

УДК 616.366 - 089.87 - 072.1 - 085.33 - 06:616.34 - 008.314.4

АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНА ДІАРЕЯ У ПАЦІЄНТКИ ПІСЛЯ ПЛАНОВОЇ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Минка Н.В., Тютюнник А.Г., Кобеляцький Ю.Ю.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

УДК 616.366 - 089.87 - 072.1 - 085.33 - 06:616.34 - 008.314.4

АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНА ДІАРЕЯ У ПАЦІЄНТКИ ПІСЛЯ ПЛАНОВОЇ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Минка Н.В., Тютюнник А.Г., Кобеляцький Ю.Ю.

Метою цієї статті є наведення клінічного випадку виникнення антибіотик-асоційованої діареї (antibiotic-associated diarrhea, AAD) у пацієнтки після планової лапароскопічної холецистектомії. Антибіотикопрофілактика є невід'ємною складовою частиною ведення пацієнта в абдомінальній хірургії. Одним з ускладнень призначення антибіотиків може бути антибіотик-асоційована діарея, найбільш поширеним збудником якої виступає *Clostridium difficile* (*clostridioides difficile*-associated diarrhea, CDAD). Важкість клінічних проявів варіює від безсимптомного носійства до важких системних порушень, що закінчуються смертю пацієнта. У статті описані підходи до діагностики та лікування діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея, *Clostridium difficile*, лапароскопічна холецистектомія.

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA (AAD) IN A PATIENT AFTER SCHEDULED LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY (A CLINICAL CASE)

Myinka N.V., Tyutyunnyk A.G., Kobelyatskyi Yu.Yu.

The purpose of this article is to present a clinical case of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in a patient after scheduled laparoscopic cholecystectomy. Antibiotic prophylaxis is an integral part of patient management in abdominal surgery. One of the complications of prescribing antibiotics can be antibiotic-associated diarrhea, the most common causative agent of which is *Clostridium difficile* (clostridioides difficile-associated diarrhea, CDAD). The severity of clinical manifestations varies from asymptomatic carriage to severe systemic disorders loaded to the death of the patient. The article describes approaches to the diagnosis and treatment of diarrhea associated with *Clostridium difficile*.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, laparoscopic cholecystectomy.

Вступ. Хірургія шлунково-кишкового тракту часто є складною через несподівані післяопераційні ускладнення, такі як ілеїт, порушення всмоктування, негерметичність анастомозу, діарея, запальні реакції та небезпечні для життя інфекції [1].

Виникнення післяопераційних ускладнень є серйозним, але поки що непереборним тягарем у вісцеральній хірургії, що призводить до вищого рівня захворюваності та смертності у прооперованих пацієнтів. Крім того, виникнення післяопераційних ускладнень є значним економічним тягарем для систем охорони здоров'я [2].

Діарея, що виникає після введення антибіотиків, визначається як антибіотико-асоційована діарея [3]. Це синдром порушення кишкової флори, викликаний антибіотиками, який не можна пояснити іншими причинами діареї. Захворюваність на AAD становить приблизно 5–35% пацієнтів, які отримували антибіотики [4–8], і варіюється через відмінності в популяціях і типах антибіотиків, що використовуються. Поява симптомів варіює від кількох годин після початку антибіотикотерапії до 6–8 тижнів після припинення введення препаратів [9]. *Clostridium difficile* є найпоширенішим нозокоміальним патогеном і причиною 10–20% випадків AAD та більшості випадків антибіотико-асоційованого коліту [3; 9; 10].

Однофакторний регресійний аналіз факторів ризику, пов'язаних з AAD, показав, що вік, стать, використання інгібіторів протонної помпи, парентеральне харчування, профілактичне використання пробіотиків, гіпертонія, діабет, оцінка APACHE II під час надходження у відділення інтенсивної терапії та використання інгібіторів ферментів антибіотики були пов'язані з AAD у важкохворих пацієнтів [9]. Дотепер точно невідомо, чи пов'язані деякі або всі ці впливи з постхірургічним CDAD, хоча тривала антибіотикопрофілактика і додавання пероральних передопераційних антибіотиків асоціюються з підвищеним ризиком післяопераційного CDAD [10]. Згідно з даними досліджень, цефалоспорини, пеніцилін, лінкоміцин і азитроміцин найбільш легко індукують AAD [9].

Основними клінічними проявами AAD є діарея переважно у вигляді водянистих випорожнень, хоча в калі може бути слиз, гній або кров; підвищена кількість лейкоцитів; лихоманка; біль у животі; здуття живота; токсичний мегаколон;

поліорганна дисфункція; та інші симптоми. Важкість стану варіює від безсимптомного носійства до токсичного мегаколону і загибелі пацієнта [11]. Характерною ознакою захворювання є поява псевдомембранозних змін слизової оболонки кишківника. Виникнення AAD, безсумнівно, погіршує стан тяжкохворого пацієнта, що призводить до підвищення ризику смерті [9].

Під час обстеження пацієнта з підозрою на CDAD важливо зосередитись на виявленні шкідливих ліків, таких як антибіотики, і особливостей пацієнта з високим ризиком, таких як літній вік або наявність супутніх хронічних захворювань [11].

Лабораторні дослідження можуть бути корисними для діагностики CDAD. У цьому відношенні призначення включають загальний аналіз крові, аналіз калу, а в деяких випадках рентгенографію та ендоскопію. Тест на антиген *C. Difficile* також повинен бути позитивним [11]. Підвищені рівні NLR (neutrophil-lymphocyte ratio), MPV (mean platelet volume) і CRP (C-reactive protein) у сироватці крові можуть служити біомаркерами для прогнозування рецидивів і смертності у пацієнтів із CDAD [8].

Є багато запропонованих методів лікування CDAD, але найпоширенішими є відміна антибіотика, який спричинив захворювання, і призначення антибіотика, який вбиває бактерію [12].

Антибіотики служать стандартним лікуванням первинного CDAD. Однак рецидиви виникають приблизно у чверті випадків після лікування антибіотиками. Коли CDAD рецидує, пацієнти можуть потрапити в порочне коло антибіотикотерапії та рецидивів. Крім того, використання антибіотиків було визначено як основний фактор ризику розвитку CDAD, і повідомлення про штами зі зниженою чутливістю до ванкоміцину стають усе більш частими [13]. Тим не менш докази середньої якості свідчать про те, що ванкоміцин перевершує метронідазол, а фідаксоміцин перевершує ванкоміцин. Відмінності в ефективності між цими антибіотиками не надто великі, і перевагою метронідазолу є його значно нижча вартість порівняно з двома іншими антибіотиками. Якість доказів для тейкопланіну дуже низька [12]. Рекомендується пероральний ванкоміцин у збільшеній дозі (500 мг) 4 рази на добу в поєднанні з внутрішньовенним метронідазолом. У край важких випадках проводиться хірургічне втручання. Поточні рекомендації рекомендують два хірургічних втручання: тотальну абдомінальну колектомію (ТАС) з кінцевою ілеостомією або ілеостомию з відповідною петлею (LI), інтраопераційне промивання товстої кишки та антероградне промивання ванкоміцином [11].

До альтернативних видів лікування належать трансплантація фекальної мікробіоти (fecal microbiota transplantation, FMT) та внутрішньовенне введення імуноглобуліну (intravenous immunoglobulin, IVIG).

Опис клінічного випадку. Пацієнтка І, 1948 року народження, госпіталізована 08.05 в хірургічне відділення з метою проведення планового оперативного втручання в об'ємі: лапароскопічна холецистектомія. Діагноз до оперативного втручання: основний – камінь жовчного міхура, супутній – цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований; ІХС: дифузний кардіосклероз, ГХ II ст., СН 2А. 09.05 пацієнтка прооперована в умовах загального знеболення. 11.05, перебуваючи в хірургічному відділенні для спостереження в післяопераційному періоді, пацієнтка впала з висоти власного зросту і отримала закритий чрезвертлюжний перелом лівої стегнової кістки зі зміщенням уламків. 20.05 госпіталізована в травматологічне

відділення та прооперована в об'ємі: закрыта репозиція перелому лівої стегнової кістки під СМА. Під час оперативного втручання з метою антибіотикопрофілактики пацієнтці було призначено цефтріаксон у дозуванні 2 г внутрішньовенно. 1 добу післяопераційного періоду пацієнтка перебувала на лікуванні у ВАІТ, після чого 21.05 була переведена для подальшого спостереження та лікування до відділення травматології. На момент переведення скарги зі слів пацієнтки не мала, загальний стан оцінювався як стабільний. Після переведення введення цефтріаксону продовжувалось у дозуванні 1 г двічі на добу. З 22.05 у пацієнтки з'явилися скарги на кольки, біль у животі, часту дефекацію до 3–4 разів на добу та загальну слабкість. Вищеописані скарги наростали в динаміці, у зв'язку з чим для подальшого лікування пацієнтка переведена до ВАІТ, введення антибактеріального засобу було припинене. З 23.05 стан пацієнтки з поступовою негативною динамікою у вигляді збільшення частоти дефекацій до 12 на добу, виникненням та прогресуванням синдрому поліорганної недостатності, шкала SOFA + LIFE 4 бали (церебральна, дихальна, серцево-судинна, гастроінтестинальна недостатність). Для верифікації діагнозу пацієнтці виконано фіброколоноскопію (слизова кишківника набрякла, горбиста, запалена, з нальотом брудно-сірого кольору, ознаки дифузного коліту з псевдомембранами) та дослідження калу (панкреатична еластаза – 52,5 мкг; кальпротектин фекальний – > 2100 мкг/г). З огляду на скарги, дані анамнезу та додаткові методи дослідження було встановлено попередній діагноз: *Clostridium difficile* асоційована діарея (псевдомембранозний коліт) та взятий матеріал для бактеріологічного дослідження. Для лікування ускладнення, згідно з настановою МОЗ № 00173, пацієнтці призначений метронідазол 500 мг перорально тричі на добу та ванкоміцин 1000 мг двічі на добу парентерально (з огляду на недоступність в Україні пероральної форми ванкоміцину). Незважаючи на призначене лікування загальний стан пацієнтки продовжував прогресивно погіршуватись за рахунок наростання явищ поліорганної недостатності. 06.06 на фоні повного комплексу інтенсивної терапії у пацієнтки розвинулась зупинка кровообігу, реанімаційні заходи без ефекту, діагностовано біологічну смерть.

Обговорення

1. Антибіотик-асоційована діарея може виникати як ускладнення антибіотикопрофілактики у пацієнтів у плановій абдомінальній хірургії.
2. *Clostridium difficile* є найбільш поширеним збудником антибіотик-асоційованої діареї.
3. Виникнення діареї після планових оперативних втручань значно обтяжує протікання післяопераційного періоду і може призводити до загибелі пацієнта.
4. Лікування полягає у відміні антибіотика, що призвів до виникнення діареї, і призначенні ванкоміцину.
5. Альтернативні способи лікування потребують подальших досліджень для визначення ефективності та безпеки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nseir W., Khamisy-Farah R., Amara A., Farah R. The Prognostic Value of Inflammatory Markers in *Clostridium difficile*-associated Diarrhea. *Isr Med Assoc J.* 2019 Oct;21(10):658–661. PMID: 31599506.
2. Lederer A.K., Chikhladze S., Kohnert E., Huber R., Müller A. Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery – A Narrative

Review. *Diagnostics* (Basel). 2021;11(11):2099. Published 2021 Nov 13. doi: 10.3390/diagnostics11112099.

3. Takedani Y, Nakamura T, Fukiwake N, Imada T, Mashino J, Morimoto T. Clinical characteristics and factors related to antibiotic-associated diarrhea in elderly patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):317. Published 2021 May 17. doi: 10.1186/s12877-021-02267-x.
4. Southern W.N., Rahmani R, Aroniadis O., et al. Postoperative Clostridium difficile-associated diarrhea. *Surgery*. 2010;148(1):24–30. doi: 10.1016/j.surg.2009.11.021.
5. Huang H., Wu S., Wang M., et al. Molecular and clinical characteristics of Clostridium difficile infection in a university hospital in Shanghai, China. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1606–8. [PubMed] [Google Scholar].
6. Shi Y, Cui H., Wang F., et al. Role of gut microbiota in postoperative complications and prognosis of gastrointestinal surgery: A narrative review. *Medicine* (Baltimore). 2022;101(29):e29826. Published 2022 Jul 22. doi: 10.1097/MD.00000000000029826.
7. Litao G., Jingjing S., Yu L., Lei Z., Xiaona H., Zhijing Z. Risk Factors for Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:5000–5007. Published 2018 Jul 18. doi: 10.12659/MSM.911308.
8. Tian C.F., Su B.Y., Li Y.J., et al. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29:1805–10. [PubMed] [Google Scholar].
9. Viswanathan V., Magliozzi M., Vedanta G. Clostridium difficile infection: An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions. *Gut Microbes*. 2010;1:234–42. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
10. Walbrown M.A., Aspinall S.L., Bayliss N.K., et al. Evaluation of Clostridium difficile-associated diarrhea with a drug formulary change in preferred fluoroquinolones. *J Manag Care Pharm*. 2008;14:34–40. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Ke S., Villafuerte Gálvez J.A., Sun Z., et al. Rational Design of Live Biotherapeutic Products for the Prevention of Clostridioides difficile Infection. Preprint. *bioRxiv*. 2024;2024.04.30.591969. Published 2024 May 2. doi: 10.1101/2024.04.30.591969.
12. Sinnathamby E.S., Mason J.W., Flanagan C.J., et al. Clostridioides difficile Infection: A Clinical Review of Pathogenesis, Clinical Considerations, and Treatment Strategies. *Cureus*. 2023;15(12):e51167. Published 2023 Dec 27. doi: 10.7759/cureus.51167.
13. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 3;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5. PMID: 28257555; PMCID: PMC6464548.

REFERENCES

1. Nseir, W., Khamisy-Farah, R., Amara, A., & Farah, R. (2019). The Prognostic Value of Inflammatory Markers in Clostridium difficile-associated Diarrhea. *Isr Med Assoc J*. Oct. 21(10):658–661. PMID: 31599506.
2. Lederer, A.K., Chikhladze, S., Kohnert, E., Huber, R., Müller, A. (2021). Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery-A Narrative Review. *Diagnostics* (Basel). 11(11):2099. Published 2021 Nov 13. doi: 10.3390/diagnostics11112099.
3. Takedani, Y., Nakamura, T., Fukiwake, N., Imada, T., Mashino, J., Morimoto, T. (2021). Clinical characteristics and factors related to antibiotic-associated diarrhea in elderly patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 21(1):317. Published 2021 May 17. doi: 10.1186/s12877-021-02267-x.
4. Southern, W.N., Rahmani, R., Aroniadis, O, et al. (2010). Postoperative Clostridium difficile-associated diarrhea. *Surgery*. 148(1):24–30. doi: 10.1016/j.surg.2009.11.021.

5. Huang, H., Wu, S., Wang, M., et al. (2008). Molecular and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in a university hospital in Shanghai, China. *Clin Infect Dis.* 47:1606–8. [PubMed] [Google Scholar].
6. Shi, Y., Cui, H., Wang, F., et al. (2022). Role of gut microbiota in postoperative complications and prognosis of gastrointestinal surgery: A narrative review. *Medicine* (Baltimore). 101(29):e29826. Published 2022 Jul 22. doi: 10.1097/MD.00000000000029826.
7. Litao, G., Jingjing, S., Yu, L., Lei, Z., Xiaona, H., Zhijing, Z. (2018). Risk Factors for Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit.* 24:5000–5007. Published 2018 Jul 18. doi:10.12659/MSM.911308.
8. Tian, C.F., Su, B.Y., Li, Y.J., et al. (2016). Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci.* 29:1805–10. [PubMed] [Google Scholar].
9. Viswanathan, V., Magliozzi, M., Vedanta, G. (2010). *Clostridium difficile* infection: An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions. *Gut Microbes.* 1:234–42. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
10. Walbrown, M.A., Aspinall, S.L., Bayliss, N.K., et al. (2008). Evaluation of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with a drug formulary change in preferred fluoroquinolones. *J Manag Care Pharm.* 14:34–40. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Ke, S., Villafuerte, Gálvez, J.A., Sun, Z., et al. (2024). Rational Design of Live Biotherapeutic Products for the Prevention of *Clostridioides difficile* Infection. Preprint. *bioRxiv.* 2024;2024.04.30.591969. Published May 2. doi: 10.1101/2024.04.30.591969.
12. Sinnathamby, E.S., Mason, J.W., Flanagan, C.J., et al. (2023). *Clostridioides difficile* Infection: A Clinical Review of Pathogenesis, Clinical Considerations, and Treatment Strategies. *Cureus.* 15(12):e51167. Published 2023 Dec 27. doi: 10.7759/cureus.51167.
13. Nelson, R.L., Suda, K.J., Evans, C.T. (2017). Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* Mar 3;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5. PMID: 28257555; PMCID: PMC6464548.

Рецензія – О.О. Тарабрін, 5.09.2024