

ОСОБЕННОСТИ АКТИНОМИКОЗА КИШЕЧНИКА*

Козлова О.П., Шевяков М.А., Клишко Н.Н.
ГОУ ДПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

FEATURES INTESTINAL ACTINOMYCOSIS

Kozlova O.P. Sheviakov M.A. Klimko N.N.
I. Metchnikov North-West State Medical University

Козлова О.П. — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии
Шевяков М.А. — профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии
Клишко Н.Н. — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии

Козлова Ольга Петровна
Kozlova Olga P.
olgakozlova07@gmail.com

Резюме

Представлены результаты анализа актиномикоза кишечника у пациентов, находившихся на лечении в микологической клинике НИИ ММ в 2005–2016 гг. Актиномикоз кишечника развивается у людей среднего возраста (медиана — 42 (36,5–52) года). Типичный фактор риска — аппендэктомия с осложненным течением послеоперационного периода (OR= 3.857[1.527–28.242]). Частая локализация: слепая кишка (64 %) и сальник (64 %). Клинические признаки неспецифичны: интоксикация у 100 %, боль у 91 %, диарея у 73 %, потеря массы тела у 36 %, формирование свищей выявлено у 27 % пациентов. Время от начала заболевания до постановки диагноза варьировало от нескольких недель до двух лет (медиана — 27 +/- 2 дней). Эффективность сочетанного лечения хирургического с длительной антибактериальной терапией составила 94 %.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

Ключевые слова: актиномицеты, актиномикоз, анаэробная инфекция, препараты пенициллиновой группы
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 147 (11): 55–59

Summary

The results of the single-center study of the intestinal actinomycosis patients, treated at the Research Institute of mycological clinic in 2005–2016. Age of patients from 8 to 81 year, median — 42 (36,5–52). Risk factors for intestinal actinomycosis were acute appendicitis with perforation (OR= 3.857[1.527–28.242]). Appendix (64 %), omentum (64 %) are the most common abdominal sites of actinomycosis. Patients may present with non-specific symptoms such as fever (100 %), abdominal pain (91 %), weight loss (36 %). The formation of spontaneous draining of purulent material was in 27 % cases. The time from onset to diagnosis varied from a few weeks to two years (median — 27 +/- 2 days). Surgical resection of infected tissue and long-term antibiotic therapy will be effective in the treatment of abdominal actinomycosis — 94 %

Key words: actinomycetes, actinomycosis, anaerobic infection, drugs penicillin group
Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 147 (11): 55–59

Введение

Актиномикоз – медленно прогрессирующая бактериальная инфекция, обусловленная грамм-положительными бактериями из семейства Actinomycetaceae. Эти организмы являются представителями нормальной микрофлоры полости рта, желудочно-кишечного тракта, цервикального канала и влагалища. По данным литературы,

поражение органов брюшной полости составляет 10–20 % от числа всех случаев заболевания висцеральным актиномикозом. Количество публикаций по этой теме ограничено.

В данной статье представлена анализ факторов риска, клинических особенностей и результатов лечения актиномикоза органов брюшной полости.

Материал и методы исследования

Мы провели анализ абдоминального актиномикоза у 82 пациентов, находившихся на лечении в микологической клинике НИИ ММ в 2005–2016 гг..

При диагностике актиномикоза опирались на следующие клинические особенности: жалобы

на наличие боли, признаки интоксикации (снижение массы тела, анорексия, лихорадка), формирование безболезненных плотных «деревянистых» инфильтратов, абсцессов, гнойных полостей и множественных свищей. Диагноз

подтверждали с помощью гистологического исследования биопсийного материала или удаленных органов после хирургического вмешательства. Для гистологического исследования использовали специальные методов окраски по Граму, Вейгерту, Циль-Нильсену PAS-реакция с дополнительной окраской гематоксилином, что увеличивает вероятность выявления друз. Для уточнения распространенности воспалительного

процесса и глубины поражения использовали ультразвуковую диагностику (УЗИ), рентгенографию, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Диагноз актиномикоза ставили в соответствии с комплексной оценкой факторов риска, клинических, гистологических, радиологических данных в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

Результаты исследования

В период с января 2005 года по декабрь 2016 года в НИИ ММ находились на лечении 186 пациентов с различными формами актиномикоза, из них 82 (44 %) больных с актиномикозом органов брюшной полости и малого таза. Из них изолированное поражение органов брюшной полости наблюдали у 11 пациентов (6 % от общего числа больных актиномикозом).

Возраст пациентов от 27 до 81 года (медиана – 42 (36,5÷52) года), из них женщины составили 36 %, мужчины – 64 %.

Период от начала заболевания до постановки диагноза варьировал от нескольких недель до двух лет (медиана – 27 +/- 2 дней). За первичной помощью пациенты обращались к врачам различных специальностей: хирургам, гастроэнтерологам, инфекционистам, фтизиатрам, онкологам. Самостоятельно для лечения пациенты применяли НПВП, спазмолитики, антибактериальные препараты широкого спектра действия короткими курсами до 10 суток. Во всех случаях обращение за первичной помощью было отсрочено от 4 недель до 1,5 лет. Трое пациента были госпитализированы в экстренном порядке на хирургическое отделение с диагнозом «разлитой перитонит».

Факторы риска развития абдоминального актиномикоза представлены в таблице 1.

Установлено, что при аппендэктомии с осложненным течением послеоперационного периода достоверно повышалась вероятность развития актиномикоза органов брюшной полости (OR=3.857[1.527–28.242]).

У обследуемых больных выявлены различные фоновые заболевания: дискинезия желчевыводящих путей (73 %), хронический холецистит (36 %), хронический панкреатит (36 %), язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки (9 %), заболевания щитовидной железы (9 %), сахарный диабет (9 %). У одной пациентки на этапе оперативного лечения был выявлен ВИЧ, антиретровирусную терапию не получала, количество CD4 сохранялось в пределах нормы на весь период лечения актиномикоза.

Наиболее частой локализацией актиномикоза органов брюшной полости были слепая кишка (64 %) и сальник (64 %). Локализации актиномикотического поражения органов брюшной полости представлены в таблице 2.

Основной жалобой пациентов, ставшей причиной обращения за помощью, была абдоминальная боль 91 % (n=10). Признаки интоксикации

(повышение температуры до 38С, общая слабость, головные боли) были у 100 % больных, диарея – 73 %. Потеря массы тела на 4–26 кг (медиана – 8,4 кг) отмечена у 36 % пациентов, что было связано с длительным течением заболевания, выраженным интоксикационным синдромом. Формирование свищей выявлено у 27 % пациентов. Перитонит, как осложненное течение, был диагностирован в 18 % больных.

Во всех случаях наличие актиномикоза была установлено на этапе гистологического исследования материала удаленных органов и тканей. При описании гистологической картины отмечали лейкоцитарную инфильтрацию с очагами гнойного расплавления, разделенными соединительной тканью. В центре фокусов гнойного воспаления отмечали гранулы (друзы), состоящие из сплетенных актиномицетов, которые обычно окружены распадающимися нейтрофильными лейкоцитами. (рис. 1).

До начала лечения компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости была произведена восьми пациентам: отмечали массивный плотный очаг повреждения, чаще распространенность очага за пределы одного органа или системы, вовлечение в процесс жировой клетчатки. Результаты КТ представлены на рисунке 2.

У всех пациентов было выполнено хирургическое вмешательство. Нарушения анатомических взаимоотношений определяли объем и сложность хирургического вмешательства, которое в большинстве случаев было трудновыполнимым. Были выполнены симультанные операции на органах брюшной полости. Варианты оперативного вмешательства представлены в таблице 3.

Для специфического лечения актиномикоза все пациенты получали натриевую соль бензилпенициллина в дозе от 12 до 24 млн ЕД в сутки парентерально в течение 2–4 недель (медиана 16 +/- 3 дня). После достижения клинического эффекта лечение было продолжено амоксициллином 1,5–2 г/сут сроком 6–12 месяцев (медиана 9 +/- 2 месяца). Критериями отмены антибактериальных препаратов являются отсутствие клинических признаков заболевания, анатомических изменений в пораженных органах при рентгенологическом (КТ, МРТ) исследовании. В результате сочетания оперативного лечения и адекватной длительной антибактериальной терапии была достигнута положительная динамика в течение актиномикоза органов брюшной полости у 92 % больных.

Факторы риска	Наличие признака в основной группе (n = 11)		Отсутствие признака (контрольная группа) (n = 20)		Наличие признака (контрольная группа) (n = 20)		Отсутствие признака в основной группе (n=11)		Отношение шансов OR
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Аппендэктомия с осложненным течением послеоперационного периода*	3	28	18	9	2	20	7	72	3.857 [1.527–28.242]
Другие операции на органах брюшной полости	1	8	17	85	3	25	10	92	0.567 [0.052–6.210]
Желчекаменная болезнь	3	24	9	45	11	55	8	76	0.458 [0.093–2.254]
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3	24	11	55	9	45	8	76	0.307 [0,062–1,509]
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1	6	16	80	4	20	10	94	0,400 [0,039–4,109]

Таблица 1.
Факторы риска развития актиномикоза органов брюшной полости

Локализация процесса	абс	%
слепая кишка	7	64 %
сальник	7	64 %
сигмовидная кишка	5	45 %
поперечно-ободочная	4	36 %
тонкая кишка	3	27 %
передняя брюшная стенка	4	36 %
печень	1	9 %

	абс.	%
Аппендэктомия	7	64
Резекция сигмовидной кишки	5	45
Ушивание дефекта стенки прямой кишки	1	9
Операция Гартмана	6	55
Экстирпация большого сальника	5	45
Резекция большого сальника	6	55
Вскрытие абсцесса печени	1	9
Вскрытие абсцесса на передней брюшной стенке	4	36

Таблица 2.
Локализация поражения органов брюшной полости

Таблица 3.
Варианты хирургических вмешательств на органах брюшной полости

Обсуждение полученных результатов

Абдоминальный актиномикоз известен уже более 150 лет. Актиномикоз встречается редко с частотой от 1 / 300,000 и 1 / 1,000,000. В 1846 году W. Bradshaw впервые описал случай абдоминального актиномикоза. Актиномицеты относят к классу Bacteria, семейству Actinomycetaceae, роду Actinomyces. Известно около 20 видов актиномицет, но наиболее частым патогеном для человека, по данным литературы до 90 %, приходится на *Actinomyces israelii* [6,7,14,15].

Актиномицеты обычно являются анаэробами, но также могут быть факультативными аэробами. Для развития актиномикотической инфекции возможно наличие ассоциации актиномицетов с другими бактериями, обитающими в организме, при этом актиномицеты играют ведущую роль [18,19].

Актиномицеты являются представителями нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), преимущественно слепой кишки и червеобразного отростка, цервикального канала и влагалища у женщин. Патогенез актиномикоза мало изучен, но считают, что в основе его лежит нарушение барьерных тканей слизистых оболочек. [2,3,7,12] Поэтому актиномикоз чаще возникает как осложнение аппендицита, перфорации кишечника или абдоминальных хирургических вмешательств, реже – вследствие диссеминации из других органов [3,17].

Особенностью актиномицетов является образование в пораженных органах и тканях

друз – тканевых скоплений колоний актиномицетов, представляющих собой кальцийсодержащие образования с четко дифференцированным колбовидным краем и резко выраженной нейтрофильной экссудацией.[14] Происходит это только тогда, когда актиномицеты присутствуют в тканях в достаточном количестве и выделяют полисахарид, который связывает разветвленные нити в характерные серные гранулы. Выявление друз (гранул) актиномицет является диагностически значимым для постановки диагноза [9,14,19,20].

Клинические проявления абдоминального актиномикоза неспецифичны. В литературе указывают на широкий спектр клинических проявлений абдоминального актиномикоза от бессимптомного, хронического течения заболевания до клинических проявлений острого живота.[1,15] В исследуемой нами группе анализ клинического течения актиномикоза, наряду с общепринятыми лабораторными данными не обнаружил каких-то четких указаний на специфичность воспалительного процесса.

По данным литературы наиболее частая локализация – илеоцекальный угол. В 1986 Desmukh и др. описали 205 случаев абдоминального актиномикоза, две трети случаев протекали с поражением аппендикса и слепой кишки [2]. При развитии актиномикотического процесса в области илеоцекального угла разворачивается клиническая картина аппендицита. При длительно текущем патологическом процессе возможно образование свищей на переднюю поверхность брюшной стенки [9,10].

Как правило, поражение толстой кишки встречается в сочетании с актиномикозом органов малого таза. Клинико-рентгенологические особенности данного заболевания неотличимы от аденокарциномы. По данным литературы актиномикоз толстой кишки составляет 15 % от общего числа абдоминального актиномикоза. [8,13] В последние 10 лет в литературе зарегистрировано не более 50 сообщений об актиномикозе толстой кишки.

Актиномикоз печени составляет 5–15 % от общего числа актиномикоза органов брюшной полости, как правило, проявляется несколькими небольшими абсцессами. [4,5,16] (рис. 3) По данным литературы в двух третьих случаях актиномикоз печени чаще встречается у мужчин, средняя продолжительность симптомов заболевания до постановки диагноза составляет 4 месяца. [4,16] Клиническая картина схожа со злокачественными новообразованиями печени [16].

Редко встречаются актиномикоз желудка, поджелудочной железы, тонкого кишечника. В работе Harsch I. A., Benninger J и др. сообщается о 5 случаях актиномикоза поджелудочной железы, причем 2 из которых были ассоциированы с *Actinomyces meyeri* [4].

В 10 % случаев по данным литературы диагноз актиномикоз ставится в послеоперационном периоде [11,18]. В представленной работе все случаи актиномикоза были диагностированы после хирургического вмешательства. Часто актиномикоз упоминают как «великого самозванца» [1]. Редкость актиномикоза и не специфичность симптомов заболевания приводит к поздней постановке диагноза и неоправданным хирургическим вмешательствам [14,15], и как следствие к инвалидизации пациентов.

Гистологическое исследование биопсийного материала или удаленных органов после хирургического лечения, является достоверным и информативным. Эффективными методами ранней диагностики актиномикоза являются микроскопия и посев материала из очага поражения. Но микроскопия патологического материала позволила идентифицировать возбудитель в тех случаях, когда материал был доступен для проведения этого вида исследований [18,19].

Методы лучевой и ультразвуковой диагностики позволяют определить объем поражения. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости демонстрирует признаки, характерные для плотного инфильтрата. Под контролем УЗИ осуществляется чрескожная биопсия очага инфекции с последующим гистологическим исследованием полученного материала. В этом случае правильный диагноз может быть поставлен до оперативного лечения. [12] Компьютерная томография является методом выбора для определения объема поражения, также она позволяет контролировать эффективность проводимого лечения [12,13].

Общие черты актиномикоза включают утолщение кишечника, а также твердые или кистозные

массы с контрастным усилением. В более поздних стадиях инфекции, можно наблюдать прорастание инфильтратов между органами и тканями, формирование свищей. Данные методы имеют лишь вспомогательный характер, они могут указать на косвенные признаки актиномикотического процесса: массивный плотный очаг повреждения, связь гнойного очага с окружающими тканями, распространенность очага поражения за пределы одного органа или системы [2,3,15].

Принципы лечения актиномикоза были заложены Peabody и Seabury в 1960 году, в основе их – длительное применение больших доз антибактериальных препаратов [1,18]. Продолжительность лечения и его эффективность зависят от локализации, распространенности инфекционного процесса и своевременности диагностики. В случаях ранней диагностики (до применения хирургического лечения) своевременная и адекватная антибактериальная терапия помогает избежать хирургического вмешательства и обеспечивает стойкий клинический эффект [6,11,20].

Актиномицеты чувствительны ко многим антибактериальным препаратам. Препаратом выбора для лечения актиномикоза являются пенициллины. Все патогенные для человека виды актиномицетов чувствительны к пенициллину. Лечение обычно начинают с применения натриевой соли бензилпенициллина по 12–24 млн Ед/сут. Продолжительность применения бензилпенициллина – 2–6 недель. После достижения клинического эффекта и стабилизации состояния больного назначают пероральные полусинтетические пенициллины, например амоксициллин. При непереносимости нативных и полусинтетических пенициллинов применяют тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), макролиды (азитромицин, эритромицин и др.), линкозамиды (клиндамицин). Их назначают от среднетерапевтических доз до максимальных непрерывными курсами [14].

В представленной работе все пациенты получали препараты пенициллинового ряда. Начинали с парентерального введения натриевой соли бензилпенициллина, в сутки больные получали по 15 млн. ЕД бензилпенициллина, длительность лечения определяли состоянием больного, динамикой образований в органах брюшной полости и показателями гемограммы. После достижения клинического эффекта лечение было продолжено амоксициллином 1,5–2 г/сут сроком 6–12 месяцев (медиана 9+/- 2 месяца). При абдоминальном актиномикозе длительность антибактериальной терапии в среднем составляет 6–12 месяцев [11,14,17].

Критериями излеченности можно считать отсутствие клинических проявлений заболевания, нормализацию клинико-лабораторных показателей и отсутствие патологических изменений на КТ, МРТ, УЗИ пораженных органов [12]. Даже при распространении процесса, летальность при данном заболевании мало вероятна.

Заключение

Нами представлены результаты анализа случаев актиномикоза кишечника у пациентов, находившихся на лечении в микологической клинике НИИ ММ в 2005–2016 гг. Актиномикоз кишечника развивается у людей среднего возраста (медиана – 42 (36,5÷52) года). Фактор риска – аппендэктомия с осложненным течением послеоперационного периода. Частая локализация: слепая кишка (64 %) и сальник (64 %). Клинические признаки

неспецифичны: интоксикация у 100 %, боль у 91 %, диарея у 73 %, потеря массы тела на 4–26 кг (медиана – 8,4 кг) у 36 %, формирование свищей выявлено у 27 % пациентов. Время от начала заболевания до постановки диагноза варьировало от нескольких недель до двух лет (медиана – 27 +/- 2 дней). Эффективность сочетанного лечения хирургического с длительной антибактериальной терапией составила 94 %.

Литература

1. Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year period. A diagnostic 'failure' with good prognosis after treatment. *Arch Intern Med.* 1975, vol. 135, pp. 1562–1568.
2. Deshmukh N., Heaney S. J. Actinomycosis at multiple colonic sites. *Am J Gastroenterol*, 1986, vol. 81, pp. 1212–1214
3. Lee C. M., Ng S. H., Wan Y. L., et al. Gastric actinomycosis. *J Formos Med Assoc.* 1996, vol. 95, pp. 66–68
4. Lee I.-J., Ha H. K., Park C. M., et al. Abdominopelvic actinomycosis involving the gastrointestinal tract: CT features. *Radiology.* 2001, vol. 220, pp. 76–80
5. Harsch I. A., Benninger J., Niedobitek G., et al. Abdominal actinomycosis: complication of endoscopic stenting in chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2001, vol. 33, pp. 1065–1069
6. Sharma M., Briski L. E., Khatib R. et al. Hepatic actinomycosis: an overview of salient features and outcome of therapy. *Scand J Infect Dis.* 2002, vol. 34, pp. 386–391
7. Kodali U, Mallavarapu R, Goldberg MJ. Abdominal actinomycosis presenting as lower gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2003, vol. 35, pp. 451–453
8. Wagenlehner FM, Mohren B, Naber KG, Männl HF. Abdominal actinomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2003, vol. 9, pp. 881–885
9. Fazeli MS, H Bateni H. Actinomycosis: a rare soft tissue infection. *Dermatol Online J.* 2005, vol. 11(3), pp. 18
10. Hefny A. F., Joshi S., Saadeldin Y. A., et al. Primary anterior abdominal wall actinomycosis. *Singapore Med J.* 2006, vol. 47, pp. 419–421
11. Garner J. P., Macdonald M., Kumar P. K. Abdominal actinomycosis. *International Journal of Surgery.* 2007, vol. 5, pp. 441–448
12. Gerda Trutnovsky, Karl Tamussino, and Olaf Reich Short-term antibiotic treatment of pelvic actinomycosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2008, vol. 101, pp. 203–204
13. Choi MM, Baek JH, Lee JN, Park S, Lee WS Clinical Features of Abdominopelvic Actinomycosis: Report of Twenty Cases and Literature Review. *Yonsei Med J.* 2009, vol. 50(4), pp. 555–559
14. Privitera A, Milkhu CS, Datta V, Rodriguez-Justo M, Windsor A, Cohen CR. Actinomycosis of the sigmoid colon: A case report. *World J Gastrointest Surg.* 2009, vol. 1(1), pp. 62–64.
15. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. СПб., 2009, С.308–313
16. Козлова О. П., Мирзабалаева А. К., Чернопятова Р. М., Цинзерлинг В. А., Амбалова Ф. Ю., Сергеева И. В., Горгиджаниян Р. С., Климко Н. Н. Случай успешного лечения распространенной формы абдоминального актиномикоза. *Инфектология.* 2009, Т. 1, № 2/3, С. 81–86
17. Yu CY, Chang WC, Gao HW, Chao TY, Huang GS, Hsieh CB. Metastatic hepatic actinomycosis. *Am J Med.* 2010, vol. 123, pp. 9–11
18. Paola Acquaro, Fulvio Tagliabue, Gianmaria Confalonieri, Paolo Faccioli. Abdominal wall actinomycosis simulating a malignant neoplasm: Case report and review of the literature *World J Gastrointest Surg.* 2010, vol. 2(7), pp. 247–250
19. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, et al. Actinomycosis: Etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist.* 2014, vol. 7, pp. 183–197
20. Russo TA. Agents of actinomycosis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2015, pp. 3864–3873
21. Eenhuis LL, de Lange ME, Samson AD, Busch OR. Spontaneous Bacterial Peritonitis due to *Actinomyces* Mimicking a Perforation of the Proximal Jejunum. *Am J Case Rep.* 2016, vol. 17, pp. 616–620.

К статье

Особенности актиномикоза кишечника (стр. 55–59)

Рисунок 1.

Актиномикотическая друза (материал из очага воспаления: «друза», окруженная воспалительным валом из клеток фагоцитарного ряда).

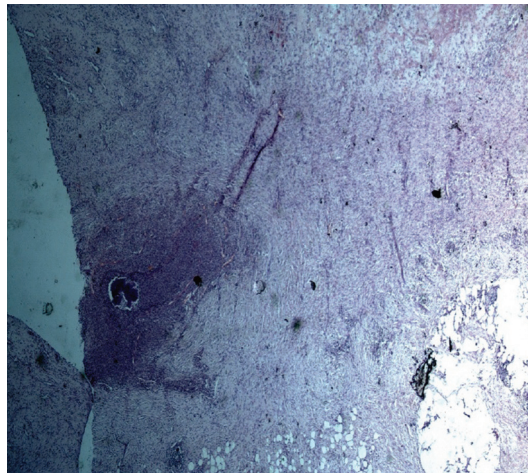
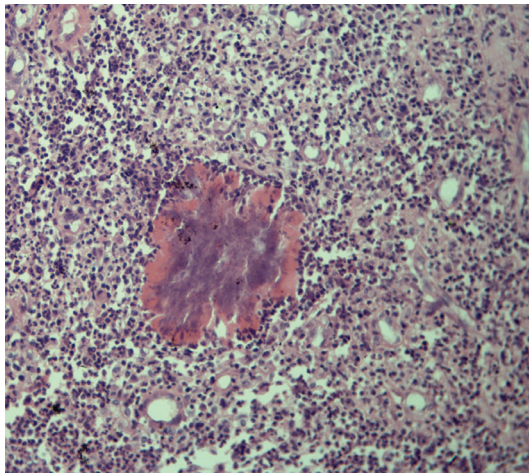


Рисунок 2.

На КТ органов брюшной полости определяются плотные инфильтраты в области червеобразного отростка, сигмовидной кишки, спаянные с париетальной брюшиной

