

В. С. Копча¹, Н. Г. Шпікула²

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНИЙ КОЛІТ. ЧИ Є НЕБЕЗПЕКА ДЛЯ ВАГІТНИХ?

¹Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського,

²Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина»

Псевдомембранозний коліт (ПМК) – це захворювання, спричинене *Clostridium difficile*, яке переважно уражає нижні відділи травного каналу. Основними факторами ризику є прийом антибіотиків, похилий вік і тривала госпіталізація.

Патогенез хвороби остаточно не вивчений. Найчастіше клінічна картина проявляється типовими симптомами – діареєю, болем у нижніх квадрантах живота, гарячкою. Для підтвердження діагнозу необхідні лабораторна ідентифікація токсину *C. difficile* у зразку калу та/або виявлення псевдомембран під час ендоскопії.

На сьогодні доступне консервативне лікування, однак може виникнути багато ускладнень, а в найтяжчих випадках може бути необхідним хірургічне втручання. Сучасні технології ще не в змозі допомогти усім хворим, оскільки не рідкісні рефрактерні й рецидивні форми недуги.

Особливо складною може бути інфекція *C. difficile* (CDI) у вагітних, оскільки в такому разі вона становить серйозну небезпеку для здоров'я матері й дитини.

Ключові слова: псевдомембранозний коліт, *Clostridium difficile*, антибіотики, псевдомембрани, вагітність.

Визнання у 1978 р. зв'язку між *Clostridium difficile* та псевдомембранозним колітом ставить перед медичними працівниками нові виклики. *C. difficile* інфекція зазвичай пов'язана з невибіркоvim використанням антибіотиків, тривалим прийомом протипухлинних та імуносупресивних препаратів [1]. Попри ефективність сучасної консервативної терапії ПМК, в окремих випадках може знадобитися невідкладне оперативне втручання. Однак смертність після операції висока.

Мета роботи – узагальнити останні відомості про епідеміологію, патофізіологію, фактори ризику, клінічні прояви, діагностику, лікування, профілактику й прогноз при цій інфекції, а також представити клінічний випадок псевдомембранозного коліту у вагітної.

Основною причиною ПМК є анаеробна грампозитивна бактерія *C. difficile*. Вперше випадки цієї недуги були описані у 1978 р. після застосування кліндаміцину [2]. Невдовзі було з'ясовано, що ПМК та CDI є не тільки однією з найпоширеніших лікарняних інфекційних діарей у дорослих [3], але й більшістю випадків коліту, пов'язаного з використанням антибіотиків. CDI визнана однією з головних причин діареї в медичних центрах [4].

Зараз відзначається значне зростання захворюваності на ПМК, зокрема в Північній Америці. За оцінками недавніх досліджень, щороку реєструється близько 500 тис. випадків CDI, і тільки у Сполучених Штатах щорічно помирає від 15 до 20 тис. пацієнтів [5]. Офіційних відомостей про частоту ПМК в Україні немає, однак, зважаючи на досі часто неконтрольоване використання антибіотиків у вітчизняних клініках, можна припустити, що значна частина антибіотик-асоційованої діареї спричинена саме CDI.

Найважливішими факторами ризику для ПМК є застосування антибіотиків, що порушують нормальний мікробіом, вік старше 65 років, жіноча стать, хронічні запальні захворювання кишечника, ожиріння, і тривала госпіталізація [6]. Серед них вплив антибіотиків є найбільш значущим, оскільки він стосується 96 % пацієнтів, у яких захворювання розвивається під час перебування в лікарні. Найчастіше із CDI асоціюються такі антибіотики, як кліндаміцин, цефалоспорины широкого спектра дії та фторхінолони. Однак майже всі протимікробні препарати, включаючи ванкоміцин і метронідазол, були причетні до розвитку ПМК. Важливо, що навіть одноразова доза одного з таких засобів, використана з метою передопераційної профілактики, може призвести до розвитку CDI [1–6].

Ще одним основним фактором ризику ПМК є вік, який збільшує кількість ускладнень і рецидивів у 10 разів. Ймовірно це пов'язано зі старінням імунної системи проти токсинів *C. difficile*. Повідомляється, що у цілому частота рецидивів CDI становить 15–20 % і може до-

сягати 60 % після трьох або більше інфекцій, а рівень смертності досягає 5 % [5, 7].

Ризик зараження також прямо пропорційний тривалості перебування в лікарні. Особи, які перебували на стаціонарному лікуванні терміном від одного до трьох тижнів, виявлялися сприйнятливими до бактерійної колонізації на 15–45 %. На особливо високий ризик розвитку ПМК наражаються пацієнти після хірургічного втручання або ендоскопічних шлунково-кишкових процедур [1].

Для колонізації *C. difficile* необхідна зміна нормальної мікрофлори товстої кишки, оскільки саме нормомікробіоценоз забезпечує резистентність до колонізації патогенними видами мікроорганізмів. Однак використання антибіотиків, протипухлинних та імуносупресивних препаратів, а також ендоскопічні процедури чи супутні хвороби можуть призводити до розвитку дисбіозу кишечника [2]. *C. difficile* проявляє свою патогенну дію через продукування токсинів, найбільш вірулентними з яких є токсини А (ентеротоксин) і В (цитотоксин). Механізм їх дії зводиться до інактивації суперродини Ras малих ГТФаз (G-білків, що зв'язують гуанілові нуклеотиди), які є життєво важливими для внутрішньоклітинної сигналізації та цитоскелетної регуляції епітеліальних клітин нижнього відділу травного каналу. Інактивація цих білків призводить до апоптозної загибелі колоноцитів і підвищення проникності епітелію, що зумовлює профузну діарею [7, 8].

Суттєве значення належить вірулентності штамів *C. difficile*. Так, штами BI/NAP1/027 та RT027, які спричиняють найтяжчі захворювання, відповідальні за більшість поточних спалахів і мають характерні ознаки. Передусім вони здатні виробляти в 23 рази більше токсинів А і В, ніж інші штами. Вони також відповідають за вироблення бінарного токсину, який сприяє перерозподілу мікротрубочок клітин в епітелії товстої кишки, збільшуючи адгезію *C. difficile* та їх патогенність. Нарешті, зазначені штами набули резистентності до усіх фторхінолонів, що ще більше підвищує рівень внутрішньолікарняної інфекції [3, 5, 7, 8].

Після колонізації штамом BI/NAP1/027 більшість пацієнтів стають безсимптомними, особливо в дитинстві, що пояснюється можливою відсутністю у цей період рецепторів в епітелії товстої кишки до ентеротоксинів А і В [2-8].

Гістологічно хвороба характеризується запальним ексудатом, поєднаним з виразкуванням – ознаками псевдомембрани при ендоскопічному дослідженні [1]. Найвідомішою формою CDI є саме ПМК, який характеризується жовтими бляшками, що складаються з невеликих виразок слизових оболонок.

В інфікованих пацієнтів симптоми виникають зазвичай після 4-9 діб застосування антибіотиків, однак їх

поява не виключена і раніше – ще під час антибіотикотерапії або й протягом 8 тиж після завершення лікування. Найпоширенішими симптомами є водяниста діарея, спазми, біль у животі, зневоднення, гарячка та лейкоцитоз, але також можуть бути й інші системні прояви. Однак у 20 % осіб діареї може не бути, особливо у разі розвитку фулмінантного коліту або паралітичної кишкової непрохідності [4, 8].

Клінічний спектр дуже різноманітний, починаючи від стадії безсимптомного носійства або діареї, що минає самостійно, до ПМК, пов'язаного з високим ризиком смерті. Таким чином, CDI можна класифікувати за таким спектром:

- легка діарея, коли вона виникає протягом 5 діб, з трьома або більше епізодами на добу;
- середньої тяжкості, коли діарея триває 5-10 діб;
- тяжка, коли діарея або інші симптоми проявляються більше 10 діб [2, 8].

Більшість пацієнтів переносить хворобу легкого або середнього ступеня тяжкості [8].

Кал зазвичай погано сформований, водянистий або слизистий, з характерним запахом, але рідко має сліди видимої крові. Частота випорожнень може перевищувати 10 епізодів на добу [2, 3]. Живіт роздутий, а біль у ньому зазвичай локалізується в нижніх квадрантах. Гарячка може досягати температури 40 °С. При лабораторному обстеженні притаманними для ПМК є лейкоцитоз, нерідко до 50 Г/л, гіпоальбумінемія, а також наявність лейкоцитів у калі. Колоноскопичне дослідження засвідчує наявність псевдомембран [4, 5].

Пацієнти з тяжким колітом мають підвищений ризик розвитку токсичного мегаколону та паралітичної кишкової непрохідності. У тяжких випадках також можуть розвиватися фулмінантний коліт, гострий живіт і системні симптоми. У такому разі може знадобитися хірургічне втручання [2, 4]. Для ускладненої CDI притаманна наявність більше ніж одного з таких критеріїв: шок, мегаколон, перфорація, необхідність екстреної колектомії або смерть протягом 30 діб після встановлення діагнозу. Дослідження показують, що 53 % таких хворих помирає через 30 діб після ушпиталення [1].

Нечисленні та неспецифічні симптоми недуги серйозно ускладнюють диференційну діагностику, зважаючи на неможливість виключення виразкового коліту, хронічного запального захворювання кишечника, ішемічного чи медикаментозного коліту та хвороби Крона. Відтак, для підтвердження діагнозу необхідна лабораторна ідентифікація токсину *C. difficile* у калі та/або колоноскопичне виявлення псевдомембран [2-4, 8, 9]. Золотим стандартом лабораторного дослідження є тест передусім на цитотоксин В у калі. Він має чутливість від 94 до 100 % і специфічність 99 %.

Імуноферментний аналіз (ELISA) спрямований на виявлення у калі антигенів токсинів А і В *C. difficile* протягом 2-6 год, маючи чутливість від 70 до 90 %, однак потребує повторів через 2–3 дні, аби мінімізувати помилкові негативні результати [9, 11]. Мікробіологічне дослідження у край складне через потребу вирощування культур в анаеростаті протягом 2–5 діб, а встановити токсигенність вирощених штамів наразі нереально. Однак, попри неспецифічність такого дослідження, воно доцільне, оскільки уможливує визначення антимікробної чутливості штаму. Крім цього, вже доступне виявлення генетичного матеріалу *C. difficile* методом ПЛР [2].

Неможливість отримати кал через відсутність діареї при фулмінантному коліті є серйозною перешкодою для здійснення зазначеного тесту. Оскільки ймовірність успішного результату залежить від кількості бактерій і концентрації токсину в зразку фекалій, частота несправжньонегативних результатів досягає 8–12 %.

Чудовим діагностичним методом для виключення інших причин болю в животі є абдомінальна комп'ютерна томографія. Крім того, що це неінвазивна методика, результат стає доступним лікарю набагато раніше, ніж будь-який лабораторний тест. Швидкі результати дають можливість монітувати прогресування недуги. Цей метод виявляє потовщення стінки товстої кишки понад 4 мм, її набряк, розтягнення товстої кишки та зміни навколоободового жиру [9, 11].

Ендоскопія дає можливість виключити інші причини діареї та оцінити слизову оболонку товстої кишки на підставу виявлення патогномонічних для ПМК псевдомембран, а також дозволяє отримати зразок калу для дослідження у хворих без діареї. Класичні псевдомембрани виглядають як білі або жовтуваті пластинки, не прикріплені до поверхні слизової оболонки та містять імунні клітини, слиз і злучені епітеліальні клітини. Їх відсутність не виключає коліт, оскільки чутливість тесту становить не більше 50 %. У невеликої кількості пацієнтів також може бути проксимальне захворювання, яке не виявляється при ендоскопії. Менша кількість псевдомембран можлива в осіб з імуносупресією. Інші знахідки включають еритему, набряк, легку ранимість і неспецифічний коліт з невеликими виразками [1-3, 8].

Після підтвердження діагнозу слід негайно розпочати лікування. Перша лінія терапії включає пероральний прийом 500 мг метронідазолу кожні 8 год або 250 мг кожні 6 год протягом 10 діб. У разі непереносності пероральних форм його можна вводити внутрішньовенно 500 мг через 6 год протягом 10 днів.

Беручи до уваги можливу потенційну тератогенність метронідазолу, альтернативою для вагітних і хворих, які протягом 3-5 діб не відповідають на лікування, є ванко-

міцин 125–250 мг перорально через 6 год протягом 10 днів (в Україні зареєстрована тільки ін'єкційна форма ванкомицину). У випадках пероральної непереносності окремі автори пропонують внутрішньокішкове застосування ванкомицину [1, 8].

На сьогодні у західноєвропейських країнах рекомендованими антимікробними препаратами першої лінії для лікування CDI є вже згаданий ванкомицин (перорально 125 мг 4 рази на день протягом десяти днів) і фідаксоміцин (перорально 200 мг двічі на день протягом 10 днів). Особам із рецидивними епізодами CDI в останніх рекомендаціях пропонується фідаксоміцин замість стандартного курсу ванкомицину [10]. Фідаксоміцин належить до класу макроциклічних антибактерійних засобів місцевої дії. Тип його дії бактерицидний, а механізм полягає в пригніченні бактерійної РНК-полімерази. Причому це відбувається в ділянці, відмінній від ділянки дії рифаміцинів. Спектр дії вузький – передусім стосовно *C. difficile*. Пригнічення дії РНК-полімерази клостридій відбувається при концентрації, яка в 20 разів нижча від концентрації, необхідної для пригнічення дії ферментів *E. coli*. Тож грамнегативні мікроорганізми практично нечутливі до фідаксоміцину. Це частково пояснює специфічність дії цього антибіотика. Під час спрямованих досліджень показано, що лікування фідаксоміцином не впливає на концентрацію бактероїдів та інших основних компонентів мікробіоти калу у пацієнтів з інфекціями, зумовленими *C. difficile*.

Незважаючи на те, що в поточних настановах фідаксоміцин зазначено як лікування першої лінії, було підкреслено, що відповідь на цей антибіотик недостатня у тяжких і рецидивних випадках. Пацієнтам із численними рецидивами або тяжким захворюванням із токсичним мегаколоном, що характеризується гіпотензією або шоком, рекомендоване пероральне комбіноване лікування ванкомицином і метронідазолом [7].

Дослідження показують, що ефективність метронідазолу та ванкомицину у цілому зрівняна, однак метронідазол кращий через його нижчу вартість і відсутність ризику резистентності. Рандомізоване дослідження, здійснене у 2007 р., було присвячене порівнянню ефективності метронідазолу та перорального ванкомицину у 172 пацієнтів. Встановлена подібна ефективність при легкому ступеню захворювання, але при тяжкому ванкомицин виявився значно ефективнішим [9]. Факторами, що впливають на результати, можуть бути всмоктування метронідазолу під час його проходження через кишечник, набряк стінки кишечника та відсутність діареї.

На жаль, через тиждень після припинення лікування у 10–20 % пацієнтів виникає рецидив ПМК, переважно через залишкові спори, повторне зараження новим штамом або нездатність хазяїна виробити ефективний

гуморальний імунітет до токсинів *C. difficile*. Рецидиви лікуються так само, як і початковий епізод, враховуючи такі фактори ризику як вік, порожнинну операцію, гіпоальбумінемію, постійне застосування інших антибіотиків і кількість епізодів CDI. У разі неефективності доцільно обрати пульс-терапію ванкомицином або метронідазолом у поєднанні з аніонзв'язувальними смолами, такими як холестирамін або колестипол (в Україні не зареєстрований).

Механізми розвитку резистентності невідомі. Не було виявлено також перехресної стійкості до будь-якого іншого класу антибіотиків, включаючи β -лактамі антибіотики, макроліди, метронідазол, хінолони, рифампіцин і ванкомицин.

У ключових клінічних дослідженнях частота рецидивів протягом 30 днів після закінчення лікування оцінювалась як вторинна кінцева точка. Випадки рецидивів (включаючи загострення) відзначалися значно рідше при лікуванні фідаксоміцином (14,1 % порівняно з 26,0 % при довірчому інтервалі 95 % [-16,8 %; -6,8 %]), хоча план цих досліджень не давав змоги запобігти повторному інфікуванню новим штамом [11, 12].

Останнім варіантом лікування є бацитрацин, оскільки дослідження з культурою калу та виявленням токсинів продемонстрували меншу його ефективність. Антиперистальтичні засоби протипоказані, оскільки вони призводять до накопичення токсинів у просвіті кишечника. Важливо, що, незалежно від вибору препарату, суворо рекомендується призупинити прийом інших системних антибіотиків, якщо це тільки можливо.

Через відносну частоту невдач метронідазолу досі тривають пошуки альтернативних засобів. Так, перевіряється ефективність нітазоксаніду, який вже успішно використовується для лікування кишкових паразитарних інвазій та грибкових інфекцій [7]. Також була випробувана пробіотична терапія за допомогою *Saccharomyces boulardii* (ентерол-250) і *Lactobacillus rhamnosus*, спрямована на реколонізацію ураженої мікрофлори кишечника. За результатами багатоцентрових досліджень, була доведена ефективність тільки *S. boulardii*. Ще були зроблені спроби пасивної імунотерапії з використанням внутрішньовенного імуноглобуліну проти токсинів *C. difficile*. На жаль, крім того, що це дуже дороге лікування, його ефективність поки що береться під сумнів.

Перспективним варіантом у тяжких хворих із фульмінантним колітом є трансплантація фекальної мікробіоти [13].

Хірургічне лікування показане лише для 0,4–3,5 % пацієнтів, передусім у разі розвитку «фульмінантного» *C. difficile* коліту, що супроводжується гіпотензією або шоком, кишковою непрохідністю або мегаколоном [7]. Такий коліт реєструється лише у 2–3 % пацієнтів із CDI, але є

причиною найтяжчих ускладнень, таких як кишкова непрохідність, перфорація товстої кишки та смерть [6, 12]. Операцію здійснюють шляхом тотальної або субтотальної колектомії з накладанням кінцевої ілеостоми для відведення калу. Незважаючи на зниження летальності, її рівень у післяопераційний період високий – 34–57 %. Виділяють такі три критичні чинники: часте пізнє хірургічне втручання, неправильний відбір пацієнтів через відсутність чітко визначених критеріїв і захворювання з непередбачуваним клінічним перебігом [9, 14]. Думки дослідників суперечливі, а офіційних рекомендацій немає. Попри це, загальними хірургічними показаннями є неконтрольована шлунково-кишкова кровотеча, перитоніт, кишкова непрохідність із токсичним мегаколоном, перфорація, рефрактерний перитоніт, сепсис, потреба у вазопресорних засобах, наявність шоку або дисфункції органа та коліт, стійкий до медикаментозного лікування [12].

Групи осіб, які, швидше за все, потребуватимуть хірургічного лікування, – це хворі зі злоякісними новоутвореннями, у похилому віці, з ослабленим імунітетом, нирковою недостатністю, фульмінантним колітом, тяжкими супутніми захворюваннями, а також ті, які регулярно отримують антиперистальтичні препарати [1, 7]. Задля покращення результатів хірургічного втручання було здійснено кілька досліджень клінічних факторів, які можуть прогнозувати розвиток шоку за відсутності виконання колектомії. Такими параметрами виявилися гіперлейкоцитоз і підвищений рівень лактату у крові.

Зрозуміло, що для ранньої колектомії необхідне не тільки рішення лікаря, але й згода пацієнта чи його сім'ї. Менш інвазивною альтернативною хірургічною стратегією може бути лапароскопічна ілеостома для промивання дистального відділу товстої кишки [9].

Раніше вагітні вважалися групою низького ризику ПМК через свій молодий вік і загальний стан здоров'я. Однак натеper оцінка змінилася кардинально, зважаючи на те, що такі жінки мають численні фактори ризику, включаючи госпіталізацію, прийом антибіотиків і супутні захворювання [15]. З 2008 по 2013 рр. у Франції було зареєстровано 8 випадків CDI до і 6 – після пологів. Не варто забувати і про фізіологічну імуносупресію у таких жінок. Тож розвиток ПМК може виявитися катастрофічним для здоров'я матері та дитини [16, 17]. Tekin S. та співавт. (2022) описали випадок першої маніфестації ПМК у 40-річної жінки на 25-тижневому терміні вагітності, яка перервалася передчасно. Жінці довелося виконати субтотальну колектомію через десять днів після кесаревого розтину через численні перфорації сегментів товстої кишки [12].

Наводимо наше спостереження.

Пацієнтка М. І., 28 років, вагітність перша у терміні 14 тижнів, ушпиталена в гінекологічне відділення зі скаргами на тупий біль у нижніх квадрантах живота, а також на часті епізоди водянистої діареї (до 20 випорожнень на добу), що тривали протягом останнього тижня, втрату маси тіла на 5 кг і зневоднення.

За тиждень до захворювання протягом 3 діб отримувала спіраміцин 6 000 000 МО/добу через запідозрену інфекцію сечовивідних шляхів, хоча в посіві сечі ідентифікаційного мікроорганізму не було виявлено.

Об'єктивно: загальний стан розцінено як тяжкий, що обумовлено проявами інтоксикації та зневоднення.

Хвора астеничної тілобудови. Температура тіла 37,8 °С. Шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, видимих уражень зубів немає. Мигдалики I ступеня, запальних змін, ознак деформації чи нагноєння немає.

Дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихання 20 за 1 хв, SpO₂ 98 % без респіраторної підтримки. Серцеві тони гучні, чисті. Частота серцевих скорочень 96 за 1 хв, артеріальний тиск 110/70 мм рт. ст. Живіт м'який, помірно болючий уздовж товстої кишки. Нижній край печінки пальпується на рівні реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптомів подразнення очеревини немає. Перистальтика активна. Випорожнення рідкі, червонувато-жовтого забарвлення, з домішками слизу. Діурез 1 000 мл.

Загальний аналіз крові вказував на лейкоцитоз 12,9 Г/л зі зміщенням лейкоформули вліво, підвищення ШОЕ та гематокриту (зневоднення). У динаміці хвороби ці показники наближалися до нормальних значень (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка загального аналізу крові

Дата	Показник								
	гемоглобін, г/л	еритроцити, Т/л	лейкоцити, Г/л	паличкодерні нейтрофіли, %	сегментоядерні нейтрофіли, %	лімфоцити, %	еозинофіли, %	ШОЕ, мм/год	гематокрит, л/л
13.11	118	3,49	12,9	14	62	20	4	28	0,53
27.11	112	3,23	9,1	8	60	29	3	24	0,42

При ушпиталенні біохімічний аналіз крові засвідчував суттєве підвищення рівнів гострофазових білків (фібриноген, СРБ), помірний синдром цитолізу печінки (зростання активності амінотрансфераз) і тяжку бактерійну інтоксикацію (підвищення рівня прокальцитоніну, табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка біохімічного аналізу крові

Дата	Показник					
	глюкоза, ммоль/л	фібриноген, г/л	СРБ, мг/л	АлАТ, од./л	АсАТ, од./л	прокальцитонін, нг/мл
13.11	4,66	8,8	8,9	65,2	55,7	0,68
27.11	4,92	6,1	7,8	64,0	48,5	0,43

Копрограма (13.11): кал не оформлений, колір оранжевий, запах каловий нерізкий. Реакція слабко-кисла. Слиз – помірна кількість. М'язових волокон, сполучної тканини, перетравлюваної клітковини, найпростіших, яєць глистів немає. Лабораторним методом виявлялася прихована кров у калі.

Посів калу на *Shigella* spp., *Salmonella* spp. і умовно-патогенну флору був негативним. Тест калу на токсин *Clostridium difficile* A/B (ферментативно-зв'язаний флуоресцентний аналіз) позитивний.

ПЛР на генетичний матеріал SARS-CoV-2 негативна.

Загальний аналіз сечі без особливостей.

ЕКГ (13.11.2023) – помірні зміни міокарда.

Зважаючи на анамнестичні й клінічні відомості (антибіотикотерапія за тиждень до захворювання, діарея), а також лабораторні дані (позитивний результат аналізу калу на токсини *C. difficile*) та виключення інших причин діареї, було діагностовано інфекцію *C. difficile*, псевдомембранозний коліт.

3 першого дня перебування у стаціонарі отримувала метронідазол 1,5 г/добу (по 500 мг тричі на добу), ентерол-250 (по 2 капсули 2 рази на добу), патогенетичну терапію (парентеральна регідраційна й дезінтоксикаційна терапія, реосорбілакт, аскорутин, кальцію глюконат, вітаміни групи В).

На тлі застосованого лікування спостерігали повільну позитивну динаміку. У стані значного покращення через 14 діб виписана додому.

Але у терміні 25 тижнів вагітності (22.01.2024) за відсутності очевидних причин зазначена раніше симптоматика знову рецидивувала. Тест калу на токсин *Clostridium difficile* A/B знову дав позитивний результат. Пацієнтку знову госпіталізували через зневоднення.

Оскільки діарея тривала понад три тижні, основним захворюванням вважали хронічне запалення кишечнику. Було здійснено фібросигмоїдоскопію. Під час ендоскопічної процедури повітря не вдували, щоб уникнути перфорації запаленої товстої кишки. Вміст – рідкі калові маси. Виявлено поширені дифузні виразки

та втрату слизової оболонки, що відповідає ПМК. З метою виключення неспецифічного виразкового коліту було взято рандомну біопсію слизової оболонки сигмоподібної і прямої кишки. Гістологічне дослідження також відповідало псевдомембранозному коліту та дозволило виключити неспецифічний виразковий коліт.

Розпочали внутрішньовенне введення ванкомицину по 1 г кожні 12 год та метронідазолу 0,5 г (100 мл) кожні 8 год. Продовжували лікування біоентеросептиком (ентерол-250) і регідратаційну терапію. Через 10 днів стаціонарного лікування у стані клінічної ремісії виписана додому.

У терміні вагітності 35 тижнів народила дитину масою 2 150 г. У задовільному стані виписана додому. Пацієнтка досі перебуває під спостереженням. І жінка, і її дитина здорові.

У розглянутому випадку не було факторів ризику, крім дуже короткого періоду прийому антибіотика за тиждень до розвитку недуги. В анамнезі не було діареї, пов'язаної з використанням антибіотиків. Дослідження, яке охоплювало 2 671 вагітну жінку, виявило два фактори ризику ПМК: кесарів розтин і застосування антибіотиків, особливо ампіциліну/гентаміцину/кліндаміцину [18].

Профілактика *C. difficile*-асоційованого ПМК полягає як у зменшенні впливу бактерій, передусім у лікарнях, так і в обмеженні використання антибіотиків. Гігієна рук, застосування протимікробних препаратів і дезінфекційні заходи є основою боротьби з поширенням *C. difficile*. Спори цієї бактерії стійкі до спирту. Тому руки слід мити водою з милом до і після контакту з пацієнтами. Розумною альтернативою є антисептик, що містить хлоргексидин, і використання засобів індивідуального захисту. Поєднання гігієни рук і запобіжних заходів при контакті показало зниження горизонтальної передачі *C. difficile* на 60–80 % [1, 3].

Література

1. Carvalho, A. V., de Medeiros-Júnior, A. C., Chaves, B. M. F., Xavier, C. R. S., do Rêgo, A. C. M., Araújo-Filho, I., & da Cunha Medeiros, A. (2013). Pseudomembranous Colitis – a review. *Journal Of Surgical And Clinical Research*, 4(2), 63–70.
2. Ananthakrishnan, A. N. (2010). Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 8, 17–26.
3. Bartlett, J. G., Gerding, D. N. (2008). Clinical Recognition and Diagnosis of Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis.*, 46, Suppl. 1, S12–18.
4. Guh, A. Y., Mu, Y., Winston, L. G., Johnston, H., Olson, D., Farley, M. M., ... & McDonald, L. C. (2020). Trends in US burden of Clostridioides difficile infection and outcomes. *New England Journal of Medicine*, 382(14), 1320–1330.

Крім того, особливо важлива антисептична обробка загального лікарняного обладнання, такого як термометри, прилади для вимірювання артеріального тиску, ортези тощо. Запровадження однієї подібної Програми протимікробного захисту під час нозокоміального спалаху в Квебеку (Канада) дозволило зменшити інфікування *C. difficile* на 60 % [19].

Перспективними видаються програми, спрямовані на зменшення селекції резистентних штамів. Так, кілька досліджень продемонстрували ефективність тактики, яка обмежує використання антибіотиків широкого спектра дії, особливо цефалоспоринів і кліндаміцину [20, 21].

Висновки

1. ПМК є важливою проблемою охорони здоров'я через високий рівень захворюваності та смертності.

2. Лікування хворих на *C. difficile* інфекцію пов'язане з багатьма проблемами, особливо при рефрактерному рецидиві недуги. Теперішні діагностичні тести неточні. Консервативне й хірургічне лікування при тяжких формах хвороби потребують нових терапевтичних рішень. Зокрема перспективними видаються зусилля, зосереджені на збереженні кишкової мікробіоти та оптимізації імунної відповіді проти токсинів *C. difficile*.

3. Попри те, що вагітні вважалися групою низького ризику ПМК через свій молодий вік і загальний стан здоров'я, натеper оцінка змінилася кардинально, оскільки такі жінки мають численні фактори ризику, включаючи госпіталізацію, прийом антибіотиків і супутні захворювання.

4. Задля недопущення захворюваності на ПМК необхідні удосконалення епідагляду, раціональне використання антибіотиків і широке впровадження сучасних профілактичних заходів.

5. Monaghan, T., Boswell, T., Mahida, Y. R. (2008). Recent advances in Clostridium difficile – associated disease. *Gut*, 57, 850–860.

6. Sartelli, M., Di Bella, S., McFarland, L. V., Khanna, S., Furuya-Kanamori, L., Abuzeid, N., ... & Catena, F. (2019). 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World Journal of Emergency Surgery*, 14(1), 1–29.

7. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C., Coffin, S. E., ... & Wilcox, M. H. (2018). Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical infectious diseases*, 66(7), e1–e48.

8. Williams, O. M., Spencer, R. C. (2009). The management of *Clostridium difficile* infection. *Br. Med. Bull.*, 91, 87–110.
9. Olivas, A. D., Umanskiy, K., Zuckerbraun, B., Alverdy, J. C. (2010). Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *clostridium difficile* colitis. *Surg. Infections*, 11, 299–305.
10. Sholeh, M., Krutova, M., Forouzesh, M., Mironov, S., Sadeghifard, N., Molaeipour, L., ... & Kouhsari, E. (2020). Antimicrobial resistance in *Clostridioides (Clostridium) difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9, 1–11.
11. Instructions for the medical use of the drug DIFICLIR. *mozdocs.kiev.ua*. Retrieved from <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=38188> [in Ukrainian].
12. Tekin, S., İrkören, P., Sucu, S., & Kartal, K. (2022). A Case of *Clostridioides difficile* Infection of a Pregnant Woman Treated with Colectomy. *Infect Dis Clin Microbiol*, 4(4), 293–298.
13. Johnson, S., Lavergne, V., Skinner, A. M., Gonzales-Luna, A. J., Garey, K. W., Kelly, C. P., & Wilcox, M. H. (2021). Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 73(5), e1029–e1044.
14. Vely, A., Khanna, S., Pardi, D., Lessa, F., Mu, Y., Bamberg, W., ... & Viana, C. (2020). Role of surgery in *Clostridium difficile* infection. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 33(02), 087–091.
15. de Curraize, C., Rousseau, C., Corvec, S., El-Helali, N., Fihman, V., Barbut, F., ... & Le Monnier, A. (2018). Variable spectrum of disease and risk factors of peripartum *Clostridium difficile* infection: report of 14 cases from French hospitals and literature review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37, 2293–2299.
16. Meda, M., Virgincar, N., Gentry, V., Walker, A., Macdonald, N., Hooper, M., ... & Smith, A. (2019). *Clostridium difficile* infection in pregnant and postpartum women in 2 hospitals and a review of literature. *American Journal of Infection Control*, 47(1), e7–e14.
17. Rüter-Ligeti, J., Vincent, S., Czuzoj-Shulman, N., & Abenhaim, H. A. (2017). Obstetrical *Clostridium difficile* Infection: A Retrospective Cohort Study [30D]. *Obstetrics & Gynecology*, 129(5), 49S.
18. Unger, J. A., Whimbey, E., Gravett, M. G., & Eschenbach, D. A. (2011). The emergence of *Clostridium difficile* infection among peripartum women: a case-control study of a *C. difficile* outbreak on an obstetrical service. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2011.
19. Riddle, D. J., Dubberke, R. J. (2008). *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Org. Transpl.*, 13, 592–600.
20. O'Donoghue, C., Kyne, L. (2011). Update on *Clostridium difficile* infection. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 27, 38–47.
21. Abou Chakra, C. N., Pepin, J., Valiquette, L. (2012). Prediction tools for unfavourable outcomes in *clostridium difficile* infection: A systematic review. *PlosOne*, 7, 1–8.

PSEUDOMEMBRANEOUS COLITIS. IS THERE A DANGER FOR PREGNANTS?

V. S. Kopcha¹, N. H. Shpikula²

¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,

² Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child"

SUMMARY. *Pseudomembranous colitis (PMC) is a disease caused by Clostridium difficile, which mainly affects the lower parts of the digestive tract. The main risk factors are taking antibiotics, advanced age and long hospitalization.*

The pathogenesis of the disease is not fully understood. Most often, the clinical picture is manifested by typical symptoms – diarrhea, pain in the lower quadrants of the abdomen, fever. Laboratory identification of C. difficile toxin in a stool sample and/or detection of pseudomembranes during endoscopy are required to confirm the diagnosis.

Today, conservative treatment is available, but many complications can occur, and in the most severe cases, surgical intervention may be necessary. Modern technologies are not yet able to help all patients, as refractory and recurrent forms of the disease are not rare. C. difficile infection (CDI) can be particularly challenging in pregnant women, as it poses a serious health risk to both mother and child.

Key words: *pseudomembranous colitis; Clostridium difficile; antibiotics; pseudomembranes; pregnancy.*

Відомості про авторів:

Копча Василь Степанович – д. мед. наук, професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Шпикіла Наталя Георгіївна – акушер-гінеколог КЗ TOP Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина»; e-mail: shpikula1965@gmail.com

Information about the authors:

Kopcha V. S. – MD, Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Shpikula N. H. – obstetrician-gynecologist at the Municipal Institution of the Ternopil Regional Council Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child"; e-mail: shpikula1965@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 20.02.2024 р.