

©І. В. Тимків <https://orcid.org/0000-0002-1759-4576>  
©М. В. Близнюк <https://orcid.org/0000-0002-0612-785X>  
©І. С. Тимків <https://orcid.org/0000-0001-5229-2760>  
©В. Є. Нейко <https://orcid.org/0000-0002-6033-2387>  
©Ю. В. Боцюрко <https://orcid.org/0000-0001-8600-9556>  
©О. З. Венгрович <https://orcid.org/0009-0009-9129-9709>

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

## **CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АСОЦІЙОВАНИЙ КОЛІТ ЯК НАСЛІДОК ТРИВАЛОЇ КОМБІНОВАНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)**

**РЕЗЮМЕ.** Різні форми *C. difficile*-асоційованої інфекції перестали бути рідкісними хворобами, про які лікар читав у підручнику під час навчання в університеті. Особливий зріст частоти таких випадків відмічено під час пандемії COVID-19, коли доводилось застосовувати тривалу комбіновану антибіотикотерапію.

**Мета роботи:** проаналізувати діагностичну та лікувальну тактику в клінічному випадку *C. difficile*-асоційованої інфекції.

**Матеріал і методи.** Наведено власне клінічне спостереження. В центр клінічної медицини університетської клініки ІФНМУ звернувся пацієнт, який страждав від проносу до 15–20 разів на добу з домішками крові та слизу впродовж 2 років. Дебют проносу хворий пов'язував з антибіотикотерапією (азитроміцин, цефепім, моксифлоксацин, доксициклін) під час тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Попередньо звертався амбулаторно до гастроентеролога, відмічався короткочасний позитивний ефект під час застосування месалазину ректально та *per os*.

**Результати.** Проведення фіброколоноскопії не підтвердило наявності неспецифічного виразкового коліту, який розглядався як попередній діагноз. Ендоскопічна картина відповідала інфекційному коліту, це було підтверджено і патогістологічним дослідженням. Ендоскопічних ознак псевдомембранозного коліту не було виявлено. Бакпосів на патогенну кишкову флору показав негативний результат. Верифікація *C. difficile*-інфекції відбулась лабораторним методом. На фоні розпочатого лікування (метронідазол 1500 мг на добу) досягнуто значного позитивного ефекту.

**Висновки.** При наявності типового анамнезу (зв'язок з антибіотикотерапією), клінічної картини різних клінічних форм *C. difficile*-інфекції (*C. difficile*-асоційованої діареї, *C. difficile*-асоційованого коліту, псевдомембранозного коліту) лікарям слід частіше призначати лабораторні тести на виявлення збудника. Наш клінічний випадок показав важливість дослідження токсинів А, В навіть тоді, коли при ендоскопії не було виявлено типових ознак класичного варіанту *C. difficile*-асоційованої інфекції – псевдомембранозного коліту – сіро-жовті бляшки («псевдомембрани»).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *C. difficile*-асоційована інфекція; діарея, діагностика *C. difficile*-інфекції; лікування *C. difficile*-інфекції.

**Вступ.** *Clostridium difficile* (сучасніша назва – *Clostridioides difficile*, яка, однак, ще не знайшла своє відображення в клінічних стандартах) – грам-позитивна анаеробна спороутворювальна паличка, яка може бути нормальним мешканцем товстої кишки людини і передається фекально-оральним шляхом. Використання антибіотиків призводить до зміни складу кишкової мікробіоти та патологічного росту популяції *C. difficile*. Найбільш відома загалу лікарів клінічна форма цієї клостридіальної інфекції – псевдомембранозний коліт, для якого є типовими пронос, гарячка та плівки – «псевдомембрани» на слизовій товстої кишки [1]. Існують також інші варіанти перебігу: *C. difficile*-асоційована діарея, *C. difficile*-асоційований коліт [2, 3]. Відмічається зростання майже в 3 рази кількості клінічних випадків *C. difficile*-інфекції впродовж останніх 10 років [4].

Стандартною терапією для лікування *C. difficile*-інфекції в Україні є метронідазол та ванкомицин (послідовно або в поєднанні – в залежності від важкості перебігу), а в настанових American Society of Colon and Rectal Surgeons метронідазол вже не вважається препаратом першої лінії, віддано перевагу ванкомицину, фідаксоміцину [5]. Також в актуальних клінічних протоколах вказано, що доказова база щодо ефективності застосування пробіотиків при *C. difficile*-інфекції є недостатньою [6].

**Матеріал і методи.** Наводимо власне клінічне спостереження. Хворий Р., 64 роки, поступив у Центр клінічної медицини університетської клініки ІФНМУ в лютому 2024 року зі скаргами на випорожнення до 15–20 разів на добу (іноді водянисті, часто з прожилками крові та слизу), періодичний ріжучий біль у нижній частині живота, загальну слабкість, схуднення до 5 кг, періодичне серцебит-

тя, підвищення артеріального тиску, задишку при фізичному навантаженні.

Початок захворювання пацієнт пов'язував з коронавірусною хворобою у 2022 році: двобічна пневмонія, тривалий тяжкий перебіг, хворий перебував у реанімаційному відділенні та одержував за період лікування азитроміцин, цефепім, моксифлоксацин, доксициклін. Одразу після виписки у пацієнта була диспепсія, несформовані випорожнення, хворий одержував пробіотики, ферментні препарати. Надалі за медичною допомогою пацієнт не звертався впродовж року, оскільки не був прихильним до стандартних методів лікування. У 2023 році за наполяганням родичів на фоні практично постійного проносу з епізодами наявності крові в калі пацієнт звернувся до гастроентеролога. Медична документація про цей епізод представлена не була, хворий вказував, що одержував 3 тижні салофальк ректально та в таблетках, за цей період відмітив значне покращення стану, надалі симптоми відновились. Наш пацієнт за останні чотири місяці втратив можливість працювати за фахом, оскільки був водієм приміського маршрутного автобуса. Через виражений пронос хворий навіть користувався одноразовими підгузками.

При об'єктивному обстеженні – хворий гіперстенічної тілобудови, шкіра нормальної вологості, звичайного кольору, тургор нормальний, набряки відсутні. Слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Грудна клітка при огляді, пальпації, перкусії – без патологічних змін, перкуторно – ясний легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання. Межі серцевої тупості відповідають нормі. Тони серця ритмічні, звучні. ЧСС – 90 за хвилину. АТ 130/90 мм рт. ст. При огляді виявлена грижа білої лінії живота, живіт збільшений за рахунок підшкірно-жирової клітковини, бере участь в акті дихання, при перкусії тимпанічний звук. Болючість при пальпації сигмоподібної кишки, в точках проекції підшлункової залози. Печінка – по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Болючості, деформацій опорно-рухового апарату не виявлено.

На першому етапі було проведено такі дослідження:

– Загальний аналіз крові (16.02.24).

Гемоглобін – 168 г/л, еритроцити –  $5,54 \times 10^{12}$ /л, КП – 0,9, лейкоцити –  $6,8 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 5 %, паличкоядерні нейтрофіли – 4 %, сегментоядерні нейтрофіли – 60 %, лімфоцити – 25 %, моноцити – 6 %, тромбоцити –  $185 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 4 мм/год.

– Біохімічне дослідження крові (16.02.24).

Загальний білок 66,0 г/л, загальний білірубін 17,4 ммоль/л, прямий білірубін 5,3 ммоль/л, АлАТ 23,8 Од, АсАТ 21,1 Од, сечовина 5,58 ммоль/л, креатинін 162,9 мкмоль/л, амілаза 126,7 Од/л,

ГГТ – 23,8 Од/л, холестерин загальний 6,23 ммоль/л, тригліцериди – 1,94 ммоль/л, глюкоза крові 5,76 ммоль/л, С-реактивний білок  $\geq 24$  мг/мл (норма:  $\leq 6$  мг/мл).

– Загальний аналіз сечі: варіант норми (16.02.24).

– ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 92 за хвилину. ЕКГ-ознаки синусової тахікардії, ГЛШ (16.02.24).

– Ключовим дослідженням в обстеженні ми вважали фіброколоноскопію. Відеокколоноскопія (17.02.24): ерозивно-виразковий проктит, імовірно бактеріальний (лямбліоз, шигельоз, шистосомоз-бильхаріаз), не виключено маніфестація НВК. Проведено забір матеріалу зі слизової прямої кишки для патогістологічного дослідження.

– УзД ОЧП (20.02.24): гепатоз, хронічний калькульозний холецистит, хронічний панкреатит, хронічний простатит.

– ЕФГДС (22.02.24). Еритематозно-набрякова гастродуоденопатія. Дуоденогастральний рефлюкс. Непрямі ознаки панкреатопатії.

Після проведення ФКС провідним клінічним діагнозом був неспецифічний виразковий коліт, проте не було виключено інфекційний коліт. Починаючи з 17.02 (третя доба перебування в клініці), не маючи ще результатів гістології та спираючись на попередній позитивний досвід застосування месалазину – до лікування було додано салофальк ректально 500 мг та 1000 мг в 2 прийоми *per os*. Одержував також антисекреторну, ферментну, регідратаційну терапію. На фоні цього лікування стан покращився, зменшилась частота випорожнення, але утримувалась до 4–5 разів на добу.

Для виключення бактеріального коліту було проведено бакпосів на патогенну кишкову флору – результат негативний (22.02.24). Також, враховуючи наші попередні клінічні спостереження та чіткий зв'язок початку захворювання з антибіотикотерапією, було проведено дослідження на токсини А, В *Clostridium difficile*: токсин А – не виявлено, токсин В виявлено (22.02.24). Надалі було одержано результат гістологічного дослідження (ФКС): Морфологічна картина найбільше відповідає гострому інфекційному коліту. Потребує клініко-ендоскопічного зіставлення.

Враховуючи такі результати досліджень до лікування було додано метронідазол 500 мг 3 рази на день. Вже з 2–3 доби хворий помітив значне покращення стану, кількість випорожнень зменшилася до 2 разів на добу, кал поступово ставав оформленим, у ньому зменшувалася частка слизу та домішок крові.

У хворого було діагностовано «*Clostridium difficile*-асоційований коліт у фазі загострення» та застосовано для лікування препарат першої лі-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, **погляд на проблему**, випадок з практики, короткі повідомлення

нії – метронідазол, що дало виражений позитивний клінічний ефект.

**Висновки.** 1. При наявності типового анамнезу (зв'язок з антибіотикотерапією) і клінічної картини (проносу, болю в животі, гарячки) необхідно пам'ятати про високу ймовірність *C. difficile*-інфекції та проводити лабораторні тести для верифікації збудника.

2. *C. difficile*-інфекція не завжди проявляється типовою ендоскопічною картиною псевдомембранозного коліту, інші форми перебігу підтверджуються лабораторно та потребують стандартного лікування зі застосуванням метронідазолу (при неефективності чи тяжкому перебігу – ванкомицину).

**Джерела фінансування.** Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

**Внесок кожного з авторів:**

I. В. Тимків – проведення аналізу клінічного випадку, написання статті;

М. В. Близнюк – аналіз проблеми, висновки;

I. С. Тимків – огляд літератури;

В. Є. Нейко – інтерпретація результатів бактеріологічного та ендоскопічного дослідження;

Ю. В. Боцюрко – інтерпретація результатів обстежень та лабораторних досліджень;

О. З. Венгрович – концепція роботи та дизайн, затвердження статті;

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. DUODECIM. Настанова 00173. Clostridium difficile-асоційована діарея. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3070>.

2. Oksi J., Anttila V. J., Mattila E. Treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection. *Annals of Medicine*. 2020. Vol. 52, No. 1-2. P. 12-20. DOI: 10.1080/07853890.2019.1701703.

3. Epidemiology of Clostridium difficile Colitis in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Diseases / Ricciardi R. et al. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009. Vol. 52, No. 1. P. 40–45. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819733fd.

4. Survey contributors. How to: surveillance of Clostridium difficile infections / Krutova M. et al. *Clinical*

*Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24. P. 469–475. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.008.

5. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Clostridioides difficile Infection / Poylin V. M. et al. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2021. Vol. 64, No. 6. P. 650-668. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002047.

6. Лисюк Ю. С., Когут Л. М., Романчак Д. Л., Войтович О. В. Псевдомембранозний коліт – практичні аспекти діагностики і лікування (короткий огляд літератури). *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2017. № 4. С. 96–101. DOI: 10.11603/2414-4533.2017.4.8016

REFERENCES

1. DUODECIM. Nastanova 00173. Clostridium difficile-асотсіювана діарея [Guideline 00173. Clostridium difficile-associated diarrhea]. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3070>

2. Oksi J, Anttila VJ, Mattila E. Treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection. *Ann Med*. 2020; 52(1-2):12-20. DOI: 10.1080/07853890.2019.1701703.

3. Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(1):40-45. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819733fd.

4. Krutova M, Kinross P, Barbut F, et al. Survey contributors. How to: surveillance of Clostridium difficile

infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24:469–475. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.008.

5. Poylin VM, Hawkins AT, Bhamra AR, Boutros M, Lightner AL, Khanna S, Paquette IM, Feingold DL. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Clostridioides difficile Infection. *Dis Colon Rectum*. 2021; 64(6):650-668. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002047.

6. Lysyuk YuS, Kohut LM, Romanchak DL, Voytovych OV. Pseudomembranoznyy kolit – praktychni aspekty diahnostryky i likuvannya (korotkyy ohlyad literatury) [Pseudomembranous colitis – practical aspects of diagnosis and treatment (brief literature review)]. *Hospital Surgery. Journal named by L.Ya. Kovalchuk*. 2017; (4):96-101. DOI: 10.11603/2414-4533.2017.4.8016. Ukrainian.

**I. V. Tymkiv, M. V. Blyzniuk, I. S. Tymkiv, V. Ye. Nejko, Yu. V. Botsyurko, O. Z. Vengrovych**

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

## **CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED COLITIS AS A CONSEQUENCE OF PROLONGED COMBINED ANTIBIOTIC THERAPY (CLINICAL CASE)**

**SUMMARY.** Different forms of *C. difficile*-associated infections ceased to be rare diseases, which the doctor used to read about in the textbook while studying at the university. A particular increase in the frequency of such cases was noted during the COVID-19 pandemic, when it was necessary to use long-term combined antibiotic therapy.

**The aim** – to analyze diagnostic and therapeutic tactics in the clinical case of *C. difficile*-associated infection.

**Material and Methods.** The actual clinical observation is given. A patient who suffered from diarrhea up to 15–20 times a day with admixtures of blood and mucus for 2 years turned to the center of clinical medicine of the university clinic of Ivano-Frankivsk National Medical University. The patient associated the onset of diarrhea with antibiotic therapy (azithromycin, cefepime, moxifloxacin, doxycycline) during the severe course of coronavirus disease. Previously, he was referred to an outpatient gastroenterologist, a short-term positive effect was noted during the use of mesalazine rectally and per os.

**Results.** Fibrocolonoscopy did not confirm the presence of ulcerative colitis, which was considered as a preliminary diagnosis. The endoscopic picture corresponded to infectious colitis, this was confirmed by pathohistological studies. No endoscopic signs of pseudomembranous colitis were found. Seeding for pathogenic intestinal flora showed a negative result. Verification of *C. difficile*-infection occurred by laboratory method. In response to the initiated treatment (metronidazole 1500 mg per day), a significant positive effect was achieved.

**Conclusions.** In the presence of a typical history (such as antibiotic therapy), the clinical picture of various clinical forms of *C. difficile*-infection (*C. difficile*-associated diarrhea, *C. difficile*-associated colitis, pseudomembranous colitis), doctors should prescribe laboratory tests to detect the pathogen more often. Our clinical case showed the importance of investigating toxins A, B even when endoscopy did not reveal typical signs of a classic variant of *C. difficile*-associated infection – pseudomembranous colitis – gray-yellow plaques ("pseudomembranes").

**KEY WORDS:** *C. difficile*-associated infection; diarrhea; diagnostics of *C. difficile*-infection; treatment of *C. difficile*-infections.

Отримано 20.02.2025

Електронна адреса для листування: tymkiv99@gmail.com