

В.С. Копча

АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНИЙ ДИСБАКТЕРІОЗ КИШЕЧНИКУ: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено відомості про історію вивчення, сучасні погляди на етіологію, патогенез, епідеміологію, клініку, діагностику, консервативне лікування і профілактику антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника та його найтяжчої клінічної форми – псевдомембранозного коліту (ПМК). Висвітлено авторський досвід комплексного лікування хворих на антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника з включенням еубіотика «Ентерол-250».

Ключові слова: антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника, псевдомембранозний коліт, клініка, діагностика, лікування.

В кишечнику людини перебуває понад 500 видів мікробів, загальна кількість яких досягає 10^{14} , що на порядок вище загальної чисельності клітинного складу людського організму.

Наявні дані про мікробну флору кишечника дають підстави вважати, що ми маємо справу із системою, зіставною за значущістю з іншими системами організму. Підтвердженням є наступні відомості лише про деякі найважливіші фізіологічні функції кишкової мікрофлори.

1. Морфокінетична (трофічна): продукти метаболізму мікробів служать джерелом живлення епітеліоцитів і стимулюють моторику кишечника.

2. Захисна: забезпечення резистентності колонізації, формування біоплівки, що запобігає адгезії чужорідних мікробів; продукція лізоциму, органічних і вільних жовчних кислот, конкуренція за рецептори і харчові субстрати, збільшення швидкості оновлення клітин та ін.

3. Травна: участь у метаболізмі клітковини і незасвоєних нутрієнтів.

4. Синтетична: синтез холестерину, вітамінів та інших біологічно активних речовин.

5. Імуногенна: стимуляція синтезу імуноглобулінів та імунокомпетентних клітин.

6. Участь у патогенезі низки патологічних станів і захворювань (канцерогенез, ожиріння,

гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, алергія, артрити, оксалатурія і сечокам'яна хвороба, хвороба Альцгеймера та ін.) [1].

Однак структура захворюваності й сучасні лікувальні стандарти спонукають клініцистів різних спеціальностей широко використовувати антибактерійні засоби, які пригнічують ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але й нормальну мікрофлору кишечника. У результаті розмножуються сапрофітні мікроби з високою стійкістю до лікарських препаратів, що набувають патогенних властивостей.

Одним з частих ускладнень лікування антибіотиками є гостра діарея. За даними різних авторів, діареєю страждають від 2 до 26 % пацієнтів, які отримують антибіотикотерапію [2]. Комплекс патологічних зсувів у складі кишкової мікрофлори з відповідними клінічними проявами, пов'язаний з дисбактеріозом, що розвинувся внаслідок використання антибіотиків, у зарубіжній літературі часто позначають як антибіотик-асоційовану діарею (*antibiotic associated diarrhea*) – ААД.

Згідно із сучасною класифікацією, ААД – це 3 або більше епізодів неоформлених випорожнень протягом двох або більше послідовних днів, що розвинулися на фоні вживання антибактерійних засобів [3]. Симптоми ААД трапляються у 5-25 % пацієнтів, які отримують антибіотики, й у більшості хворих звичайно з'являються під час лікування, а у 30 % – через 1-10 днів після його припинення.

Найтяжчим проявом антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника є так званий *Clostridium difficile*-асоційований коліт, спричинений надмірним розмноженням у кишечнику *C. difficile*. Клінічні прояви антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника варіюють від легкої діареї до тяжкого ПМК [4].

Історична довідка

ПМК вперше був описаний американським хірургом J. Finney в 1893 р. у молодій жінки, про-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

оперованої з приводу пухлини пілоричної частини шлунка. У пацієнтки розвинулася тяжка діарея, що призвела до смерті на 15-й день. На автопсії в кишечнику були знайдені дифтеритні мембрани, що, власне, і послужило підставою для введення зазначеного терміну. В «доантибактерійну епоху» ПМК виявлявся у хворих украй рідко і діагноз встановлювали тільки при автопсії. Із запровадженням антибіотиків у повсякденну клінічну практику проблема ПМК загострилася, оскільки кількість таких хворих різко зростає.

В 1965 р. S. Goulstone і V. McGovern, аналізуючи анатомо-гістологічні зміни, які знаходять у хворих з ПМК у кишечнику, припустили, що дане захворювання спричинене невідомим токсичним агентом, діючим локально. В 1969 р. J. Small встановив, що у лабораторних тварин, які отримували лінкоміцину гідрохлорид, розвивається типова патоморфологічна картина ПМК, що і стало в наступних дослідженнях лабораторною моделлю вивчення ПМК. R. Green в 1974 р. виявив цитотоксичність у культурі клітин вмісту кишечнику лабораторних тварин, що отримували антибіотики – це дозволило припустити, що в розвитку цитотоксичного ефекту відіграє певну роль невідомий вірус. Встановлення залежності розвитку діареї і/або коліту від використання антибіотиків послужило підставою для повсюдного запровадження в клінічну практику терміну «антибіотико-опосередковані діареї».

Незважаючи на те, що I. Hall та E. O'Toole вперше виявили *Clostridium difficile* в кишковому вмісті людей у 1935 р., їх етіологічна роль у розвитку ПМК і антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника була встановлена тільки в другій половині 70-х років збіглого століття.

Етіологія та патогенез

Clostridium difficile є досить великими (від 0,5-1,9 до 3,0-16,9 мкм) рухливими грампозитивними бактеріями, що належать до групи облігатних анаеробів (рід *Clostridium*), які за несприятливих умов утворюють овальні субтермінальні спори, стійкі до нагрівання і здатні до тривалого (протягом декількох років) переживання в аеробних умовах. Температурний оптимум росту вегетативних форм – 30-37 °С. Найважливішими факторами патогенності цих збудників є ентеротоксин А (порушує бар'єрну функцію слизової оболонки кишечника за рахунок пошкодження епітеліоцитів та активує секрецію рідини у просвіт кишечника) і в 1 000 разів могутніший цитотоксин В (порушує полімеризацію

внутрішньоклітинних філаментів актину), які *in vivo* виявляють синергізм дії [5].

Морфологічні зміни слизової оболонки, що виявляються в товстій кишці, зумовлені дією тільки токсинів, оскільки самі *C. difficile* не володіють інвазивними властивостями і, як правило, в підслизовий шар не проникають. Протяжність і глибина морфологічних змін, що виявляються в товстій кишці, зумовлюють тяжкість інфекційного процесу.

Деякі антибіотики, особливо лінкоміцин, кліндаміцин, ампіцилін, індукують продукцію цитотоксину, підвищуючи його рівень в 16-128 разів без приросту біомаси мікроорганізму; меншою мірою, але також активується продукція ентеротоксину. У *C. difficile* описані плазміди, які беруть участь у перенесенні стійкості до антибіотиків.

Патогенез *C. difficile*-асоційованої діареї й коліту передбачає:

1) порушення мікроекосистеми кишечника внаслідок використання антибіотиків або протипухлинних чи інших препаратів, що володіють антимікробною активністю;

2) колонізацію кишок токсигенними штамми *C. difficile*;

3) продукування збудником токсинів А і/або В;

4) пошкодження слизової оболонки кишечника і розвиток запального процесу.

Клінічно маніфестні форми *C. difficile*-інфекції реалізуються тільки за наявності всіх основних патогенетичних чинників. Для розвитку хвороби недостатньо тільки колонізації кишечника *C. difficile*, рівно як і порушення нормального складу кишкової мікрофлори не призведе до розвитку ПМК без участі токсигенних штамів *C. difficile* [6].

Епідеміологія

C. difficile широко поширені в природі і мають убіквітарне розповсюдження, оскільки є постійними мешканцями кишечника багатьох видів тварин (домашніх і диких), а в деяких випадках можуть виявлятися у випорожненнях здорових людей різних вікових груп, включаючи новонароджених. Незважаючи на те, що зазначені збудники не належать до патогенних бактерій, проте за певних умов вони здатні спричинити такі захворювання, як антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника і ПМК. Виявлення *C. difficile* на об'єктах довкілля стаціонарів створює серйозну загрозу інфікування пацієнтів. Хоча ризик інфікування при прямому контакті з бактеріовиділювачем або хворим, як правило, невеликий, проте тривалий кон-

такт може призвести до розвитку клінічно маніфестних форм інфекцій, зумовлених *C. difficile*. В літературі є численні описи внутрішньолікарняних спалахів ААД у відділеннях різного профілю [7], у тому числі геріатричних, ортопедичних, хірургічних та ін., що дозволяє говорити про антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника як про нозокоміальну інфекцію. Теоретично у відділеннях будь-якого профілю може бути зареєстрований спалах ААД, проте спостереження показують, що найбільшому ризику інфікування *C. difficile* підлягають хворі хірургічних відділень і палат інтенсивної терапії [8]. Досить чітко простежується наступна закономірність: чим інтенсивніше використовуються інвазивні методи діагностики і лікування та агресивна терапія, тим вищий ризик розвитку ААД. Як показують епідеміологічні дослідження, частка внутрішньолікарняних інфекцій, зумовлених *C. difficile*, постійно зростає, особливо в тих країнах, де налагоджена відповідна лабораторно-діагностична база [9].

Контролювати ситуацію з внутрішньолікарняним інфікуванням пацієнтів *C. difficile* досить складно. По-перше, контроль за обсіменінням спорами цих збудників об'єктів довкілля в стаціонарах не проводиться, по-друге, спори *C. difficile* резистентні до дії стандартних деззасобів.

Сам по собі факт інфікування пацієнтів *C. difficile* не є визначальним у розвитку антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника. Умовами, необхідними для розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*, у тому числі й ПМК, є:

- наявність джерела збудника;
- оральне використання антибіотиків або інших груп препаратів, здатних спричинити порушення мікробіоценозу кишечника;
- колонізація слизової оболонки товстої кишки *C. difficile* і вироблення екзотоксинів;
- індивідуальні фактори ризику: вік, попередні захворювання і госпіталізації, тривалість захворювання [9].

Критичним фактором для розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*, в тому числі і ПМК, є зниження резистентності колонізації кишечника, зокрема товстої кишки, як наслідок порушення мікробіоценозу. Особливість мікробної екології товстої кишки – це абсолютне домінування в ній анаеробних бактерій, що перебувають у співвідношенні з аеробами 1000:1 і щільністю популяції близько 10^{12} мікробних тіл на 1 г фекалій. Незважаючи на такий високий рівень популяції індигенної мікрофлори в товстій кишці, зазначений мікробіоценоз

легко порушується, особливо під дією антибіотиків або інших зовнішніх факторів, а відновлюється винятково повільно [10].

Найважливішим і наймогутнішим ко-фактором, що сприяє розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*, є використання антибіотиків. Антибіотикотерапія передуює розвитку ПМК в 60-85 % випадках. Незважаючи на те, що ААД може бути спровокована практично будь-якими антибіотиками і/або антимікробними препаратами, включаючи сульфаніламід і метронідазол, найчастіше розвиток інфекції, зумовленої *C. difficile*, трапляється на фоні прийому цефалоспоринов III покоління, кліндамицину, ампіциліну, амоксициліну з клавулановою кислотою, фторхінолонів. Макроліди і рифампіцин досить рідко виступають в ролі ко-факторів у розвитку цього ускладнення. Слід пам'ятати, що ні доза, ні кратність, ні навіть спосіб введення препарату не впливають на можливість розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*. Були випадки, коли навіть одноразове введення антибіотика призвело до розвитку антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника і ПМК.

Крім того, описані випадки розвитку інфекції, спричиненої *C. difficile*, у тому числі й ПМК, при використанні хіміотерапії, антинеопластичних препаратів, імуносупресивної терапії, препаратів золота, нестероїдних протизапальних засобів, антидіарейних препаратів, нейролептиків. Порушення мікроекології кишечника, що супроводжується колонізацією *C. difficile*, трапляється при обширних операціях на черевній порожнині, тривалому використанні назогастральних зондів і клізм, у пацієнтів реанімаційних відділень і відділень інтенсивної терапії, при нирковій недостатності і деяких інших станах.

Практика показує, що особливо часто інфекція, спричинена *C. difficile*, виявляється в хірургічних стаціонарах, особливо у хворих, які перенесли операцію на кишечнику. Ця обставина може мати тільки одне пояснення: крім того, що обширні хірургічні операції самі по собі можуть сприяти розвитку зазначеного ускладнення, такі хворі більш ніж в 90 % отримують антибіотики широкого спектру дії – як з метою лікування, так і профілактики. Та все ж приблизно у 10-11 % хірургічних хворих інфекція, зумовлена *C. difficile*, розвивається без попереднього прийому антибіотиків.

Дослідження канадських авторів [11] показали, що найсерйознішою проблемою ААД є для лікарень з числом ліжок більше 200, в яких рівень захворюваності інфекцією, зумовленою *C. difficile*,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

становить від 30,8 до 40,3 випадків на 100 тис. хворих. Згідно з іншими спостереженнями [8], ПМК розвивається в амбулаторних хворих при отриманні оральних антибіотиків з частотою 1-3 випадки на 100 тис. хворих, а серед госпіталізованих частота розвитку ПМК становить 1 на 100 (залежно від профілю стаціонару).

Таким чином, багато дослідників вважають, що *C. difficile* є провідним клінічно значущим патогеном, відповідальним за розвиток нозокоміальних діарей, на частку яких припадає від 20 до 45 % усіх внутрішньолікарняних діарей [12].

Клініка

Комітет з питань охорони здоров'я і громадської політики американського коледжу лікарів стверджує, що аж до 64 % призначень антибіотиків у лікарнях непотрібне або включає невідповідні дозування [13]. Таким чином, антибіотики часто призначаються необґрунтовано. Але не тільки це призводить до небажаних наслідків. Адекватне призначення антибіотиків при наступних станах також може призвести до побічних ефектів:

- хронічні бронхолегеневі захворювання з тривалим (більше 2 тиж.) або частим прийомом антибіотиків,
- хронічні захворювання сечостатевої системи, особливо при поєднаному використанні гормональної терапії,
- стандартна антигелікобактерна терапія,
- хірургічна (госпітальна) інфекція,
- бактерійна інфекція у дітей першого року життя.

Виникнення побічних ефектів від антибактерійної терапії пов'язано не тільки з порушенням мікробіоценозу кишечника. Механізми виникнення небажаних реакцій на антибіотики дуже різні.

Алергічні, токсичні та фармакологічні побічні ефекти власне антибіотиків. Наприклад, мотиліноподібна дія 14-членних макролідів. При їх прийомі подразнюються мотилінові рецептори товстої кишки, внаслідок чого посилюється перистальтика і частішають випорожнення (до 3-5 разів на добу). Послаблюючим ефектом володіє клавуланова кислота. Деякі антибіотики спричинюють безпосередню токсичну дію на слизову оболонку кишки (неоміцин, тетрациклін) або, виділяючись у просвіт кишки з жовчю (цефоперазон, цефтриаксон), провокують порушення всмоктувальної функції кишок (прихована індукція мальабсорбції) [14].

Надмірний мікробний ріст у результаті пригнічення облігатної інтестинальної мікробіоти. Спе-

цифічних проявів дисбіозу кишок немає. Проте, аналізуючи клінічну картину різних захворювань травного каналу, можна виокремити симптоми, поява яких спричинена дисбалансом мікрофлори:

- а) синдром кишкової диспепсії:
 - метеоризм, гурчання, здуття живота,
 - дискомфорт, відчуття тяжкості,
 - біль, відчуття розпирання,
 - нестійкі випорожнення;
- б) синдром порушення травлення:
 - стеаторея,
 - порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (D, K),
 - порушення водно-електролітного балансу;
- в) астеновегетативний синдром (зумовлений гіпо- й авітамінозом, інтоксикацією).

Віддзеркаленням дисбіозу кишок у структурі патології кишечника є нестійкі випорожнення (пронос або закрепи, чергування закрепів з проносом), здуття живота, гурчання; спастичний або тупий біль, ниючий біль у нижній половині живота, пупковій ділянці. Інтенсивність болю може знижуватися після відходження газів і дефекації. Нерідко виникають диспепсичні явища – нудота, відрижка, гіркота в роті.

У ряді випадків спостерігаються дисбіотичні порушення з домінуванням якогось мікроорганізму (гриби, стафілококи, протеї, синьогнійні палички, ешерихії) або різними асоціаціями вказаних мікроорганізмів. Стафілококовий дисбактеріоз характеризується особливою тяжкістю: виснажливим проносом, інтоксикацією, зменшенням маси тіла. Грибковий, кандидозний дисбактеріоз розвивається в основному в ослаблених хворих, призводячи до некрозів, аж до перфорації кишечника. Дисбактеріоз, спричинений синьогнійною паличкою, відрізняється хронічним перебігом, резистентністю до антибактерійної терапії, схильністю до генералізації процесу. Асоціативні форми дисбактеріозу відрізняються від мономікробних значнішою агресивністю, високою резистентністю до антибактерійної терапії, грубими структурними змінами слизових оболонок травного каналу.

Як показують спостереження, від 3 до 6 % здорових людей є носіями *C. difficile*. Здорові діти першого року життя, у тому числі й новонароджені, є носіями *C. difficile* набагато частіше – в 30-90 %. У стаціонарах частота виявлення бактеріоносіїв *C. difficile* може бути вища. При цьому у бактеріоносіїв, як правило, відсутні які-небудь клініко-ла-

бораторні вказівки на розвиток *C. difficile*-асоційованого коліту в анамнезі [15].

Типовими симптомами ПМК є сильні болі в животі, підвищення температури тіла до 40 °С, часті (10-20 разів на добу) рідкі випорожнення з домішками слизу і крові. Часто спостерігаються також ознаки тяжкого ендотоксикозу, а в крові – лейкоцитоз і збільшення ШОЕ. У товстій кишці виявляють гіперемію слизової оболонки і фібринозні плівки, що утворилися на ділянках некрозу, у вигляді блідих сірувато-жовтих бляшок розміром 0,5-2,0 см в діаметрі на ледь підвищеній основі. Гістологічно виявляються ділянки некрозу слизової оболонки товстої кишки, набряк підслизового шару, круглоклітинна інфільтрація власної пластинки і фокальні екстравазати еритроцитів [16].

Факторами ризику розвитку *C. difficile*-асоційованого коліту є:

- вік (менше 6 років або більше 65 років),
- ниркова недостатність,
- хронічні обструктивні захворювання легень,
- злоякісні новоутворення,
- захворювання органів травлення,
- пригнічення імунної системи,
- попередній дисбактеріоз кишечника,
- прийом блокаторів H₂-гістамінових рецепторів,
- ушпиталення хворих з інших стаціонарів,
- перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії.

Найчастіший розвиток *C. difficile*-інфекції пов'язаний із застосуванням таких антибіотиків, як лінкозаміни (кліндаміцин), пеніциліни широкого спектру дії (ампіцилін, амоксицилін) і цефалоспорици [17]. Якщо в 70-х роках минулого століття найбільше значення в розвитку ААД мали такі препарати, як кліндаміцин і ампіцилін, то нині на лідируючі позиції вийшли цефалоспорици, особливо III покоління.

Середній вік хворих становить 58-60 років, хоча розвиток *C. difficile*-інфекції принципово не залежить від віку пацієнтів [18]. Виняток становлять новонароджені і діти до року, в яких розвиток *C. difficile*-інфекції є нетиповим, і це незважаючи на те, що частота виявлення в кишечнику токсигенних штамів *C. difficile* у них набагато вища, ніж у дорослих. Парадокс даної ситуації пояснюється тим, що в зазначеній віковій групі в кишковому епітелії відсутні рецептори для токсинів *C. difficile*.

При ААД загальний стан хворих, як правило, не змінюється. Температура тіла залишається на початковому рівні, можуть турбувати невеликі болі

в животі, випорожнення помірно водянисті. Діарейний синдром нетривалий і зникає протягом 1-3 днів після припинення антибіотикотерапії без додаткового лікування. Встановити істинне число хворих з ААД, зумовленими *C. difficile*, досить складно, оскільки цей стан перебігає легко, без вираженого зневоднення і, як правило, закінчується спонтанним одужанням.

Клінічна картина ПМК дуже варіабельна, оскільки дане захворювання ускладнює перебіг основного патологічного процесу. Типовими для ПМК є рідкі випорожнення, біль у животі і гарячка. Ступінь цих ознак може широко варіювати. ПМК розвивається, як правило, або безпосередньо на фоні здійснюваної антибіотикотерапії, або через 7-10 днів (в окремих випадках пізніше) після припинення використання медикаментів.

У клінічній картині ПМК домінує діарейний синдром, який в окремих випадках буває єдиним проявом захворювання. Пронос, будучи найбільш постійною клінічною ознакою ПМК, в дебюті захворювання виявляється у 100 % випадків. В окремих випадках маніфестація захворювання може починатися з гарячки. Частота дефекації за добу досягає 5 і більше разів, доходючи іноді до 20-30. Випорожнення, як правило, водянисті, невеликого об'єму, але, враховуючи кратність дефекації, у хворих можуть розвиватися водно-електролітні розлади різного ступеня. Діарея стійка і може зберігатися до 8-10 тижнів. В окремих випадках розлади випорожнень можуть бути переміжними, коли діарея змінюється оформленими випорожненнями, що зберігаються протягом 1-2 днів. Часто у калі містяться домішки слизу, тоді як домішки крові не характерні. Блювання виникає досить рідко і виявляється в пізніші терміни недуги, що свідчить про її тяжкість.

Фактично одночасно з діарейним синдромом хворих турбують болі в животі різної інтенсивності, переважно спастичні, які посилюються при пальпації живота. Найчастіше біль не має чіткої локалізації і визначається за ходом кишечника.

У більшості випадків температура тіла при ПМК утримується на фебрильних цифрах, проте останніми роками почастишали випадки захворювань, при яких реєструється гектична гарячка, перевищуюча 40 °С.

Характерним для ПМК є досить виражений лейкоцитоз периферичної крові, котрий досягає 15 Г/л, а в ряді випадків виявляються навіть лейкомоїдні реакції, при яких кількість лейкоцитів може сягати 40 Г/л. Є окремі спостереження, коли

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ПМК у хворих розвивається на фоні лейкопенії. Як правило, остання реєструється у хворих, які отримували хіміотерапію з приводу злоякісних пухлин. ПМК у таких хворих перебігає винятково тяжко і часто має фульмінантний перебіг з розвитком бактеріємії. Саме фульмінантний перебіг ПМК становить найбільшу складність у плані діагностики через незвичність клінічної симптоматики, оскільки в цьому випадку розвивається комбіноване ураження товстої і тонкої кишки.

Для фульмінантного перебігу ПМК характерне швидке прогресування процесу. Діарейного синдрому, ключового для антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника, при фульмінантному перебігу ПМК може не бути. Майже у половини хворих реєструються закрепи й ознаки кишкової непрохідності. У таких пацієнтів нявні ознаки «гострого живота», гарячка вище 38,4 °С [19]. При комп'ютерній томографії черевної порожнини виявляється асцит і значне потовщення стінки товстої кишки. Незважаючи на чіткі клінічні ознаки «гострого живота», вільне повітря в черевній порожнині не визначається. Особливістю ведення таких хворих є те, що базисна медикаментозна терапія малоефективна і потрібне радикальне хірургічне втручання (субтотальна колектомія). Летальність при фульмінантному перебігу ПМК досягає 58 %.

Враховуючи тривалу й невпинну діарею, у хворих з ПМК часто виявляються тяжкі електролітні розлади (гіпокаліємія), гіповолемія, зниження плазмового рівня альбумінів, розвиток набряків аж до анасарки, гіпотензія.

ПМК може ускладнюватися розвитком токсичного мегаколону, перфорацією товстої кишки з розвитком перитоніту, інфекційно-токсичним шоком.

Рецидивний перебіг ПМК спостерігається в 20 % хворих з первинно встановленим діагнозом після проведення стандартної антибіотикотерапії. Для хворих, в яких виявлений хоча б один рецидив, ризик рецидивного перебігу ПМК зростає до 45-68 %. Механізм формування рецидивного перебігу ПМК досі до кінця не з'ясований. Вважають, що основною причиною є неповна санація кишечника від спор *C. difficile*, хоча не виключається можливість реінфікування.

Факторами ризику розвитку рецидивного перебігу ПМК є:

- наявність в анамнезі попередніх епізодів діарей, зумовлених *C. difficile*,

- захворювання, спричинені 1-м або 2-м типом штаму *C. difficile*,
- тривалі курси антибіотикотерапії в анамнезі при лікуванні інших інфекційних хвороб,
- жіноча стать,
- початок захворювання навесні.

Діагностика

Діагностика *C. difficile*-інфекції – це складна проблема. Виділення збудника хоча і є важливим, але має другорядне значення у зв'язку з повільним ростом бактерій. Найважливішим методом верифікації діагнозу ПМК є виявлення токсинів *C. difficile* у випорожненнях. Токсигенні штами *C. difficile*, що спричиняють розвиток ПМК, виробляють, як правило, обидва токсини, проте «золотим стандартом» у діагностиці ПМК може бути виявлення токсину В при тестуванні культури клітин, яке є найчутливішим методом. Пропоновані комерційні набори ІФА для виявлення токсинів А і В, на жаль, поступаються за специфічністю і чутливістю цитотоксичному тесту. Останніми роками розробляються методи ПЛР як альтернатива цитотоксичному тесту. Як показують багато досліджень, латекс-аглотинація, що використовується для діагностики *C. difficile*-інфекції, на сьогодні не може бути рекомендована як «базовий» метод діагностики, оскільки володіє досить низькою чутливістю.

Не втратили свого діагностичного значення ендоскопічні методи. Патологічні зміни локалізуються переважно в дистальному відділі товстої кишки, і для їх виявлення досить провести сигмоскопію, проте в однієї третини хворих патологічні зміни локалізуються тільки в проксимальній частині товстої кишки. У цьому випадку потрібне проведення колоноскопії. Тонка кишка також може залучатися до патологічного процесу, проте цей факт виявляється тільки на автопсії. При сигмоскопії і колоноскопії відзначають дифузну гіперемію і набряклість слизової оболонки кишечника з потовщенням стінки кишки, хоча у ній виявляється незначна запальна реакція, а в підслизовому шарі – скупчення лімфоцитів. На поверхні знаходять характерні фібринозні бляшки жовтувато-білого кольору в діаметрі від 2 мм до 2 см і більше, що вкривають виразки слизової оболонки кишечника. Ці бляшки можуть зливатися, утворюючи псевдомембранозні поля (фото 1). Псевдомембрани виявляються між прямою кишкою і лівим згином ободової кишки, але може уражатися й поперечна ободова кишка. Гістологічне дослідження показує, що бляшки складаються з



Фото 1. Ендоскопічна картина при ПМК (за Dallal M.R., 2002 [20]).

фібрину, муцину, злущених епітеліальних клітин, зруйнованих лейкоцитів і мікробної флори товстої кишки.

Лікування

Первинні лікувальні заходи при *C. difficile*-асоційованому коліті полягають у відміні, за можливості, «причинного» антибіотика і відновленні водно-електролітного балансу організму шляхом проведення оральної або парентеральної регідрації.

Слід уникати призначення препаратів, які пригнічують перистальтику кишечника (наприклад, лопераміду і дифеноксилу гідрохлориду). Ці препарати, сприяючи стазу кишкового вмісту, теоретично збільшують ризик прогресування пошкодження слизової оболонки кишечника і посилення запального процесу у зв'язку зі збільшенням часу її контакту з токсинами збудника. Більше того, розвиток стазу кишкового вмісту може посилювати розмноження *C. difficile*.

Терапія таких хворих переслідує дві основні цілі: по-перше, необхідно ліквідувати запальний процес у кишечнику і, по-друге, санувати кишечник від спор *C. difficile* [8, 9].

Незважаючи на те, що антибіотики найчастіше є причиною розвитку *C. difficile*-інфекції, саме антибактерійна терапія є невід'ємною частиною стандартної базисної терапії ПМК, проведення якої обмежує колонізацію кишечника *C. difficile* і знімає запальні зміни в ньому.

C. difficile виявляють *in vitro* різну чутливість до антибактерійних препаратів, проте найстабільніша чутливість спостерігається до ванкоміцину і метронідазолу. Обов'язковою умовою проведення етіотропної терапії у хворих з ПМК є ентераль-

не введення антибіотиків, оскільки при парентеральному їх введенні в кишечнику не створюється достатньої концентрації і санації організму не настає.

Ванкоміцин звичайно призначають у дозі 125-500 мг 4 рази на день. Через обмежену доступність ванкоміцину ширше використовується метронідазол, який призначають у дозі 250-500 мг 3-4 рази на добу. Оральний прийом метронідазолу в більшості випадків еквівалентний ванкоміцину, якому віддають перевагу в тяжких випадках ПМК. Курс лікування антибіотиками становить 10 днів. Якщо неможливий оральний прийом препаратів, їх вводять через назогастральний зонд. В окремих випадках, при тяжкому перебігу ПМК, можливе комбіноване призначення ванкоміцину (*per rectum*) і метронідазолу (внутрішньовенно), але слід пам'ятати, що внутрішньовенне введення препаратів менш ефективне.

Застосовують, крім того, бацитрацин по 25 000 МО всередину 4 рази на добу. Лікування проводять протягом 7-10 діб. Бацитрацин майже не всмоктується, у зв'язку з чим у товстій кишці можна створити вищу концентрацію препарату.

Базисна антибактерійна терапія сприяє досить швидкому зникненню клінічних проявів недуги: нормалізація температури настає, як правило, вже протягом 24-48 год, а частота і характер випорожнень відновлюється на 1-13-й день (в середньому 4,5 дня).

Були випадки, коли за неефективності антибактерійної терапії у хворих з ПМК використовували нормальний людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення в дозі 200-300 мг/кг маси тіла. Підставою для призначення цього препарату стали контрольні дослідження, які показали, що IgG містить антитіла проти токсину А і токсину В у концентрації 0,4-1,6 мг/мл.

На жаль, який би курс антибіотиків ми не використовували, жоден з них не гарантує повної санації кишечника від спор *C. difficile*, що створює загрозу для розвитку рецидивного перебігу ПМК [10].

Недавно з'явилися повідомлення про можливість лікування гострої діареї, асоційованої з антибактерійною терапією, великими дозами пробіотиків. Термін «*probiosis*» означає співтовариство двох організмів, сприяюче життєдіяльності обох партнерів. «*Probiotic*» – організм, що бере участь у симбіозі. За визначенням Р. Фуллера (1989), пробіотики – це живі мікроорганізми, які сприятливо впливають на здоров'я людини, нормалізуючи її

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кишкову мікрофлору. S.E. Persky і L.J. Brandt (2000) встановили, що нормальна людська бактерійна флора здатна усувати пронос, асоційований з *C. difficile* [21].

На сучасному фармацевтичному ринку пробіотики представлені широко: це і монокомпонентні препарати: біфідум-, лакто-, колибактерин, комбіновані пробіотики.

Однак, монокомпонентні бактерійні середники не призначаються при паралельному використанні етіотропної терапії, тому що вони не володіють резистентністю до антибактерійних препаратів [22]. Навантаження ж лікувальних штамів плазмідою антибіотикорезистентності створює реальну небезпеку перенесення її до патогенних та умовно-патогенних бактерій. Комбіновані пробіотики також не виправдовують сподівань, оскільки поєднання багатьох штамів завжди несе загрозу непередбачуваної поведінки такої суміші живих культур *in vivo*. Застосування бактерійних пробіотиків не приводить до очікуваного ефекту ще й тому, що використовувані мікроорганізми з багатьох причин не мають змоги прикріпитися до ентероцитів [23]. Адже найважливішою причиною недостатньої колонізаційної переваги мікроорганізму пробіотика є відсутність вакантного місця на стінці товстої кишки, зайнятого патогенною та умовно-патогенною флорою. Ця обставина зумовлює практично негайну втрату лікувального ефекту після припинення вживання пробіотика [24].

Однак дуже перспективним є призначення дріжджових грибів *Saccharomyces boulardii*, що входять до складу еубіотика «Ентерол-250». Позитивною стороною є можливість використання цього препарату паралельно з антибактерійною терапією. Встановлено, що *Saccharomyces boulardii*, які володіють вираженим антагонізмом до *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia* та ін., не претендують на вакантні рецептори кишечника й елімінуються природним шляхом. Та, проходячи транзитом у кишках, препарат проявляє пряму дію на ендотеліоцити, сприяючи інактивації аденілатциклази з подальшим зниженням секреції води і солей у просвіт кишки. Встановлено, що *S. boulardii* пригнічують ріст *C. difficile*, зменшують утворення і накопичення цитотоксину в кишечнику, пригнічують кишкові ефекти токсинів за рахунок протеолізу самих токсинів і створюють перешкоди для зв'язування токсинів з рецепторами [25]. Механізм

антитоксичної дії пов'язаний з продукуванням нейтралізуючого фактору, який впливає на інтестинальні клітини через рецептор, пов'язаний з G-протеїном, а також з адгезією до ентероцитів, що є причиною зниження секреції солей і води [26]. Культура *S. boulardii* підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, сахарази, мальтази) і місцевий імунітет шляхом збільшення продукції IgA та інших імуноглобулінів [27].

Ми маємо досвід лікування 18 хворих на антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника ентеролом-250. На відміну від стандартних доз (2 капсули 2 рази на добу) ми застосували вищі дози пробіотика. Відтак ентерол-250 призначали при частоті випорожнень понад 3-4 рази на добу по 2 капсули тричі на день. При частіших випорожненнях початкова доза становила 8 капсул на день протягом 2-3 діб з поступовим зниженням дози до 1 капсули 2 рази на день. Курс лікування становив 2 тиж.

Позитивна динаміка в стані хворих виявлялася вже з перших днів прийому ентеролу. Починаючи з 2-3-ї доби, зменшувалася частота випорожнень, протягом першого тижня лікування припинялися здуття і гурчання в животі. Больовий синдром утримувався довше, у зв'язку з чим додатково призначали но-шпу, белатамінал або беласпон.

Усі хворі добре переносили ентерол. Побічних і алергічних реакцій не відзначено.

До лікування у хворих на ААД при традиційному бактеріологічному дослідженні калу виявляли дисбактеріоз товстої кишки II-III ступеня, відзначали зниження кількості представників нормальної флори товстої кишки (біфідо- і лактобактерій, бактероїдів), збільшення рівня умовно-патогенних мікроорганізмів і бактерій зі зниженими ферментативними властивостями.

Патогенних мікроорганізмів не висівали. Після 2-тижневого курсу лікування ентеролом-250 у калі збільшувався вміст біфідо- і лактобактерій, клостридій не виявляли, умовно-патогенні мікроорганізми визначали в допустимих кількостях.

Слід відзначити, якщо позитивна динаміка в клінічному перебігу недуги починала з'являтися з 2-3-го дня лікування ентеролом, то дисбіотичні зміни кишечника коригувалися дещо повільніше.

Наводимо наше спостереження.

Хвора В., 50 років (медична карта стаціонарного хворого № 2/896). У вересні 2006 р. госпіталізована в інфекційне відділення з приводу позалікарняної двобічної полісегментарної абсцедуючої бронхопнев-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

монії. З першого дня перебування у стаціонарі отримувала масивні дози антибіотиків: спочатку цефтриаксон (2,0 г/добу, курс – 10 днів), гатифлоксацин (0,4 г/добу, курс 10 днів), пізніше – амоксилав (6 г/добу, курс – 10 днів), ровамідцин (4,5 млн МО/добу, курс 10 днів), ністатин (2 млн ОД).

Наприкінці першого тижня лікування з'явилися метеоризм, відчуття дискомфорту в животі, через декілька днів приєдналися тупі болі навколо пупка, пізніше – за ходом товстої кишки. Випорожнення стали напівсформованими, з частотою 3-4 рази на добу, без патологічних домішок. Аналіз калу на дисбіоз (всередині курсу лікування антибіотиками): кількість біфідобактерій – 10^7 КУО/г, кишкової палички – $3,8 \times 10^8$ КУО/г, фекального стрептокока – $2,0 \times 10^8$ КУО/г (з гемолітичними властивостями). Висновок: субкомпенсований антибіотик-асоційований дисбіоз кишечника III ступеня. Призначені бактисубтил, хілак, біфідумбактерин – без видимого клінічного ефекту.

Через 20 днів вогнища затемнення в легенях помітно регресували, абсцеси дрениувалися у просвіт бронхів. Попри це суттєвої динаміки з приводу антибіотик-асоційованої діареї не відзначено. Залишалися метеоризм, дискомфорт, гурчання в животі, кал кашкоподібний і напівсформований, 3-4 рази на добу. Призначений метронідазол (1,5 г/добу, курс – 5 днів), ентерол – по 2 капсули 3 рази на день протягом 10 днів. Вже через 2 дні від початку зазначеної терапії метеоризм зменшився, з 4-го дня лікування випорожнення нормалізувалися.

Через 1 міс.: самопочуття добре, кал оформлений. Аналіз випорожнень на дисбіоз: кількість біфідобактерій – 10^9 КУО/г, лактобактерій – 10^8 КУО/г, кишкових паличок – $3,5 \times 10^8$ КУО/г, ентеробактера – 10^9 КУО/г. Висновок: латентний дисбіоз. Серйозних підстав для продовження лікування пробіотиками не було.

Через 3 міс.: скарг немає, випорожнення оформлені. Аналіз калу на дисбіоз: кількість біфідобактерій – 10^{10} КУО/г, кишкових паличок – 10^9 КУО/г, рівень умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищував допустимого.

Найвища клінічна ефективність *S. boulardii* встановлена переважно у хворих з рецидивним перебігом ПМК.

У зв'язку з тим, що кількість мікробів, які забезпечують лікувальний ефект, на декілька порядків перевищує дози звичайних бактерійних препаратів, обговорюється питання, яким чином бактерійні препарати повинні доставлятися в товсту кишку. Це можна робити за допомогою клізм

на основі сольових розчинів, через назодуоденальний зонд або через колоноскоп [28].

Останній спосіб особливо привертає увагу, оскільки так можна не тільки встановити діагноз, але й вводити пробіотики безпосередньо в проксимальний відділ ободової кишки [21].

Нами розроблений спосіб введення порошку ентеролу-250 безпосередньо на слизову оболонку товстої кишки шляхом обпилення її за допомогою спеціального ректального розпилювача, який підключається до ректороманоскопа [29]. Наші попередні дослідження переконливо показали високу ефективність ректального введення зазначеного еубіотика, що забезпечує відновлення індигенної мікрофлори, активацію місцевого імунного захисту, а також ерадикацію патогенів з організму. Очевидно, за рахунок конкурентної дії цього пробіотика, витісняючи патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми і не заселяючи кишечник, досягалася його селективна деконтамінація, що приводило до колонізаційної переваги нормофлори [29].

Профілактика

З метою профілактики антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника і ПМК призначення антибіотиків слід здійснювати тільки за суворими показаннями, своєчасно припиняти антибактерійну терапію після досягнення клінічного ефекту і негайно відмінити препарат при появі діареї та інших симптомів ПМК.

Література

1. Steele R.W., Kearns G.L. Antimicrobial therapy for pediatric patients // *Pediatr. Clin. North America*. – 1989. – V. 36, N 5. – P. 1321-1349.
2. Anon K. Swedish antibiotic use in 1988 // *Scrip*. – 1990. – N 1479. – P. 8.
3. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrob. Chemotherapy*. – 2001. – V. 47. – P. 43-50.
4. Harvey K. Antibiotic use in Australia // *Australian Prescriber*. – 1988. – V. II, N 4. – P. 7477.
5. George R.H., Symonds J.M., Dimock F. et al. Identification *Clostridium difficile* as a cause pseudomembranous colitis // *BMJ*. – 1978. – V. 1. – P. 695.
6. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 200-232.
7. Branka J.E. Early functional effects of *Clostridium difficile* toxin A on human colonocytes // *Gastroenterology*. – 1997. – V. 112, N 6. – P. 1887-1894.
8. Stergachis A., Perara D.R., Schnell M.M. et al. Antibiotic-associated colitis // *West. J. Med*. – 1984. – V. 40. – P. 217-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- 219.
9. Bartlett J.G. Clostridium difficile: clinical consideration // Rev. Infect. Dis. – 1990. – V. 12, Suppl. 2. – P. S243-S251.
10. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль Clostridium difficile в патології человека // Журн. мікробиол. – 1996. – № 1. – С. 91-96.
11. Alfa M.J., Dul T., Beda G. Survey of incidence of Clostridium difficile infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches // J. Clin. Microbiol. – 1998. – V. 36. – P. 2076-2080.
12. Hulghes J.M., Jarvis W.R. Nosocomial gastrointestinal infection // R.P. Wenzel (ed.) Prevention and control of nosocomial infection. – The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1987. – P. 405-439.
13. Black G.J. Physician's 1990 Drug Handbook. – Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1990. – 720 p.
14. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. – 1998. – V. 27. – P. 702-710.
15. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Diagn. Dis. – 1998. – V. 16. – P. 292-307.
16. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. – 2004. – Т. 12. С. 34-39.
17. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 346. – P. 334-339.
18. Bolton R.P., Thomas D.F. Pseudomembranous colitis in children and adults // Br. J. Hosp. Med. – 1986. – V. 35. – P. 37-42.
19. Medich D.S., Lee K., Simmons R.L. et al. Laparotomy for fulminant pseudomembranous colitis // Arch. Surg. – 1992. – V. 127, N 7. – P. 847-852.
20. Dallal M.R. Fulminant Clostridium difficile: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications // Ann. Surg. – 2002. – V. 235, N 3. – P. 363-372.
21. Persky S.E., Brandt L.J. Antibiotic-associated colitis: why do patients relapse? // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – P. 3283-3285.
22. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
23. Lebenthal E., Lebenthal Y. Пробиотики: концепция лечебного применения, ожидающая своего признания // Журн. мікробиол. – 2003. – № 4. – С. 88-90.
24. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95, N 1. – P. 5-7.
25. Brandao R.L., Castro I.M., Bambilra E.A. Intracellular signal triggered by cholera toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae // Appl. Environ. Microbiol. – 1998. – V. 93, N 12. – P. 4112-4118.
26. Dias R.S., Bambilra E.A., Silva M.E., Nicoli J.R. Protective effect of Saccharomyces boulardii against the cholera toxin in rats // Braz. J. Med. Biol. Research. – 1996. – V. 28. – P. 323-325.
27. Rodrigues A.C., Nardi R.M., Bambilra E.A. Effect of Saccharomyces boulardii against experimental oral infection with Salmonella typhimurium and Shigella flexneri in conventional and gnotobiotic mice // J. Appl. Bacteriol. – 1996. – V. 81, N 3. – P. 251-256.
28. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 10. – С. 26-29.
29. Копча В.С. Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д.мед.н. – Київ, 2006. – 43 с.

ANTIBIOTICS-ASSOCIATED INTESTINAL DYSBACTERIOSIS: GENERAL CHARACTERISTICS AND POSSIBILITIES OF CONTEMPORARY CONSERVATIVE TREATMENT

V.S. Kopcha

SUMMARY. Information on history of study, contemporary views on etiology, pathogenesis, epidemiology, clinics, diagnostics, conservative treatment and prophylaxis of antibiotics-associated intestinal dysbacteriosis and its most severe clinical form – pseudomembranous colitis has been adducted in the article. The author's own experience of complex treatment of patients with antibiotics-associated dysbacteriosis including eubiotics «Enterol-250» has been reviewed.

Key words: antibiotics-associated intestinal dysbacteriosis, pseudomembranous colitis, clinics, diagnostics, treatment.