

УДК 616.348–002.155–085.33-06-084-07-08

Ю.С. ЛИСЮК, В.П. АНДРЮЩЕНКО, Л.М. КОГУТ, О.Т. ГІРНЯК, І.С. ЛИСЮК

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, медичний факультет № 1, кафедра загальної хірургії, Львів

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНИЙ КОЛІТ: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПРИНЦИП ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

В останні роки спостерігається збільшення кількості випадків антибіотик-асоційованої діареї, найважчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Опрацьовано мультидисциплінарний принцип профілактики, діагностики та лікувальної тактики при псевдомембранозному коліті (ПМК) на основі вивчення ініціюючих режимів антибактерійної терапії (АБТ) та особливостей клінічного перебігу захворювання. Діагноз ПМК встановлено у 93 пацієнтів. Діагностика захворювання ґрунтувалася на даних клінічної маніфестації, даних ендоскопічних і променевих методів обстеження. ПМК розвинувся при лікуванні: гострих інтраабдомінальних хірургічних захворювань (34,4 %), травм (16,1%), місцевої нагнійної інфекції м'яких тканин (15,1 %), інсульту (15,1 %). Антибіотикотерапія одним курсом проводилася в переважній більшості (65,8%) пацієнтів. В ініціальній моно-/комбінованій терапії в основному застосовувалися цефалоспорины (71,2 %) та напівсинтетичні або інгібіторзахищені пеніциліни (10,0 %). Найчастіше ПМК розвивався на першому (27,1 %) та другому (40,7 %) тижні АБТ. Результати ультрасонографії та додаткових променевих методів обстеження були інформативними для встановлення діагнозу ПМК. Мультидисциплінарний принцип із застосуванням різноманітних діагностичних методик і лікувальних схем є ефективним підходом при лікуванні ПМК. Для профілактики виникнення ПМК необхідно оптимізувати режими антибіотикотерапії.

Ключові слова: ускладнення антибіотикотерапії, мультидисциплінарний підхід, псевдомембранозний коліт, профілактика, діагностика, лікування

Вступ. На сьогоднішній день у клінічній практиці спостерігається прогресуюче збільшення кількості випадків антибіотик-асоційованої діареї, яка виникає у 10–15 % госпіталізованих пацієнтів при лікуванні антибактерійними препаратами [8]. Основною причиною виникнення цього ускладнення є кишковий дисбіоз [4, 10], в тому числі колонізація токсичними штамами *Clostridium Difficile* (*C. difficile*) із розвитком інфекційного коліту (*Clostridium Difficile Colitis*), що набуває в останні роки характеру епідемії [12]. Необхідно зазначити, що коліт, зумовлений *C. difficile*, має різні клінічні варіанти перебігу – від неускладненої діареї до псевдомембранозного коліту (*Pseudomembranous Colitis*) і токсичного мегаколону [7]. Псевдомембранозний коліт є одним із найважчих ускладнень антибіотикотерапії і вважається прямою причиною смерті 1–2 % уражених хворих [4], причому при відсутності лікування летальність становить 15–30 %, а при фульмінантних та ускладнених формах перебігу захворювання сягає навіть 40–60 % [7]. Однак значна частина питань профілактики, діагностики та лікування цього ускладнення антибіотикотерапії в гострому періоді первинних захворювань залишаються невирішеними.

Мета дослідження. Опрацювати мультидисциплінарний принцип профілактики, діагностики та лікувальної тактики при псевдомембранозному коліті (ПМК) на основі вивчення режимів антибактерійної терапії (АБТ) первинних захворювань та оптимізації застосування візуалізаційних методів обстеження та лікувальних схем.

Матеріали та методи. Ретроспективно та проспективно вивчено особливості клінічного перебі-

гу ПМК середньої та важкої форми у 93 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні з приводу різноманітних захворювань у комунальній міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги м. Львів упродовж 2006–2016 років. Первинна діагностика ПМК захворювання ґрунтувалася на даних клінічної маніфестації згідно з загальноприйнятими дефініціями. Діагноз діареї встановлювався при наявності 3 епізодів рідких водянистих випорожнень протягом двох діб [5, 8, 16]. Для підтвердження діагнозу застосовувалися візуалізаційні методи – ультрасонографія, фіброколоноскопія. В окремих випадках при диференціальній діагностиці діагноз додатково підтверджувався за даними лапароскопії, комп'ютерної томографії, рентгенологічного обстеження. В дослідження не включено пацієнтів із легкою формою ПМК, тому що в цих випадках можливий сприятливий перебіг навіть без застосування етіотропного лікування. При вивченні причинних факторів враховували клас антибактерійних препаратів та режими їх застосування, терміни появи клінічної симптоматики ПМК від початку антибіотикотерапії.

Результати досліджень та їх обговорення. Вік хворих коливався у межах від 19 до 91 року при середньому віці 56,4 року, причому 34 (36,6 %) пацієнти були у віці понад 65 років, а 25,8 % – у віці понад 70 років. Розподіл за гендерними характеристиками засвідчив домінування осіб жіночої статі (n=58; 62,4 %). Переважна більшість (98,9 %) пацієнтів на час виникнення ПМК отримували лікування з приводу первинного захворювання у 8 різнопрофільних відділеннях лікарні: хірургічних (хірургічне, нейрохірургічне, травма-

тологічне, урологічне, гінекологічне), терапевтичних (терапевтичне, неврологічне), відділенні інтенсивної терапії та реанімації; одна пацієнтка (1,1 %) лікувалася амбулаторно.

Основними (91,4 %) первинними захворюваннями, в лікуванні яких застосовувалися антибактерійні препарати, були: гострий панкреатит (15; 16,1 %), місцева нагноїна інфекція м'яких тканин (15; 15,1 %), інсульт (14; 15,1 %), гострі інтраабдомінальні хірургічні захворювання (9; 9,7 %), гострий апендицит (8; 8,6 %), скелетна (8; 8,6 %), та черепно-мозкова (7; 7,5 %) травми, пневмонія (6; 6,5 %), різної локалізації оперовані злоякісні новоутвори (4; 4,3 %). Нечисленну групу склали хірургічний сепсис (2; 2,2 %), урологічна (2; 2,2 %) та гінекологічна (1; 1,1 %) патологія. Загалом, 71 (76,3 %) хворих ретроспективно можна стратифікувати як осіб із потенційним високим ризиком виникнення ПМК – оперовані, травмовані, онкологічні, реанімаційні пацієнти [2, 16]. Тому при необхідності антибіотикотерапії важких захворювань у вказаного контингенту пацієнтів для попередження ПМК доцільною та ефективною може бути раціоналізація схем та режимів застосування антибактерійних препаратів.

Антибіотики як причинні фактори. При аналізі режимів застосування антимікробних препаратів констатовано, що антибіотикотерапія одним курсом проводилася в переважній більшості (65,8 %) пацієнтів, двома курсами – в 26,8 % випадків, у три-чотири послідовні курси препарати призначалися в 7,3 % випадків. Антибіотикотерапія в моно-/комбінованих режимах включали в себе β-лактамі антибіотики (цефалоспорино I–IV генерацій, напівсинтетичні та інгібітор-захищені пеніциліни, карбапенеми), фторхінолони, макроліди, аміноглікозиди, лінкозаміди, похідні нітроімідазолів.

Оскільки внаслідок поєданого/послідовного застосування різних антибактерійних препаратів достовірно визначити основний причинний фактор виникнення антибіотик-асоційованого ускладнення неможливо, ми оцінювали частоту призначення у першому курсі антибактерійної терапії потенційно значимих препаратів щодо ризику розвитку ПМК – цефалоспоринів, пеницилінів, карбапенемів, лінкозамідів [2, 7, 12, 18, 19]. В стартовій моно-/комбінованій терапії в основному застосовувалися цефалоспорино (71,2 %) та напівсинтетичні (в тому числі інгібітор-захищені) пеніциліни (10 %), значно рідше – карбапенеми (5 %), макроліди (2,5 %) та лінкозаміди (2,5 %). Водночас, ініціюючий антибіотик в конкретному клінічному випадку встановити важко, це можливо лише при режимі монотерапії. В нашому дослідженні відзначено часте призначення антибіотиків групи цефалоспоринів, що можна вважати вагомим причинним фактором виникнення ПМК. Широке застосування цих препаратів у хірургічній та терапевтичній практиці зумовлено їх ефективністю, доступністю

та відносною безпечністю. Водночас, домінування цефтріаксону (61,4 % в групі цефалоспоринів та загалом 43,8 % в стартовій терапії) повинно мати вагоме обґрунтування, оскільки цей препарат за своїми характеристиками є потенційно високо небезпечним щодо провокування ПМК. Зокрема, препарат впливає на ентеробактерії, ентерококи, анаеробну мікрофлору, провокує надлишковий ріст патогенних штамів і грибів, а нормалізація кишкової мікрофлори відбувається в терміни понад 28 діб після припинення його прийому [10]. За результатами проведеного аналізу виявлено, що лікування цефтріаксоном проводилося в режимі монотерапії у 21 (22,6 %) пацієнтів і в цих випадках його можна вважати причинним антибіотиком ПМК.

Клінічна маніфестація ПМК спостерігалася у терміни від 1 до 5 тижнів від початку застосування антибактерійних препаратів. Найчастіше перші симптоми (діарея) проявлялися в перший (27,1 %) та другий (40,7 %) тиждень антибіотикотерапії, причому у 3 (3,2 %) пацієнтів – протягом першої доби лікування. Основними клінічними проявами були: діарея (частота дефекацій коливалася від 4–5 до 20 на добу), абдомінальний (болі) та диспептичний (нудота, здуття) синдроми, ознаки загальної інтоксикації та лейкоцитоз (до 30×10^9 /л).

Водночас у частині випадків поява симптоматики ПМК первинно трактувалася лікуючими лікарями різних відділень як кишкові неспецифічні розлади або вияви аліментарної діареї. Це зумовило помилки в ініціальному лікуванні – призначення пацієнтам (10; 10,8 %) неспецифічних антидіарейних препаратів (фталазолу, левоміцетину, ніфуроксазиду), а також лопераміду, який знижує тонус та пригнічує моторику кишечника і є протипоказаним при ПМК [5, 8, 13].

Діагноз псевдомембранозного коліту встановлювався на підставі врахування клінічних даних та результатів додаткових методів обстеження. Виникнення антибіотик-асоційованої діареї (АА-діареї) констатували в осіб, яким проводилася системна антибактерійна терапія при виключенні інших причин кишкових розладів (інфекційного ентериту або коліту, хронічних запальних захворювань кишечника, ішемічного коліту). Враховуючи мінімальну ймовірність інших патогенетичних варіантів АА-діареї (гіперкінетичної внаслідок дії макролідів, клавуланової кислоти та інших) та виключення з дослідження легких форм перебігу ускладнення (“дискомфортна діарея”), захворювання у пацієнтів досліджуваної групи трактовано як результат кишкового дисбіозу із розвитком інфекційного коліту, спричиненого *C. difficile* [2, 5]. Подальший перебіг процесу, клінічні особливості, результати додаткових діагностичних променевих і ендоскопічних досліджень та ефективність специфічної етіотропної терапії були підставою для обґрунтування первинних діагностичних висновків.

Для ствердження запального ураження кишечника найчастіше застосовували ультрасонографію (УСГ). Наявність псевдомембранозного коліту можна запідозрити при виявленні потовщення стінок різних відділів товстої кишки, набряку клітковини параколон, вільної рідини в черевній порожнині, нашаруваннях фібрину на парієтальній та вісцеральній очеревині [1]. Нашому контингенту пацієнтів при УСГ виявляли значне потовщення стінки товстої кишки до 7–9 мм і навіть 15–17 мм в окремих випадках (при нормі до 3 мм) із звуженням її просвіту. Окрім того, нерідко у черевній порожнині виявляли ексудат, наявність якого констатовано у 13,3 % пацієнтів пілотної групи дослідження. Загалом інформативність УСГ щодо виявлення зазначених запальних змін товстого кишечника становила 88,2 %, а в 11,8 % випадків ультрасонографічна симптоматика була неманіфестною.

Фіброколоноскопія застосована для диференційної діагностики або підтвердження діагнозу ПМК у 12 (12,9 %) хворих. Під час прямого ендоскопічного огляду виявлялися патогномонічні ознаки псевдомембранозного коліту [4, 7, 8] – припідняті жовто-білі бляшки («псевдомембрани») на тлі гіперемії та набряку слизової, які у важких випадках мали зливний характер.

У важких та ускладнених випадках застосовували додаткові методи діагностики. При підозрі на кишкову непрохідність виконувалася оглядова рентгенографія органів черевної порожнини (5; 5,4 %) або рентгенконтрастне дослідження кишечника (3; 3,2 %). При оглядовому рентгенологічному обстеженні живота можуть бути виявлені розширення товстої кишки із симптомом «пальцевих вдавлень» з/без пневматозу тонкої кишки [8]. У нашому дослідженні рентгенологічні методи були застосовані загалом у 8 (8,6 %) пацієнтів при клінічних виявах кишкової непрохідності з достатньою діагностичною інформативністю. У нечисленній групі хворих із виявами перитоніту проведено лапароскопічне обстеження (3; 3,2 %) або здійснено лапаротомію (1; 1,1 %) із санацією та дрениванням черевної порожнини. При комп'ютерній томографії з приводу основного захворювання ознаки ПМК виявлено у 4 (4,3 %) пацієнтів.

Лікування ПМК проводили за існуючими клінічними настановами [5, 6, 11, 13]. Відміна ініційуючого антибіотика та підтримуюча симптоматична терапія була обов'язковими. Як препарат першої лінії етіотропного лікування ПМК застосовували метронідазол по 500 мг 3–4 рази на добу протягом 10 днів. При важкому перебігу або при відсутності ефекту від метронідазолу призначали ванкоміцин 125 мг 4 рази на добу протягом 10–14 діб. Обов'язковою умовою проведення адекватного етіотропного лікування є ентеральне застосування цих препаратів, що забезпечує їх достатню терапевтичну концентрацію в просвіті

кишки [4]. Як компонент лікування [13, 17] в переважній більшості випадків використовували пробіотик *Saccharomyces boulardi* (на фармацевтичному ринку України як «Ентерол-250» та «Лакто») із пролонгацією прийому препарату в пульс-режимі до 4–6 тижнів для профілактики рецидиву захворювання.

Застосування комплексного підходу дозволило поліпшити результати лікування. Важких ускладнень ПМК (токсичного мегаколону, перфорації) не виявлено в жодному випадку. Рецидиви захворювання в період перебування у стаціонарі виникли у 11 (11,8 %) пацієнтів, що потребувало відновлення етіотропного лікування. Летальних випадків внаслідок ускладнень ПМК не було. Водночас, як коліт-асоційовану смерть можна трактувати летальний вислід лікування одного (1,1 %) пацієнта із важкою пневмонією, оскільки приєднання ПМК із новим джерелом ендегенної інтоксикації ускладнило перебіг захворювання.

Результати досліджень та їх обговорення.

Антибіотики широко застосовуються в амбулаторній практиці, і в Європі антибіотикотерапія призначається третині госпіталізованих пацієнтів [16] і до 60% – у стаціонарах США [19]. АА-діарея є поширеним побічним наслідком АБТ і виникає у значній кількості (від 3,2% до 29%) хворих, які отримують антибактерійні препарати [16]. Тривале використання декількох антибіотиків, особливо широкого спектру із поганою кишковою абсорбцією чи високою жовчною ексекрецією, спричинює зміни кишкової мікрофлори і, отже, призводить до збільшення захворюваності на АА-діарею [8, 10].

В 70-х роках ХХ століття було встановлено етіологічне значення специфічного збудника *Clostridium difficile* в патогенезі антибіотик-асоційованого коліту [12]. Грам-позитивна анаеробна споруотворююча паличка *C. difficile* безсимптомно може знаходитися у кишкового тракту новонароджених (до 84 %), здорових дітей та підлітків (до 66 %) та дорослих (від 3 до 15 %) [7, 13]. Збудник продукує токсини А і В із сильними ентеротоксичними та цитотоксичними ефектами, які зумовлюють клінічні вияви захворювання [4, 7, 15]. В останні роки поновився інтерес до *C. difficile* через збільшення частоти і важкості захворювання та рефрактерних до стандартного лікування випадків, однією із причин чого є поява гіпервірулентних штамів збудника [7, 12]. В 2013 р. Центр з контролю і профілактики хвороб визначив *C. difficile* як патоген, що становить загрозу здоров'ю людини і потребує негайної та агресивної реакції на нього [19]. В США *C. difficile*-асоційовані захворювання виникають приблизно у 250 тис. пацієнтів у рік із летальними наслідками у 14 тис. хворих та витратами на лікування на рівні 1 млрд доларів [12, 19].

Термінологічно *C. difficile*-інфекція залежно від клінічного перебігу може визначатися як асимптоматичне носійство, *C. difficile*-діарея, *C. difficile*-асоційований коліт та псевдомембранозний коліт,

в тому числі ускладнений токсичним мегаколоном (фульмінантний коліт), перфорацією кишки, перитонітом [7, 15].

Епідеміологічні дослідження вказують, що *C. difficile*-діарея є широко поширеною внутрішньошпитальною інфекцією і вважається найчастішою причиною АА-діареї (до 40–45 %) у госпіталізованих пацієнтів [2, 7, 15] та амбулаторних хворих [2, 8]. Частота інфікування *C. difficile* окреслюється як 10–20 % після 2 тижнів госпіталізації та сягає 50 % після 4 і більше тижнів [4, 12]. Спори часто присутні на неживих предметах, стійкі до деконтамінантів (дезінфектантів) і можуть зберігатися протягом тривалого часу [12], в тому числі навіть через тиждень після виписки пацієнта [8]. Рідше джерелом інфекції може бути медичний персонал, безсимптомні носії, повторно госпіталізовані пацієнти [7, 8].

АА-діарею можуть спровокувати всі групи антибіотиків. Однак препарати широкого спектру дії, особливо цефалоспорини, фторхінолони, пеніциліни розширеної дії, та кліндаміцин є найчастішими причинними факторами [2, 7, 12, 18]. Ступінь ураження залежить від здатності нормальної мікрофлори протистояти колонізації і типу використаного антибіотика [8]. Цефалоспорини другого/третього/четвертого покоління та пеніциліни вважаються найчастішими причинними антибіотиками [12, 18], хоча загалом при поєднаному тривалому застосуванні двох і більше антибактерійних препаратів ризик виникнення ПМК зростає [16].

За даними літератури, ускладнення частіше розвивається у пацієнтів похилого віку [16], водночас у нашому дослідженні лише 36,6 % пацієнтів були похилого віку (понад 65 років, а 25,8 % – у віці поза 70 років. Додатковими факторами ризику виникнення АА-діареї є абдомінальні хірургічні втручання, назойнтестинальний тюбаж, хіміо-/променева терапія, ендоскопія, імунні розлади, фонові захворювання (діабет, запальні захворювання кишечника), тривалість госпіталізації [7, 12, 13, 16]. Окрім того доцільно зазначити, що застосування інгібіторів протонної помпи та зниження кислотності дозволяє спорам *C. difficile* пройти через шлунок у нижні відділи травного тракту, де анаеробне середовище та солі жовчних кислот сприяють проростанню їх у вегетативні форми [7, 12]. Дані літератури [7] та результати проведеного дослідження засвідчили, що потенційно високий ризик виникнення ПМК є у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, хірургії, неврології, в лікуванні яких широко застосовуються антибактерійні препарати групи цефалоспоринів та інгібітори протонної помпи. Окрім того, в оглядовій публікації [14] акцентовано увагу на високому ризику виникнення *C. difficile*-інфекції у післяопераційному періоді, зокрема після гастроінтестинальних втручань (0,28–6,8 %), трансплантацій органів (1,5–31 %), ортопедичних операцій (1,1–7,1 %), судин-

ній (8,4 %) та кардіальній (0,75–1,09 %) хірургії. Це диктує необхідність своєчасного виявлення хірургічних пацієнтів із високим ризиком, швидкої діагностики та застосування вчасного їх лікування.

C. difficile-діарея проявляється широким спектром кишкових розладів, спричинених токсинами цього мікроорганізму, включно із важкими колітами із або без наявності псевдомембран [7]. Діагноз АА-діареї повинен бути розглянутий в кожного пацієнта, який лікований антибіотиками і має вияви діареї. Прийняті до уваги мають бути терміни до 8 тижнів після закінчення антимікробної (включно із антифунгальною) терапії [8]. Діарея є кардинальним симптомом хвороби і проявляється через 48–72 години після розвитку інфекції [7].

Діагностика АА-діареї ґрунтується на актуальних дефініціях – наявність діареї у пацієнта може бути стверджена при констатації зміни нормальних випорожнень принаймні на 3-кратні неоформлені або рідкі випорожнення протягом двох послідовних діб [8, 16].

Легка форма проявляється діареєю (до 4–5 разів на добу) при відсутності іншої симптоматики і не вимагає медикаментозної терапії, необхідною є лише відміна причинного антибіотика [5, 6, 11, 13]. Тому в наше дослідження не включено пацієнтів із легким перебігом захворювання, при якому можливий сприятливий результат навіть без застосування етіотропного лікування.

Середня форма важкості ПМК маніфестується багатократною діареєю (до 10–15 разів на добу), лейкоцитозом (до 15×10^9 /л), проявами абдомінального синдрому. До важкої форма ПМК відносять випадки із виснажливою діареєю (до 15–20 разів на добу), високим лейкоцитозом (понад 15×10^9 /л), перитонеальними симптомами, наростаючою інтоксикацією [11]. У деяких пацієнтів (3–8 %) може розвинутися токсичний мегаколон із клінічною симптоматикою розтягнення товстої кишки, гарячкою (понад $38,5^\circ\text{C}$, лейкоцитозом (понад 35×10^9 /л), лактат ацидозом; можливою є гіпоальбуміємія, гіповолемія та асцит [7, 11].

Результати проведеного дослідження засвідчили, що хоча розвиток ПМК проявлявся типовою симптоматикою, водночас недостатня поінформованість та настороженість лікуючих лікарів у контексті ризику вказаного ускладнення антибактерійної терапії зумовила помилки в ініціальному лікуванні у 10,8 % пацієнтів. Зокрема, призначення антиперистальтичних препаратів, застосування яких при підозрі чи ствердженні діагнозу *C. difficile*-діареї має бути обмежене або відмінене, оскільки вони можуть приховувати симптоматику [5, 8, 13]. При ускладненому перебігу *C. difficile*-діареї необхідною є рання консультація хірурга, що асоціюється із кращими наслідками лікування [8, 13].

Для діагностики захворювання корисними є клінічна інформація, лабораторні дані, візуалізуючі методи та ендоскопічна діагностика. Визна-

чальним у ствердженні діагнозу *C. difficile*-інфекції є ідентифікація токсинів А і В у пробах випорожнень [5, 7, 11, 13]. Ензимний імуноаналіз (An enzyme immunoassay) має специфічність на рівні 95% і результат є доступним через 4 години. Однак, чутливість є значно нижчою (70–80 %) внаслідок великої кількості негативних результатів. Найбільш надійним тестом є визначення збудника у випорожненнях – чутливість цього тесту досягає 90 %, однак результат є недоступним протягом 4–5 діб. Окрім того, не всі лабораторії виконують ці дослідження рутинно [7]. На даний час в практичних реаліях вітчизняної медицини лабораторне обстеження пацієнтів для підтвердження діагнозу *C. difficile*-коліту є малодоступним.

Методом прямої візуалізації *C. difficile*-коліту є ендоскопія. Однак, часто можуть бути виявлені лише неспецифічні вияви коліту – набряк, гіперемія, еритема, втрата судинного малюнку. У випадках псевдомембранозного коліту ендоскопія є інформативною, дозволяючи виявити типові зміни – жовті бляшки поверх нормальної або гіперемованої слизової [4]. Водночас, відсутність мембран не виключає наявності *C. difficile*-інфекції [5, 15]. Обстеження у виконанні досвідченого ендоскопіста повинно бути застосоване із обмеженнями і за показаннями – для пацієнтів з важким колітом невстановленої етіології при негативних лабораторних тестах, необхідності швидкого встановлення діагнозу, неефективності етіотропної терапії, атиповому перебігу хвороби [7, 15]. В нашій групі дослідження фіброколоноскопія застосовувалася для уточнення діагнозу (важких перебіг, рецидиви, кишкова кровотеча) у 12,9 % хворих. Виконання цього обстеження в ранньому післяопераційному періоді та у пацієнтів реанімаційного відділення супроводжується труднощами та обмеженнями, що зумовлює необхідність використання інших діагностичних методів.

Ультрасонографія, хоча і не трактується методом прямої візуалізації кишечника, однак результати обстеження дозволяють опосередковано ствердити ступінь запального ураження стінки кишки для діагностики *C. difficile*-коліту в ускладнених випадках. Результати спеціальних досліджень доводять, що чутливість методу становить 95 %, специфічність – 47 %, точність – 84 % [1]. Автори пропонують застосовувати ультрасонографію для виявлення ознак ПМК у тяжкої категорії пацієнтів і для динамічного контролю за перебігом захворювання. Результати нашого вивчення підтверджують достатньо високу чутливість (88,2 %) методу для діагностики *C. difficile*-коліту.

Інші променеві методи, включаючи рентгенологічні обстеження та комп'ютерну томографію, також можуть бути застосовані у важких випадках для виявлення та уточнення ускладнень [8, 11, 15]. При комп'ютерній томографії часто виявляється

потовщення стінок та звуження просвіту товстого кишечника, смугастість жирової клітковини периколон, асцит [5, 11], однак ці зміни є неспецифічними [7]. В нашому контингенті пацієнтів комп'ютерна томографія не застосовувалася для діагностики ПМК і вказане ускладнення було лише додатково підтверджено цим методом у 4 пацієнтів.

На сьогодні існують загальноприйняті чіткі клінічні рекомендації з лікування *C. difficile*-інфекції [5, 6, 13, 15]. Відміна ініціюючого антибіотика та підтримуюча симптоматична терапія є обов'язковими. Основними антибактерійними препаратами специфічного етіотропного лікування є метронідазол і ванкоміцин [5, 6, 7, 13, 15]. Для вибору стартової етіотропної терапії необхідним є розмежування захворювання на 3 ступені важкості [13]. Якщо діагноз *C. difficile*-коліту є високоймовірним і стан пацієнта важким, призначення метронідазолу є можливим ще до ствердження діагнозу [7, 8, 13]. У нашому дослідженні лікування проводили за актуальними клінічними настановами – як препарат першої лінії застосовували метронідазол, при важкому перебігу або при відсутності ефекту від нього чи розвитку рецидиву – призначали ванкоміцин.

Дані мета-аналізів щодо призначення пробіотиків для профілактики і лікування ПМК є неоднозначними і вказують, що лише *Lactobacillus rhamnos* GG and *Saccharomyces boulardii* можуть бути ефективними [7, 13, 15, 17], хоча у важких клінічних випадках можуть призвести до бактеремії/фунгемії або сепсису і питання доцільності застосування пробіотиків потребує подальшого вивчення [7, 12].

Окремою важкою проблемою лікування CD-асоційованих інфекцій є рецидиви захворювання, які розвиваються у 15–20 % пацієнтів протягом 30 діб, незважаючи на застосоване лікування [7, 11]. Окрім того, після перенесеного першого рецидиву ризик повторних рецидивів зростає до 40–65 % [4, 8]. Не менш важливими питаннями CD-асоційованих інфекцій є дилема призначення антибактерійних препаратів у найближчі місяці після перенесеного захворювання та лікування амбулаторних пацієнтів [8].

Практичні підходи до зниження ризику виникнення ААД засновані на тому, що вказане ускладнення зазвичай є внутрішньолікарняною інфекцією, тому заходи профілактики щодо колонізації госпіталізованих пацієнтів *Clostridium difficile* настійно рекомендуються в усіх актуальних клінічних настановах [5, 6, 13]. Медичний персонал повинен слідувати простим запобіжним протиепідемічним заходам для попередження прямої передачі збудника через руки, дверні ручки, халати, фонендоскопи [8, 13, 19]. Останнім часом у стратегії керування антимікробною терапією виняткова увага приділяється уникненню необгрунтованого використання антибіотиків, а призначен-

ня цих препаратів у стаціонарі має бути регульованим [9, 11, 13, 19]. Як приклад, раціоналізація антимікробної терапії дозволяє зменшити частоту виникнення CD-асоційованих інфекцій на 77 % [19]. Окрім того, необхідність застосування додаткових діагностичних процедур і фармакологічної підтримки суттєво підвищують витрати часу і коштів на лікування пацієнтів при розвитку ПМК [16]. В хірургічному контексті превентивна стратегія акцентує увагу на скорочення термінів доопераційного перебування пацієнта, зменшення застосування антибіотиків широкого спектру дії, чіткого виконання рекомендацій з антибактерійної профілактики [14].

Результати нашого дослідження також засвідчують, що важливим компонентом профілактики і своєчасного виявлення ПМК повинна бути адекватна інформованість лікарів діагностичних і лікувальних профілів амбулаторних та стаціонарних закладів для раннього виявлення вказаного ускладнення та уникнення помилок при ініціальной терапії. Вчасна діагностика і адекватне патогенетичне лікування здатне попередити виник-

нення важких форм, які супроводжуються ускладненнями та іноді вимагають хірургічного лікування.

Висновки. 1. Псевдомембранозний коліт – це потенційне важке ускладнення антибіотикотерапії, яке може розвинути на фоні навіть одного курсу застосування антибіотиків при різноманітних захворюваннях і травмах.

2. Розвиток ускладнення проявляється діареєю, диспептичними виявами, інтоксикаційним синдромом та нерідко ознаками перитоніту.

3. Для своєчасного виявлення та адекватного лікування псевдомембранозного коліту необхідним є мультидисциплінарний підхід із застосуванням різноманітних діагностичних радіологічних (ультрасонографічних, комп'ютернотомографічних), ендоскопічних методик і лікувальних схем.

4. Перспективним і ефективним напрямком профілактики виникнення псевдомембранозного коліту є стратегія керування антибіотикотерапією із акцентом на обмеження призначення, раціоналізацію схем та режимів застосування антибактерійних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных / О.А. Алексеечкина, Э.Я. Дубров, Е.С. Владимировна [и др.] // РЖГГК. — 2012. — № 2. — С. 29—35.
2. Немцов Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л.М. Немцов // Вестник ВГМУ. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 6—19.
3. Посохова К.А. Антибиотик—асоційоване ураження кишечника / К.А. Посохова // Інфекційні хвороби. — 2010. — № 4. — С.69—80.
4. Тумак І.М. Діарея і псевдомембранозний коліт, зумовлені *Clostridium difficile* / І.М. Тумак // Медицина світу. — 2010. — Т. 28, № 6. — С. 6—12.
5. Bauer M.P. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) / M.P. Bauer, E.J. Kuijper, J.T. van Dissel // Clin. Microbiol. Infect. — 2009. — № 15. — P. 1067—1079.
6. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / S.H. Cohen, D.N. Gerding, S. Johnson [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 2010. — Vol. 31, № 5. — P. 431—455.
7. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review / M. Kazanowski, S. Smolarek, F. Kinnarney [et al.] // Tech. Coloproctol. — 2014. — № 18 (3). — P. 223—232.
8. Deshpande Abhishek Antibiotic-Associated Diarrhea and *Clostridium Difficile* / A. Deshpande, R. Pimentel. — June 2014. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/gastroenterology/antibiotic-associated-diarrhea/>
9. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis / Leah M. Feazel, Ashish Malhotra, Eli N. Perencevich [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2014. — № 69. — P. 1748—1754.
10. Hawrelak J.A. The Causes of Intestinal Dysbiosis: a Review / Jason A. Hawrelak, BNat (Hons), Stephen P. Myers // Alternative Medicine Review. — 2004. — Vol. 9, № 2. — P. 180—197.
11. Gemme Seth Current. Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection / Seth Gemme, Brian Clyne // Ebmedicine. — 2014. — Vol. 6, № 2. — P. 2—10.
12. Ghose Chandrabali *Clostridium difficile* infection in the twenty-first century / C. Ghose. — 2013. — <http://www.nature.com/emi/journal/v2/n9/full/emi201362a.html>
13. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections / C.M. Surawicz, L.J. Brandt, D.G. Binion [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — № 108. — P. 478—498.
14. Masgala Aikaterini *Clostridium Difficile* Infection: An Increasing Postsurgical Complication / Aikaterini Masgala, Spiros G. Delis, Christos Dervenis // J. Infect. Dis. Ther. — 2014. — № 2 (6). — P. 2—4.
15. Ofosu A. *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies / Andrew Ofosu // Annals of Gastroenterology. — 2016. — № 29 (2). — P. 147—154.

16. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals / Monique M. Elseviers, Yoleen Van Camp, Sander Nayaert [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. — 2015. — № 15. — P. 129.
17. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis / R. Pattani, V.A. Palda, S.W. Hwang [et al.] // *Open Medicine*. — 2013. — № 7 (2). — P. 56—67.
18. Slimings C. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis / C. Slimings, T.V. Riley // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2014. — Apr. — № 69 (4). — P. 881—891.
19. Wenzler Eric The Antimicrobial Stewardship Approach to Combating *Clostridium Difficile* / Eric Wenzler, Surafel G. Mulugeta, Larry H. Danziger // *Antibiotics*. — 2015. — № 4. — P. 198—215.

Y.S. LYSIUK, V.P. ANDRIUSHCHENKO, L.M. KOHUT, O.T. HIRNIAK, I.S. LYSIUK

Danylo Halitsky Lviv National Medical University, Medical Faculty № 1, General Surgery Department, Lviv

PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS: MULTIDISCIPLINARY PRINCIPLES OF PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT POLICY

In recent years there has been an increase in the incidence of antibiotic-associated diarrhea, the most severe form of which is pseudomembranous colitis. To develop multidisciplinary prevention, diagnosis and treatment policy of pseudomembranous colitis (PMC) on the basis of the study of initiating pattern antibacterial therapy (ABT) and clinical features of the disease. 93 patients were diagnosed with PMC. The diagnosis was based on data from clinical observation, endoscopic findings and noninvasive imaging data. PMC developed upon: treatment of acute intra-abdominal diseases requiring surgery (34.4%), trauma (16.1%), local purulent infections of soft tissues (15.1%), and stroke (15.1%). One course of antibiotic treatment was administer in the vast majority of patients (65.8%). The initial mono/combined therapy was mainly with cephalosporins (71.2%) and semi-synthetic penicillins or inhibitor-protected penicillins (10.0%). PMC most often appeared in the first (27.1%) and second (40.7%) weeks of ABT. The results of ultrasonography and additional radio-imaging methods were informative for diagnosis of PMC.

A multidisciplinary approach using a variety of diagnostic techniques and treatment guidelines can be effective in the treatment of PMC. Optimized regimens of antibiotic therapy can be effective in preventing PMC.

Key words: complication of antibiotic therapy, multidisciplinary approach, pseudomembranous colitis, prevention, diagnosis, treatment

Стаття надійшла до редакції: 13.04.2016 р.