

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-47-50

## Первый опыт успешного лечения псевдомембранозного колита аутоштаммами лактобацилл\*

Белоус С. С.<sup>1</sup>, Сухина М. А.<sup>1</sup>, Халиф И. Л.<sup>1</sup>, Кашников В. Н.<sup>1</sup>, Веселов А. В.<sup>1</sup>, Шельгин Ю. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, 123423, Москва, Россия, ул. Саляма Адиля, 2

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 3/4, стр. 1

## The first experience of successful treatment of pseudomembranous colitis with lactobacilli auto-strains\*

S. S. Belous<sup>1</sup>, M. A. Sukhina<sup>1</sup>, I. L. Halif<sup>1</sup>, V. N. Kashnikov<sup>1</sup>, A. V. Veselov<sup>1</sup>, Yu. A. Shelygin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center of Coloproctology, 123423 Moscow, Russia, st. Salam Adil 2

<sup>2</sup> Federal state budgetary educational institution additional professional education Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia, st. Barrikadnaya, d. 3/4, p. 1

**Для цитирования:** Белоус С. С., Сухина М. А., Халиф И. Л., Кашников В. Н., Веселов А. В., Шельгин Ю. А. Первый опыт успешного лечения псевдомембранозного колита аутоштаммами лактобацилл. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;160(12): 47–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-47-50

**For citation:** Belous S. S., Sukhina M. A., Halif I. L., Kashnikov V. N., Veselov A. V., Shelygin Yu. A. The first experience of successful treatment of pseudomembranous colitis with lactobacilli auto-strains. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;160(12): 47–50. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-47-50

**Белоус Софья Сергеевна**, младший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения

**Сухина Марина Алексеевна**, кандидат биологических наук, руководитель отдела микробиологических и иммунологических исследований

**Халиф Игорь Львович**, руководитель гастроэнтерологического отделения

**Кашников Владимир Николаевич**, заместитель директора по лечебной работе

**Веселов Алексей Викторович**, руководитель отдела по организационной работе и развитию колопроктологической службы

**Шельгин Юрий Анатольевич**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор

Sofya S. Belous, junior researcher, gastroenterologist, gastroenterology department

Marina A. Sukhina, PhD, head of department of microbiological and immunological researches, *Scopus Author ID 57192270856*, 36622384800, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>

Igor L. Halif, MD, head of the Gastroenterology Department

Vladimir N. Kashnikov, MD, deputy director for clinical work, *Scopus Author ID 6506942235*

Alexey V. Veselov, Ph.D. head of organizational work and development coloproctological service

Yury A. Shelygin, MD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, *Scopus Author ID 6602949973*, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

✉ **Corresponding author:**

**Сухина Марина Алексеевна**  
Marina A. Sukhina  
[marinamari272015@gmail.com](mailto:marinamari272015@gmail.com)

## Резюме

**Цель:** апробация метода лечения *Clostridium (Clostridioides) difficile* — ассоциированной инфекции с помощью аутоштаммов лактобацилл.

**Материалы и методы:** из просветных фекалий пациента с рецидивирующей *C. difficile* — ассоциированной инфекцией изолирована токсинпродуцирующая резистентная к ванкомицину *C. difficile* и три вида лактобактерий в различных титрах. По результатам исследования был определен штамм *Lactobacillus zeae*, который проявил высокую антагонистическую активность в отношении *C. difficile*. В течение 48 часов была наработана биомасса *L. zeae*. Пациенту были введена взвесь лактобацилл per rectum (в виде микроклизм) через день.

**Результаты:** у пациента с тяжёлой формой псевдомембранозного колита достигнута стойкая ремиссия основного заболевания на фоне регулярных введений взвеси аутоштаммов *Lactobacillus zeae*, обладающих высокой антагонистической активностью в отношении *C. difficile*, изолированной у этого пациента.

**Заключение:** трансплантация лактобацилл является эффективным и перспективным методом лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции, устойчивой к терапии антибиотиками.

**Ключевые слова:** *Clostridium (Clostridioides) difficile*, лактобациллы, трансплантация кишечной микробиоты.

\* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

\* Illustration to the article are on the colored inset of the Journal.

## Abstract

**Aim:** to imply a method of *Clostridium (Clostridioides) difficile*-associated infection treatment based on lactobacilli autostrains.

**Materials and methods:** Toxin-producing vancomycin-resistant *C. difficile* and three types of lactobacilli in different titers were isolated from the translucent feces of a patient with recurrent *C. difficile*-associated infection. According to the results of the study, the strain *Lactobacillus zeae* was detected, which showed high antagonistic activity against *C. difficile*. Within 48 hours, biomass of *L. zeae* was accumulated. The patient was administered a suspension of lactobacilli per rectum (in the form of microclysters) every other day.

**Results:** in a patient with severe pseudomembranous colitis, a persistent remission of the underlying disease was achieved against the background of regular injections of a suspension of *Lactobacillus zeae* autostrains with a high antagonistic activity against *C. difficile*, isolated in this patient.

**Conclusion:** *Lactobacillus* transplantation is an effective and promising treatment for recurrent clostridial infection resistant to antibiotic therapy.

**Keywords:** *Clostridium (Clostridioides) difficile*, lactobacilli, transplantation of intestinal microbiota.

## Введение

Псевдомембранозный колит – тяжелое заболевание, чаще всего являющееся осложнением приема антибиотиков. В результате этого у больного развивается нарушение состава микробиоты толстой кишки, сопровождающееся воспалением слизистой оболочки с образованием характерных пленок. Чаще всего псевдомембранозный колит ассоциирован с пролиферацией токсинпродуцирующих штаммов *Clostridium (Clostridioides) difficile*. Кроме токсигенной *C. difficile* возбудителем антибиотикоассоциированной диареи могут быть и не токсигенные штаммы клостридий, а также другие представители рода клостридий, поэтому справедливо данное состояние и состояние называют клостридиальным колитом.

*Clostridium (Clostridioides) difficile*, спорообразующая облигатно анаэробная грампозитивная бактерия, может спровоцировать развитие патологических состояний различной степени тяжести, от легкой диареи до тяжелого колита с метаболическими нарушениями (вплоть до летального исхода). Клостридиальная инфекция признана одной из основных внутрибольничных инфекций [1,2].

При выборе методов лечения данного заболевания в настоящее время руководствуются рекомендациями Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) [6]. В них предлагается использование метронидазола в качестве терапии первой линии и ванкомицина – второй линии. Однако терапия антибактериальными препаратами чревата высокими рисками рецидивов.

После первого эпизода клостридиального колита, перенесенного пациентом, риск рецидива экспоненциально повышается. Например, в США в 2011 году были проанализированы истории болезни 500000 пациентов с клостридиальным колитом, и из них у 1% отмечался как минимум один рецидив заболевания [3]. Риск повторных рецидивов варьировал от 35 до 65% (4,5), а в последующем на фоне антибактериальной терапии риск рецидива увеличивается

на 60% [6]. Летальность в случае наличия клостридиальной инфекции составляла 3–36% [5]. Однако в случае рецидивирующего течения заболевания риск летального исхода превышает 33%, а частота госпитализаций увеличивается в 2,5 раза [5].

В связи с довольно низкой эффективностью применения антибактериальных препаратов в последнее время активно разрабатываются новые методы лечения клостридиального колита. Так, еще в 1958 году была впервые применена методика фекальной трансплантации, однако широко применяться в качестве терапевтического метода она стала только в последние 10 лет [7]. Принцип методики – внедрение микробиоты от здорового донора пациенту с клостридиальным колитом. Данная методика зарекомендовала себя как эффективная при лечении пациентов с тяжелым или рецидивирующим течением клостридиальной инфекции [8], однако она имеет существенные недостатки. В частности, невозможно полностью гарантировать безопасность трансплантируемой микробиоты, попадание в ослабленный организм реципиента патогенных микроорганизмов и вирусов, которые могут спровоцировать развитие сопутствующей кишечной инфекции, что может утяжелить исходное состояние пациента и ухудшить прогноз его заболевания. В связи с этим продолжают активные поиски альтернативных методов лечения. Одним из перспективных направлений является использование способности лактобактерий поддерживать равновесное состояние среди микроорганизмов в микробном сообществе кишки. Молочнокислые бактерии рода *Lactobacillus* (лактобациллы) являются неотъемлемой составляющей микробиоты толстого кишечника. В силу своей способности к продукции широкого спектра бактериоцинов они оказывают выраженное антагонистическое воздействие на другие бактерии, препятствуя, тем самым, колонизации толстого кишечника патогенной бактериальной флорой. По степени выраженности антагонистической активности лактобациллы демонстрируют как видовые, так и штаммовые различия [9].

## К статье

Первый опыт успешного лечения псевдомембранозного колита аутоштаммами лактобацилл (стр. 47–50)

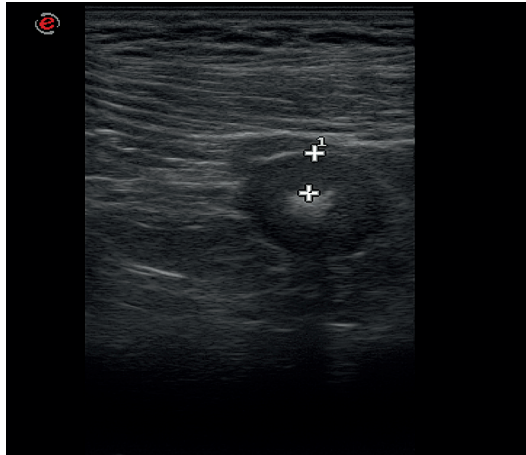
## To article

The first experience of successful treatment of pseudomembranous colitis with lactobacilli auto-strains (p. 47–50)

### Рисунок 1.

УЗ-картина изменений в прямой кишке (слои кишечной стенки не дифференцируются).

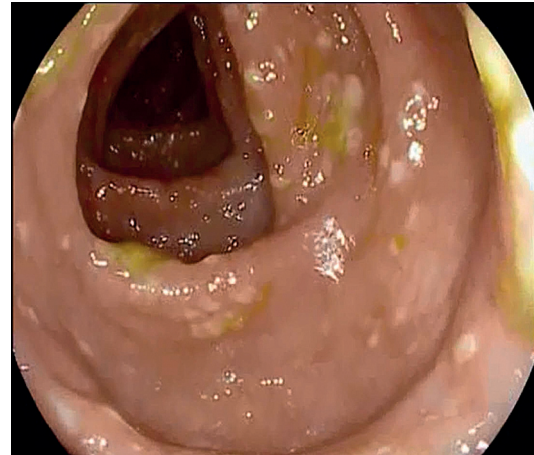
Figure 1.  
Ultrasound picture of change in the rectum (layers of the intestinal wall are not differentiated)



### Рисунок 2.

Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита.

Figure 2.  
Endoscopic picture of a pseudomembranous colitis



## Клинический пример

Пациенту Н., 66 лет, в августе 2017 года была выполнена операция пластики митрального клапана на опорном кольце, пластика трикуспидального клапана по de Vega, комиссуральная пластика аортального клапана, маммарокоронарное шунтирование правой межжелудочковой вены, в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и ФХКП. В послеоперационном периоде была назначена терапия антибактериальными препаратами в течение 8 дней, на фоне лечения стул участился до 10 раз в сутки, приобрел кашицеобразную консистенцию, было отмечено появление фебрильной температуры до 39 С. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) был доставлен в Боткинскую больницу (с 5.09.17 по 19.09.17), где производился осмотр колопроктологом, заподозрен ишемический колит или клостридиальный колит. Исследование на клостридиальную инфекцию не производилось. Проводилась терапия дексаметазоном 8 мг внутривенно, ванкомицином 2 грамма в сутки, также была продолжена терапия по поводу основного заболевания (бисопролол, коплавикс, верошпирон, фуросемид, смекта, варфарин). На фоне проводимой терапии стул сократился, приобрел оформленную консистенцию. Пациент был выписан на амбулаторное лечение. Через неделю отметил ухудшение состояния стул участился до 8 раз в сутки, стал кашицеобразным. Амбулаторно обратился в ГКБ № 67, была выполнена колоноскопия, выявлена дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки без признаков воспаления; катаральный сигмоидит (незначительная гиперемия), в анализе кала на скрытую кровь результат отрицательный. Было рекомендовано симптоматическое лечение.

В домашних условиях возникла острая боль в области верхушки легкого, бригадой СМП с подозрением на ТЭЛА был госпитализирован в ГБУЗ ГКБ имени С. С. Юдина, по результатам обследования ТЭЛА не подтвердилась. Однако во время пребывания в стационаре повторился эпизод учащения стула до 8 раз в сутки. Проводилась терапия метронидазолом, ванкомицином. На фоне лечения состояние пациента улучшилось, стул сократился до 2 раз в сутки, приобрел оформленную консистенцию. Был выписан на амбулаторное лечение. Амбулаторно сдал анализ кала на клостридиальную инфекцию, по результатам микробиологического исследования была изолирована токсинпродуцирующая *C. difficile* (токсины А и В) имеющая мутацию TcdC и обладающая резистентностью к ванкомицину.

Пациент был госпитализирован в ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на учащение стула до 5 раз в сутки, схваткообразные боли в животе, снижение массы тела на 14 кг за 3 месяца.

При осмотре: пациент нормостеничного телосложения, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Температура 36,6 С. Контактен, ориентирован в месте и времени. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД:

95/70 мм рт. ст, ЧСС: 75 уд./мин, Пульс: 75 уд./мин. Язык влажный. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Дизурии нет.

В анализах крови отмечалось умеренное снижение уровня гемоглобина (до 113 г/л), калия (3,7 ммоль/л), общего белка (59 г/л).

По данным УЗИ от 14.12.2017: Петли тонкой кишки не расширены, в просвете петель – жидкое гомогенное содержимое, прослеживается ритмичная перистальтика, стенки не утолщены, структура сохранена. Осмотрена ободочная кишка, определяются гаустры 15–17мм. Ободочная кишка пневматизирована в правых отделах, не расширена, левые отделы прослеживаются в виде «трубки». Ширина правых отделов до 48мм, поперечной ободочной – 32мм, нисходящей – 26мм, сигмовидной – 28мм. В проекции правого изгиба определяется фрагмент утолщенной стенки кишки до 5.5мм, за счет мышечного и подслизистого слоя, последний повышенной эхогенности, слизистый слой сливается с негомогенным экзогенным содержимым, при доплерографии – без выраженной патологической васкуляризации. Стенка нисходящей и сигмовидной кишки визуализируется фрагментарно, толщиной до 3.4–3.8 мм, с преобладанием подслизистого слоя, слабо пониженной эхогенности, при доплерографии – без патологической васкуляризации. Визуализируется фрагмент стенки верхнеампулярного отдела прямой кишки, толщиной 5.1мм, слабо пониженной эхогенности, слои кишечной стенки четко не дифференцируются (рис. 1), без патологической васкуляризации при доплерографии. Паракишечные инфильтраты не выявляются. Заключение: Сегментарное утолщение стенки толстой кишки, без нарушения структуры и без признаков выраженной активности воспалительного процесса (предположительно, псевдомембранозный колит).

По данным колоноскопии от 19.12.2017: Колоноскоп PENTAX-64 (педиатрический) проведен в среднюю треть поперечной ободочной кишки, далее проведение колоноскопа прекращено из-за болезненности, общего самочувствия пациента. Просвет осмотренных отделов толстой кишки несколько сужен за счет отека слизистой оболочки, складки сглажены.

Слизистая оболочка осмотренной части п-ободочной кишки, нисходящей, сигмовидной и прямой кишки розовая, на слизистой определяется умеренное количество бляшковидных плохо отделяемых от слизистой оболочки наложений белого цвета, размером 0,1–0,3 см в диаметре, без ранимости (Рис. 2). Изменения более выражены в поперечной ободочной кишке. В просвете кишки (особенно в дистальных отделах) – умеренное количество вязкого кишечного содержимого зеленоватого цвета. Следов крови в кишке не замечено. Заключение: Эндоскопическая картина более всего соответствует псевдомембранозному или грибковому колиту, вследствие ранее проведенной массивной антибиотикотерапии.

В связи с наличием подтвержденного инструментальными и лабораторными методами клостридиального колита, неоднократных рецидивов заболевания, неэффективностью ранее проводимой терапии антибактериальными препаратами было принято решение о проведении данному пациенту трансплантации лактобацилл. Для этого был сдан кал для проведения микробиологического исследования, были изолированы три вида лактобацилл: *Lactobacillus plantarum* ( $10^8$  КОЕ/мл), *Lactobacillus fermentum* ( $10^6$  КОЕ/мл) и *Lactobacillus zae* ( $10^3$  КОЕ/мл). У всех выделенных лактобактерий была изучена антагонистическая активность в отношении токсигенных *C. difficile*. Антагонистическая активность лактобацилл оценивалась в рамках собственной методики, основанной на принципе двухэтапного культивирования микроорганизма-антагониста (лактобактерий) и *C. difficile* в условиях комбинированной системы. Выраженность антагонистической активности лактобактерий оценивали по степени задержки роста *C. difficile*. По результатам исследования был определен штамм *Lactobacillus zae*, который проявил высокую антагонистическую активность в отношении *C. difficile* (зона задержки роста составила 38 мм). В течении 48 часов была нарабо-

тана биомасса *Lactobacillus zae* и в день введения приготовлена взвесь в физиологическом растворе бактериальной плотностью  $3,8 \times 10^8$  КОЕ/мл.

Пациенту трижды выполнялись введения лактобацилл per rectum (в виде микроклизм) через день. На фоне терапии уже на 3 день пациент отметил сокращение частоты стула, появилась тенденция к оформлению каловых масс.

18.02.2017 в контрольном анализе кала токсигенная *C. difficile* не изолировалась. Повторное эндоскопическое исследование не выполнялось.

Пациент был выписан на амбулаторное долечивание с рекомендациями по приему мультиштаммовых пробиотиков в течение 1 месяца.

Состояние оставалось удовлетворительным. Стул до 2 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей.

08.02.2018 пациенту амбулаторно был выполнен анализ кала, токсигенная *C. difficile* вновь не была обнаружена. Состояние остается стабильным до настоящего времени.

Таким образом, трансплантация лактобацилл является эффективным и перспективным методом лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции, устойчивой к терапии антибиотиками.

## Литература | References

1. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update. // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2014. – 35 (Suppl 2). – С. S48–65.
2. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA) // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2010. – 31. – 5. – С. 431–455.
3. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. // N Engl J Med. – 2015. – 372. – 9. – С. 825–834.
4. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of Clostridium difficile on the healthcare system. // Clin Infect Dis. – 2012. – 55 (Suppl 2). – С. S88–S92.
5. Desai K, Gupta SB, Dubberke ER, Prabhu VS, Browne C, Mast TC. Epidemiological and economic burden of Clostridium difficile in the United States: estimates from a modeling approach. // BMC Infect Dis. – 2016. – 16. – С. 303.
6. Ganc AJ, Ganc RL, Reimão SM, et al. Transplante de microbiota fecal por enteroscopia alta para o tratamento da diarreia causada por Clostridium difficile. // Einstein. – 2015. – 13. – 2. – С. 338–9.
7. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. // World J Gastroenterol. – 2015. – 21. – 17. – С. 5359–71.
8. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. // Clin Infect Dis. – 2011. – 53. – 10. – С. 994–1002.
9. Сухина М. А., Бургасова О. А., Жуховицкий В. Г., и др. Антагонистическая активность лактобацилл толстой кишки. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012. № 1. С. 41–49.  
Sukhina M. A., Burgasova O. A., Zhukhovitsky V. G., Yuschuk N. D. Antagonistic activity of lactobacilli of the colon. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2012, no.1, pp. 41–49.