [Clinical guidelines "Cystic fibrosis (cystic fibrosis)" age group – adults and children]. 2021, No: KR372/1. (in Russ.)
Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная группа – взрослые и дети) 2021, КР372/1.
 - Turck D., Braegger C. P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016 Jun;35(3):557–77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
 - Shelygin Yu. A., Aleshkin V. A., Selkova E. P., Mironov A. Yu., Grenkova T. A., Shelygin Yu. A., Sukhina M. A., Achkasov S. I., Safin A. L. [Laboratory diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea]. Federal clinical guidelines. Moscow. 2017, 24 P. (in Russ.)
Шельгин Ю. А., Алёшкин В. А., Селькова Е. П., Миронов А. Ю., Гренкова Т. А., Шельгин Ю. А., Сухина М. А., Ачкасов С. И., Сафин А. Л. Лабораторная диагностика Clostridium difficile-ассоциированных диарей. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017; 24 с
 - McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 19;66(7):987–994. doi: 10.1093/cid/ciy149.
 - Kondratenko O.V., Lyamin A. V., Vasil'eva E.A., Zheleznova E. A. Rare complications of therapy of cystic fibrosis: clostridium difficile-associated colitis. *PULMONOLOGIYA.* 2016;26(5):556–559. (In Russ.) doi: 10.18093/0869–0189–2016–26–5–556–559.
Кондратенко О. В., Лямин А. В., Васильева Е. А., Железнова Е. А. Редкие осложнения терапии муковисцидоза: clostridium difficile-ассоциированный колит. *Пульмонология.* 2016;26(5):556–559. doi: 10.18093/0869–0189–2016–26–5–556–559.
 - Egressy K., Jansen M., Meyer K. C. Recurrent Clostridium difficile colitis in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Cyst Fibros.* 2013 Jan;12(1):92–6. doi: 10.1016/j.jcf.2012.05.007.
 - Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, Simmons RL. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg.* 2002; Mar;235(3):363–72. doi: 10.1097/00000658–200203000–00008.
 - Nikolaeva I.V., Shestakova I. V., Murtazina G. K. Current strategies for diagnosis and treatment of Clostridium difficile-infection (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;3(1):34–42. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2018–3.1.5.
Николаева И. В., Шестакова И. В., Муртазина Г. Х. Современные стратегии диагностики и лечения Clostridium difficile-инфекции (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;3(1):34–42. doi: 10.29413/ABS.2018–3.1.5.