

## ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНИЙ КОЛІТ, ЯК НАСЛІДОК ПРИЙОМУ АНТИБІОТИКІВ ПРИ COVID-19

**Чабан Тетяна Володимирівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри інфекційних хвороб  
Одеського національного медичного університету, Україна

**Бочаров Вячеслав Михайлович,**  
асистент кафедри інфекційних хвороб  
Одеського національного медичного університету, Україна

**Чубач Марія Іванівна,**  
асистент кафедри інфекційних хвороб  
Одеського національного медичного університету, Україна

**Онуфрієць Тамара Сергіївна**  
лікар – інтерн КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР

Псевдомембранозний коліт (ПМК) – гостре запальне захворювання товстого кишечника, спричинене спороутворювальною, токсинпродукувальною анаеробною бактерією *Clostridium difficile*, що характеризується наявністю ексудативних бляшок на слизовій оболонці кишки, які зливаються з формуванням “псевдомембран”. Часто використовують термін “*Clostridium difficile* – асоційований коліт” [1–3].

В останні десятиліття кількість випадків та тяжкість перебігу ПМК прогресивно збільшуються у всьому світі. Причиною таких змін є неконтрольована антибіотикотерапія, антибіотикопрофілактика препаратами широкого спектра дії, старіння популяції та збільшення кількості коморбідних станів у пацієнтів [3, 4].

У 60–85 % випадків розвиток ПМК пов'язаний з прийоманням антибактеріальних препаратів, що зміщує баланс нормальної мікрофлори кишечника, призводить до розростання колоній *Clostridium difficile* та надмірної продукції бактерією токсинів А і В, що відіграють ключову роль в патогенезі захворювання. Захворювання може бути спровоковане будь яким антибактеріальним препаратом, в тому числі ванкоміцином та метронідазолом, що є препаратами першої лінії для його лікування [3, 5].

Клінічні прояви ПМК дуже варіабельні: від помірно вираженої неускладненої діареї до тяжких та фульмінантних форм коліту, що проявляються виснажливою діареєю, вираженим больовим синдромом, лихоманкою, наростаючою інтоксикацією з високим лейкоцитозом, гіпопротеїнемією, порушенням водно-електролітного балансу та розвитком ментальних розладів.



Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями, основними етіотропними антибактеріальними препаратами для лікування ПМК є ванкоміцин, метронідазол та фідаксоміцин. Вибір схеми специфічного лікування залежить від тяжкості перебігу захворювання.

Ентеральне призначення антибактеріальних препаратів є обов'язковою умовою для досягнення необхідної їх концентрації в кишечнику для повної елімінації *Clostridium difficile*. У випадках неможливості ентерального приймання препаратів парентеральне введення необхідно комбінувати з ректальним введенням ванкоміцину [3].

Антибіотики, лікування якими може ускладнитися ПМК, можна поділити на 3 групи. До групи високого ризику насамперед належать цефалоспорини, особливо другого і третього покоління, та кліндаміцин. Середнім ризик вважають при застосуванні ампіциліну і амоксициліну (вищий при поєднанні з інгібіторами бета-лактамаз), макролідів, фторхінолонів, триметоприм – сульфаметоксазолу, тетрацикліну. Низьким ризик є в разі терапії пеніцилінами з антипсевдомонадною активністю, аміноглікозидами, левоміцетином, імепенемом, протигрибковими і противірусними засобами [5 – 10].

Чинниками ризику є: вік понад 65 років, імуносупресивний стан, тривала госпіталізація, перебування у відділенні інтенсивної терапії, прийом інгібіторів протонної помпи, внаслідок чого відбувається зміна рН та ріст *Clostridium difficile*, великі дози нестероїдних протизапальних, антиаритмічних та холінергічних препаратів, зондове та парентеральне харчування, генетична схильність, тривалий прийом антибіотиків, паразити, хронічні захворювання органів ШКТ[4–7].

Збудником хвороби є грампозитивна анаеробна бактерія, яка утворює спори і за сприятливих умов здатна синтезувати цілий ряд факторів вірулентності - гідролітичних ензимів, однак найважливішу роль у розвитку патологічного процесу відіграють екзотоксини типу А (TCDA) і В (TCDB) [4–8].

У 2001 р. відкрито новий епідемічний штам збудника NAP1/027. Вважається, що цей штам володіє великим епідемічним потенціалом і набув розповсюдження після широкого використання фторхінолонів у клінічній практиці. *Clostridium difficile* колонізує товсту кишку 5 % здорових осіб, проте може викликати внутрішньолікарняну інфекцію – у пацієнтів, що знаходяться в стаціонарі, вона виявляється в 20 % випадків і має безсимптомний перебіг.

На тлі дисбалансу мікробної флори кишки відбувається колонізація товстої кишки токсигенними штамми *C. difficile*, інтенсивне розмноження збудника із виробленням токсинів. Екзотоксини типів А та В здійснюють прямий цитотоксичний ефект на ентероцити товстої кишки, що призводить до змін цитоскелета, розходження з'єднань між клітинами, порушення бар'єрної функції та апоптозу [7–10].

Підвищується продукція фактора некрозу пухлин  $\alpha$  і прозапального інтерлейкіну IL-1 $\beta$ , збільшується проникність стінок судин, що зумовлює міграцію нейтрофілів і моноцитів. Це призводить до некрозу епітеліоцитів,



проникнення через слизову оболонку на поверхню фібриногену і перетворення його у фібрин з формуванням фібринозного запалення. Токсин А порушує зв'язок клітин слизової оболонки товстого кишечника з основною мембраною та ушкоджує ворсинчастий епітелій. Токсин В спричинює апоптоз, причому його цитотоксичний ефект у 1000 разів більш виражений, ніж у токсину А.

Обидва токсини стимулюють макрофаги й моноцити, що за посередництва інтерлейкіну-8 зумовлює нейтрофільну інфільтрацію тканин. Прозапальна й дезагрегуюча дія токсинів А і В призводить до значного підвищення проникності слизової оболонки кишечника.

В клінічному перебігу ПМК розрізняють різні ступені перебігу: легкий перебіг – водяниста діарея до 10 разів на добу із переймо подібним болем у животі, що супроводжується підвищенням температури тіла до 38 °С, помірно вираженою дегідратацією і лейкоцитозом. Під час ректороманоскопії – помірний набряк і гіперемія слизової оболонки прямої кишки, проте слизова оболонка товстого кишечника не змінена. Набряк і обмежена гіперемія при легкому перебігу ПМК. Півмісяцеві складки збережені.

Середньоважкий перебіг – частота дефекації досягає 15–20 разів на добу, випорожнення з домішками крові, слизу, гною. Під час ендоскопії виявляється еритематозний коліт. Дифузна гіперемія слизової оболонки. Імуноферментний аналіз - виявлення токсинів А та В у фільтратах калу. Рентгенограма черевної порожнини – відзначається вузлувате потовщення між гаустральних складок, особливо виражене у поперечній ободовій кишці [9–8].

Колоноскопія - спостерігаються характерні зміни, завдяки яким захворювання отримало свою назву: на слизовій оболонці товстої кишки виявляють щільно зв'язані з підлеглими тканинами фібринозні нашарування діаметром 2–10 мм, які зрідка зливаються в шари. Як правило, такі зміни спостерігаються в дистальних відділах товстої кишки, хоча відомі випадки ізольованого ураження правих відділів ободової кишки [8–10].

Морфологічне дослідження біоптатів товстої кишки - ділянки некрозу епітелію, бляшки, представлені фібрином, інфільтрованими поліморфно-ядерними лейкоцитами, при цьому збережені нижні відділи крипт.

Лікування залежить від вираженості симптомів, анамнезу хворого та стадії захворювання кількості рецидивів [5–8].

Перший рецидив, важкість від легкої до середньої призначають метронідазол 500 мг орально 3 рази на добу упродовж 10–14 днів. Важка інфекція, відсутність ефекту або протипоказання для метронідазолу. Призначають ванкоміцин 125 мг орально 4 рази на добу упродовж 10–14 днів

Другий рецидив – лікування починають з ванкоміцину із поступовим зниженням або в пульс-режимі призначення препарату: 125 мг 4 рази на день 14 днів, 125 мг 2 рази на день 7 днів, 125 мг раз на день 7 днів, 125 мг через добу 8 днів, 125 мг кожні 72 год. 15 днів (5 доз).

Починаючи з кінця 2-го тижня додається пробіотик, на 4–8 тижнів.



Перебіг тяжких форм ПМК нагадує холеру, характеризується дуже різким розвитком зневоднення протягом кількох годин, високим ризиком розвитку важких життєво небезпечних ускладнень, таких як перфорація, мегаколон.

У разі відсутності лікування летальність при псевдомембранозному коліті досягає 15–30 % [8–10].

Наводимо клінічний випадок з нашої практики мікст – інфекції – Гостра респіраторна коронавірусна хвороба SARS CoV 2 COVID-19 (PCR (+)). Двостороння позагоспітальна полісегментарна пневмонія. ПМК, перший рецидив, тяжка форма, дегідратація II – III ступеня.

Хвора Т., 36 років, госпіталізована 28.03.21 року, у КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» (МКІЛ) ОМР з діагнозом: хворіє з 02.03.21 року. Скарги: загальна слабкість, стомлюваність, нудота, біль у епігастрії, рідкий стілець 8-10 разів на добу. 29.03. 21 р., – PCR SARS CoV 2 (-).

З анамнезу 10.03.21 року – комп'ютерна томографія – двостороння полісегментарна пневмонія, сімейним лікарем призначено – сельтавір (4 дні), з 06.03 – ремавір, з 10.03 цефепім в терапевтичних дозах.

Була направлена до СНІД-центр (14-17.03.21 р.) Т 38,5 °С, SpO<sub>2</sub> 90%, PCR SARS CoV2 (+), експрес – тест на ВІЛ – негативний, СРБ 25 мг/л, лейкоцити – 6,7 Т/л, Д-димер 0,27 мкг/мл. цефепім, моксифлоксацин, меропенем, інфулган, дексаметазон, фленокс у терапевтичних дозах.

Була направлена та проходила обстеження та лікування у клініці «Оберіг» м. Київ (17-26.03.21 р.) – СРБ 2,25 мг/л, лейкоцити – 20,25 Т/л, Д-димер 1,2 мкг/мл, феритин 312 нг/мл, ІЛ6 – 105 пг/мл, прокальцитонін <0,1. Повторна комп'ютерна томографія – двостороння полісегментарна пневмонія. Копрограма - дріжджоподібний грибок.. *S. difficile*: бінарний токсин cdtAcdtB, цитотоксин, ентеротоксин – виявлені.

Були призначені наступні препарати – солумедрол, флуконазол, актемра 400 мг, меропенем, моксифлоксацин, у терапевтичних дозах.

На момент звернення у КНП МКІЛ ОМР 28-30.03.21 р., втрата ваги 4-5 кг за 10 днів, Т 36,2 °С, SpO<sub>2</sub> 91%, 97% (на кисні) СРБ 2,25 мг/л, лейкоцити – 52,7 – 95,3 Т/л, рідкий водянистий стілець 12 разів на добу. Були призначені препарати – метронідазол, реосорбілакт, спазмолітики, на фоні вже призначеної терапії, з корективною дозування препаратів.

Але незважаючи на надану терапію 30.03.21 р., настала смерть.

Патолого-анатомічний діагноз:

- 1) Гостра серцево-судинна недостатність.
- б) Порушення водно-електролітного балансу
- в) Псевдомембранозний коліт

II. Гостра респіраторна коронавірусна хвороба SARS CoV 2 COVID-19 (PCR (+)).

Патолого-анатомічний епікриз: псевдомембранозний коліт з ураженням усіх відділів товстого кишечника, морфологічно початкові явища серозного перитоніту та вторинного гепатиту.



На тлі пандемії SARS-CoV-2 відбулося зростання неконтрольованого приймання антибактеріальних препаратів. Лікарі доволі часто не обгрунтовано призначають та застосовують антибіотики в лікуванні симптомів асоційованих із SARS-CoV-2, а іноді застосовують антибіотики “превентивно” піддаючись на негативний інформаційний вплив, що, відповідно, і призводить до виникнення антибіотикоасоційованих діарей, ПМК з тяжкими інвалідизуючими наслідками та високим ступенем літальності.

**Список літератури:**

1. Mann A. P. Surgical outcome of community-acquired clostridium difficile colitis presenting as toxic megacolon: case report / A. P. Mann, A. McCague, F. Latezarzadeh // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2011). – Vol. 12 (4). – P. 317–320.
2. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for Clostridium difficile colitis / A. Bhangu, D. Nepogodiev, A. Gupta [et al.] // *Brit. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99 (11). – P. 1501–1513.
3. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients / M. Sartelli, S. Di Bella, L. V. McFarland [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* – 2019. – Vol. 14. – P. 8.
4. Role of care surgery in the treatment of pseudomembranous colitis / L. Tallón-Aguilar, P. Herranz-Guerrero, J. A. López-Ruiz [et al.] // *Cir. Cir.* – 2017. – Vol. 85 (4). – P. 330–333.
5. Pseudomembranous colitis / P. D. Farooq, N. H. Urrunaga, D. M. Tang, E. C. von Rosenvinge // *Dis. Mon.* – 2015. – Vol. 61 (5). – P. 181–206.
6. Sayedy L. Toxic megacolon associated Clostridium difficile colitis / L. Sayedy, D. Kothari, R. J. Richards // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 2 (8). – P. 293–297.
7. Is colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis life saving A systematic review / D. B. Stewart, C. S. Hollenbeak, M. Z. Wilson // *Colorectal Dis.* – 2013. – Vol. 15 (7). – P. 798–804.
8. Роль фактора фон Виллебранда в патогенезе ендотелиальної дисфункції при COVID-19–асоційованій коагулопатії ТВ Чабан, АВ Кузьміна, ВВ Тюпа, ВМ Бочаров *Topical issues of practice and science.* – 2021. – № 26, – С. 345.
9. Эндотелиальная дисфункция-основное звено патогенеза Covid-19 АВ Кузьміна, ВВ Тюпа, ВМ Бочаров *Implementation of modern science and practice.* – 2021. – № 15, – С. 267.
10. X МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» Роль церулоплазміну у механізмах розвитку запалення ТВ Чабан, ВВ Тюпа, ВМ Бочаров, ОВ Кузьміна *Topical issues of practice and science.* – 2021. – №26, – С. 354.