

A microscopic view of various bacteria, including rod-shaped and spherical forms, set against a blue background. The bacteria are rendered in shades of blue and white, with some appearing in sharp focus while others are blurred in the background.

Антибіотикоасоційована діарея

Підготувала
студентка 7 групи
V курсу
Павлюк Наталія

Антибіотикоасоційована діарея (ААД) –
поява не менше трьох епізодів неоформленого
випорожнення протягом двох або більше
поспідовних днів на тлі антибіотикотерапії



Частота реєстрації випадків ААД

Назва антибіотика

Лінкоміцин, кліндаміцин

Амоксицилін + клавуланова кислота

Цефіксим

Ампіцилін

Цефтріаксон, цефоперазон

Макроліди (еритроміцин, кларитроміцин) +
тетрацикліни

Фторхінолони

Триметоприм

Реєстрація випадків, %

20–30

10–25

15–20

5–10

2–5

2–5

1–2

<1



Чинники ризику

- вік понад 65 років,
- імуносупресивний стан,
- тривала госпіталізація,
- перебування у відділенні інтенсивної терапії,
- прийом інгібіторів протонної помпи, нестероїдних протизапальних, антиаритмічних та холінергічних препаратів,
- зондове та парентеральне харчування.

Класифікація

□ Ідіопатична
антибіотикоасоційована
діарея

□ Діарея, зумовлена
Clostridium difficile

Патогенез ідіопатичної ААД

- гіперкінетична діарея — розвивається при застосуванні антибіотиків, що містять клавуланову кислоту (сприяє посиленню перистальтики), а також макролідів (подразнюють мотилінові рецептори, які, у свою чергу, призводять до скорочення антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки);
- гіперосмолярна діарея — розвивається внаслідок неповного всмоктування цефалоспоринів, що спричиняє розвиток синдрому мальабсорбції;
- токсична діарея — виникає у відповідь на пряму токсичну дію тетрацикліну на слизову оболонку ШКТ;
- секреторна діарея — розвивається внаслідок посилення секреції в товстому кишечнику та порушення декон'югації жовчних кислот за рахунок підвищеного виділення хлоридів та води;
- дисбіотичні процеси, які виникають унаслідок застосування антибіотиків, що призводить до зміни кількісного та якісного складу нормальної кишкової мікрофлори.



Можливі етіологічні чинники

Clostridium perfringens тип А, бактерії роду *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, протей, ентерокок, а також гриби роду *Candida*.

Клініка ідіопатичної ААД

- Симптоми з'являються на тлі застосування антибіотиків або протягом 4–6 тижнів після його припинення. В анамнезі таких хворих є вказівки на розвиток діареї при прийомі антибактеріальних препаратів.
- Виникає водяниста діарея до 5–7 разів на добу, що супроводжується помірним болем у животі.
- Загальний стан пацієнтів не порушений.
- Під час колоноскопії відсутні ознаки коліту.
- Результати тестів на наявність токсину *Clostridium difficile* у фекаліях негативні.





Лікування

- Негайна відміна антибіотика або зниження його дози за необхідності продовження терапії.
- Пробіотики (лінекс, ентерол, лацидофіл, лактовіт-форте).
- Антидіарейні засоби (лоперамід, діосмектит, алюмінійвмісні антациди).

У разі відміни антибактеріального препарату регресія клінічних проявів відбувається вже протягом першої доби.



Діарея, зумовлена *Clostridium difficile*

Виникає у 10–30 % усіх випадків ААД.

Характеризується розвитком антибіотикоасоційованого коліту – запального захворювання товстої кишки, – який клінічно варіює від короткочасної діареї до тяжких форм з утворенням фібринозних бляшок на слизовій оболонці кишки.

Для розвитку діареї, зумовленої *Clostridium difficile*, необхідне поєднання 2-х умов

- зміна складу нормальної мікрофлори кишечника,
- інфікування патогеном з ендогенного джерела.

- *Clostridium difficile* колонізує товсту кишку 5 % здорових осіб, проте може викликати внутрішньолікарняну інфекцію – у пацієнтів, що знаходяться в стаціонарі, вона виявляється в 20 % випадків і має безсимптомний перебіг.
- Механізм передачі збудника – фекально-оральний. Наприкінці 4-тижневого перебування в стаціонарі 50 % хворих інфікується *Clostridium difficile*.
- Спори цього патогена досить поширені в шпитальному середовищі (приміщення, обладнання, носійство у персонала і пацієнтів) і можуть зберігатися до 40 днів після виписки хворого.

Clostridium difficile

- Збудником хвороби є грампозитивна анаеробна бактерія, яка утворює спори і за сприятливих умов здатна синтезувати цілий ряд факторів вірулентності - гідролітичних ензимів, однак найважливішу роль у розвитку патологічного процесу відіграють екзотоксини типу А (TCDA) і В (TCDB).
- У 2001 р. відкрито новий епідемічний штам збудника NAP1/027. Вважається, що цей штам володіє великим епідемічним потенціалом і набув розповсюдження після широкого використання фторхінолонів у клінічній практиці.

Clostridium difficile

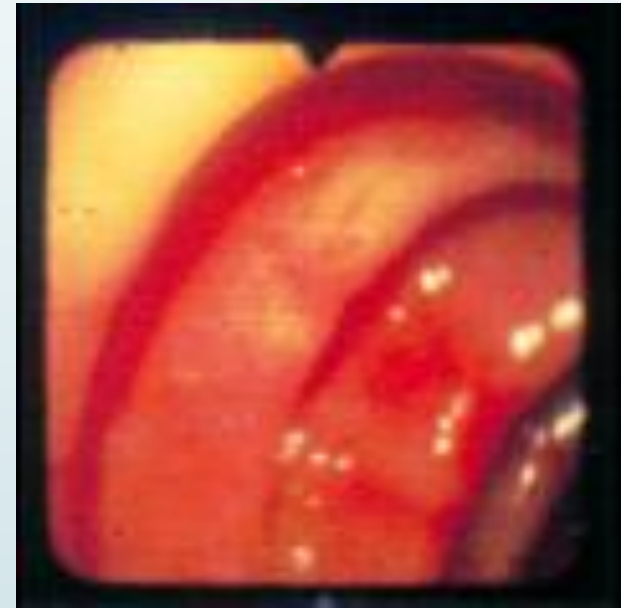
- Токсин А порушує зв'язок клітин слизової оболонки товстого кишечника з основною мембраною та ушкоджує ворсинчастий епітелій. Токсин В спричинює апоптоз, причому його цитотоксичний ефект у 1000 разів більш виражений, ніж у токсину А.
- Обидва токсини стимулюють макрофаги й моноцити, що за посередництва інтерлейкіну-8 зумовлює нейтрофільну інфільтрацію тканин. Прозапальна й дезагрегуюча дія токсинів А і В призводить до значного підвищення проникності слизової оболонки кишечника.

Клініка ААД, зумовленої *Clostridium difficile*

□ легкий перебіг

водяниста діарея до 10 разів на добу із переймоподібним болем у животі, що супроводжується підвищенням температури тіла до 38°C, помірно вираженою дегідратацією і лейкоцитозом;

під час ректороманоскопії - помірний набряк і гіперемія слизової оболонки прямої кишки, проте слизова оболонка товстого кишечника не змінена.



Набряк і обмежена гіперемія при легкому перебігу ААД.

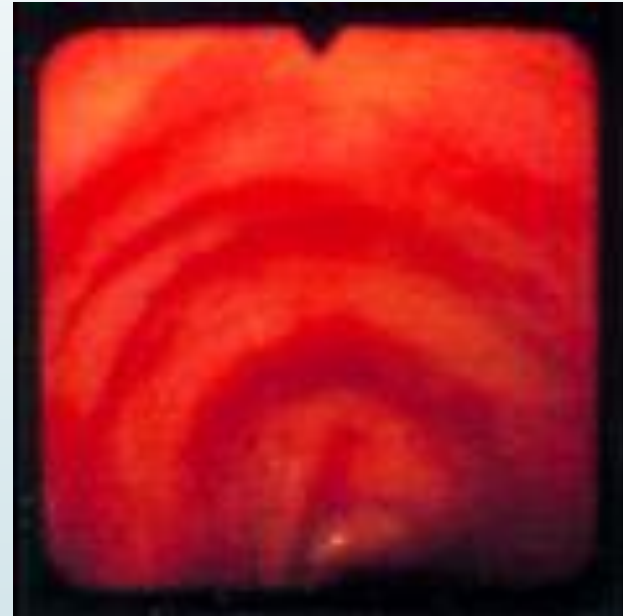
Півмісяцеві складки збережені.

Клініка ААД, зумовленої *Clostridium difficile*

□ середньоважкий перебіг

частота дефекації досягає 15–20 разів на добу, випорожнення з домішками крові, слизу, гною;

під час ендоскопії виявляється еритематозний коліт.



Дифузна гіперемія слизової оболонки при ААД середньої важкості

Псевдомембранозний коліт

На тлі дисбалансу мікробної флори кишки відбувається колонізація товстої кишки токсигенними штамами *C. difficile*, інтенсивне розмноження збудника із виробленням токсинів. Екзотоксини типів А та В здійснюють прямий цитотоксичний ефект на ентероцити товстої кишки, що призводить до змін цитоскелета, розходження з'єднань між клітинами, порушення бар'єрної функції та апоптозу.

Підвищується продукція фактора некрозу пухлин а і прозапального інтерлейкіну ІЛ-1 β , збільшується проникність стінок судин, що зумовлює міграцію нейтрофілів і моноцитів. Це призводить до некрозу епітеліоцитів, проникнення через слизову оболонку на поверхню фібриногену і перетворення його у фібрин з формуванням фібринозного запалення.

Спори і вегетативні клітини
C. difficile проковтуються

- Спори
- Вегетативні клітини

У шлунку вегетативні клітини *C. difficile*
гинуть, але спори можуть виживати
у кислому середовищі

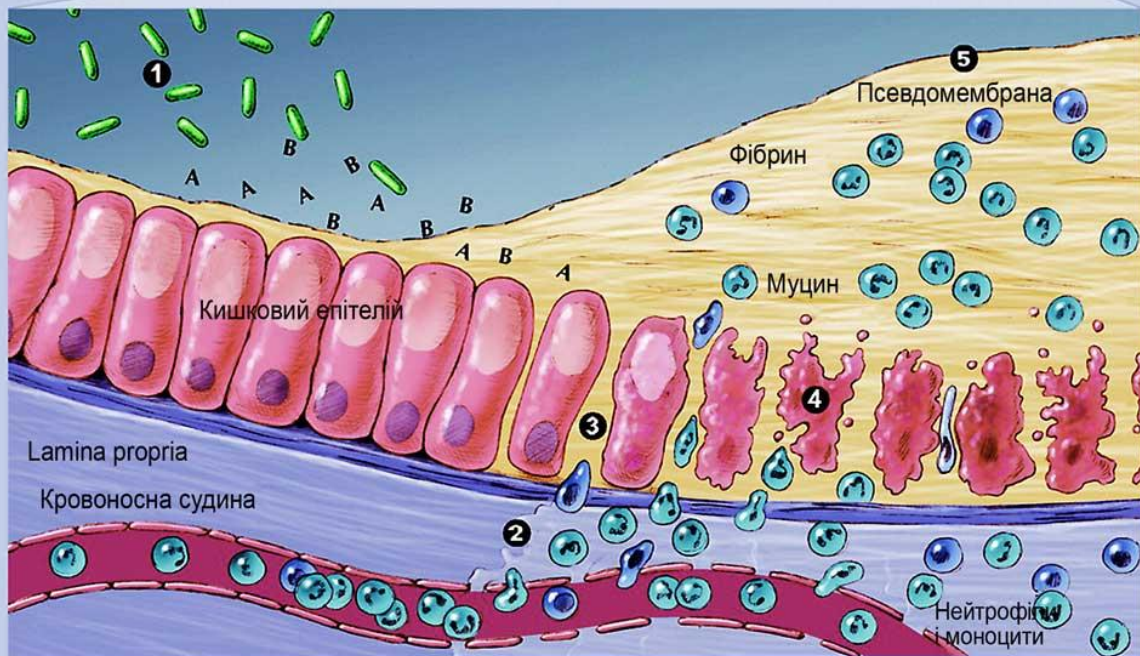


У тонкій кишці
під впливом жовчних кислот
спори *C. difficile* проростають



C. difficile
розмножується
у товстій кишці

Відбувається адгезія
до епітелію кишки



У 3 % хворих із ААД спостерігається фульмінантний перебіг псевдомембранозного коліту. Перебіг цієї форми коліту нагадує холеру, характеризується дуже різким розвитком зневоднення протягом кількох годин, високим ризиком розвитку важких життєво небезпечних ускладнень, таких як перфорація, мегаколон.

У разі відсутності лікування летальність при псевдомембранозному коліті досягає 15–30 %.

Ускладнення ПМК

- дегідратація,
- артеріальна гіпотонія,
- токсичний мегаколон,
- перфорація стінки товстої кишки з розвитком перитоніту,
- інфекційно-токсичний шок,
- сепсис.

Діагностика ПМК

- лейкоцитоз, помірно виражена анемія, електролітні порушення, зниження концентрації сироваткового заліза, гіпоальбумінемія
- підвищення кількості лейкоцитів та еритроцитів у фекаліях
- імуноферментний аналіз - виявлення токсинів А та В у фільтратах калу
- імуноферментний аналіз та тест латекс-аглютинації для визначення глутаматдегідрогенази клостридій
- отримання культури *C. difficile* із фекалій пацієнта (проте цей метод не дає можливості ідентифікувати токсигенні штами *C.difficile*)

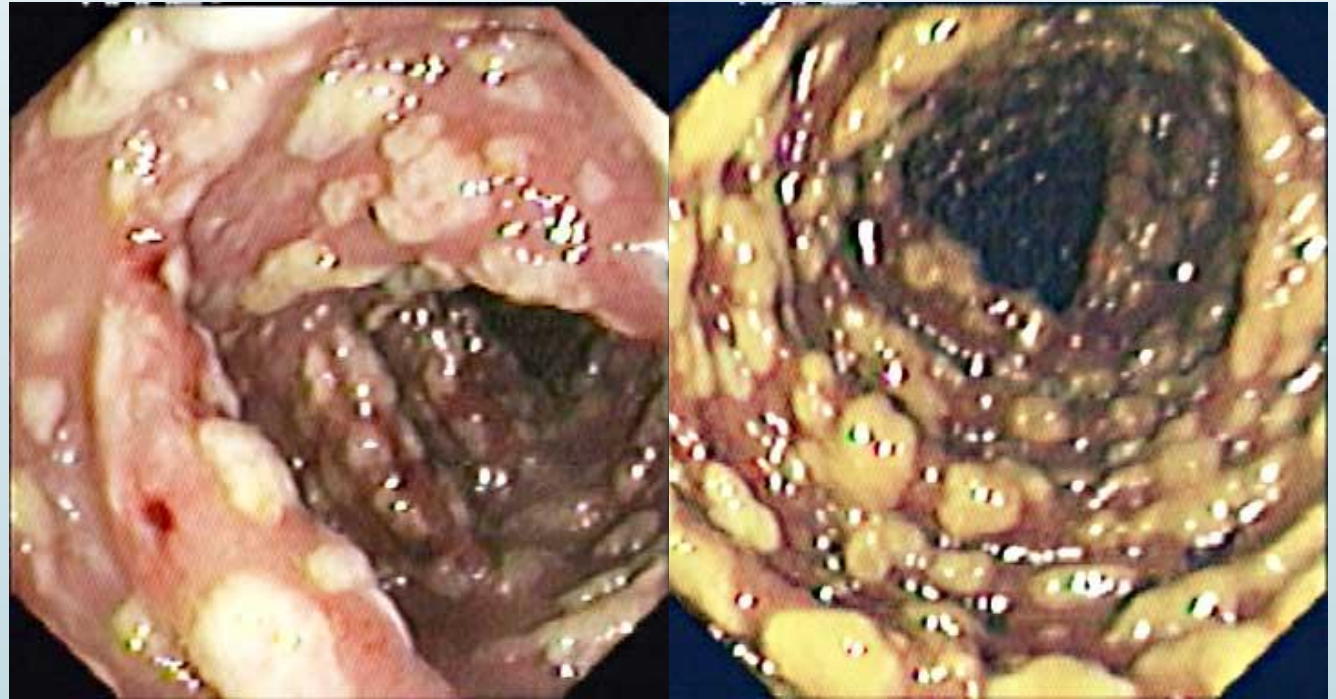
Діагностика ПМК

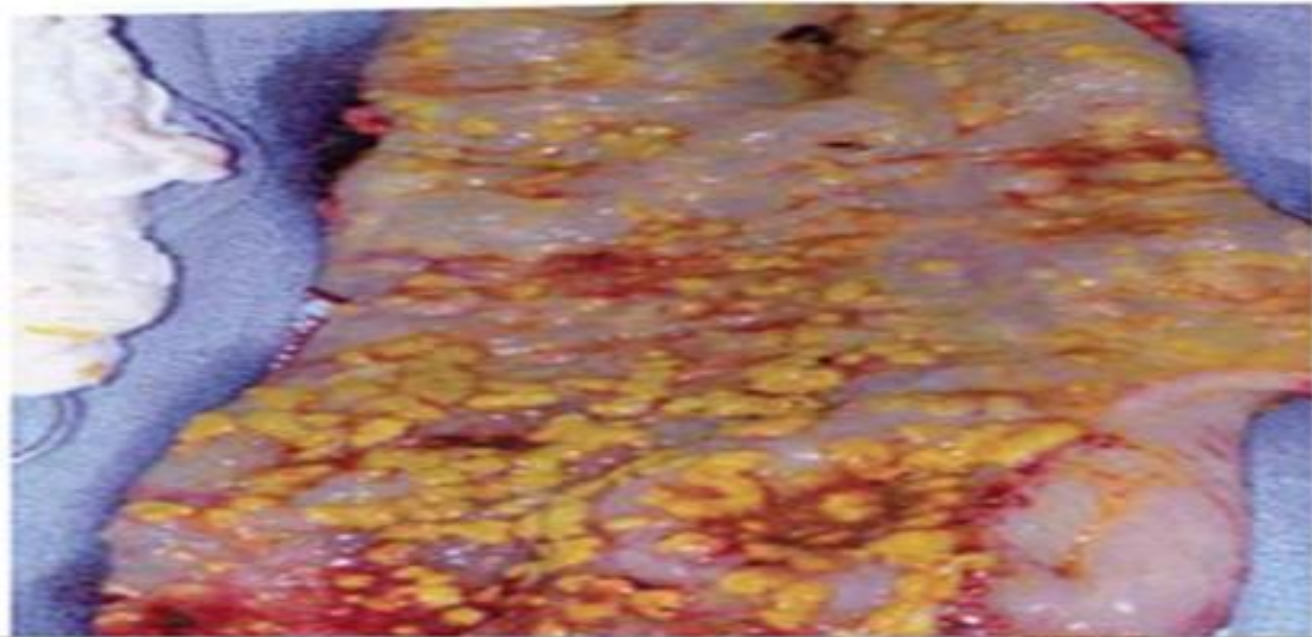
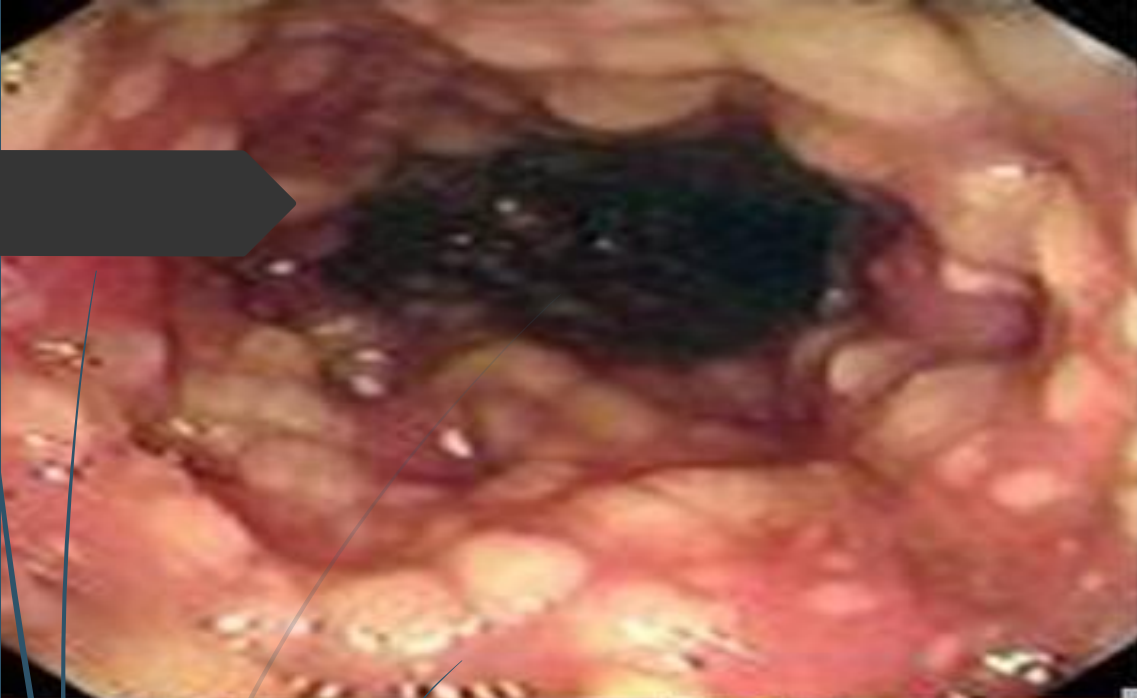
- Рентгенограма живота у хворого з псевдомембранозним колітом. Відзначається вузлувате потовщення міжгаустральних складок, особливо виражене у поперечній ободовій кишці.

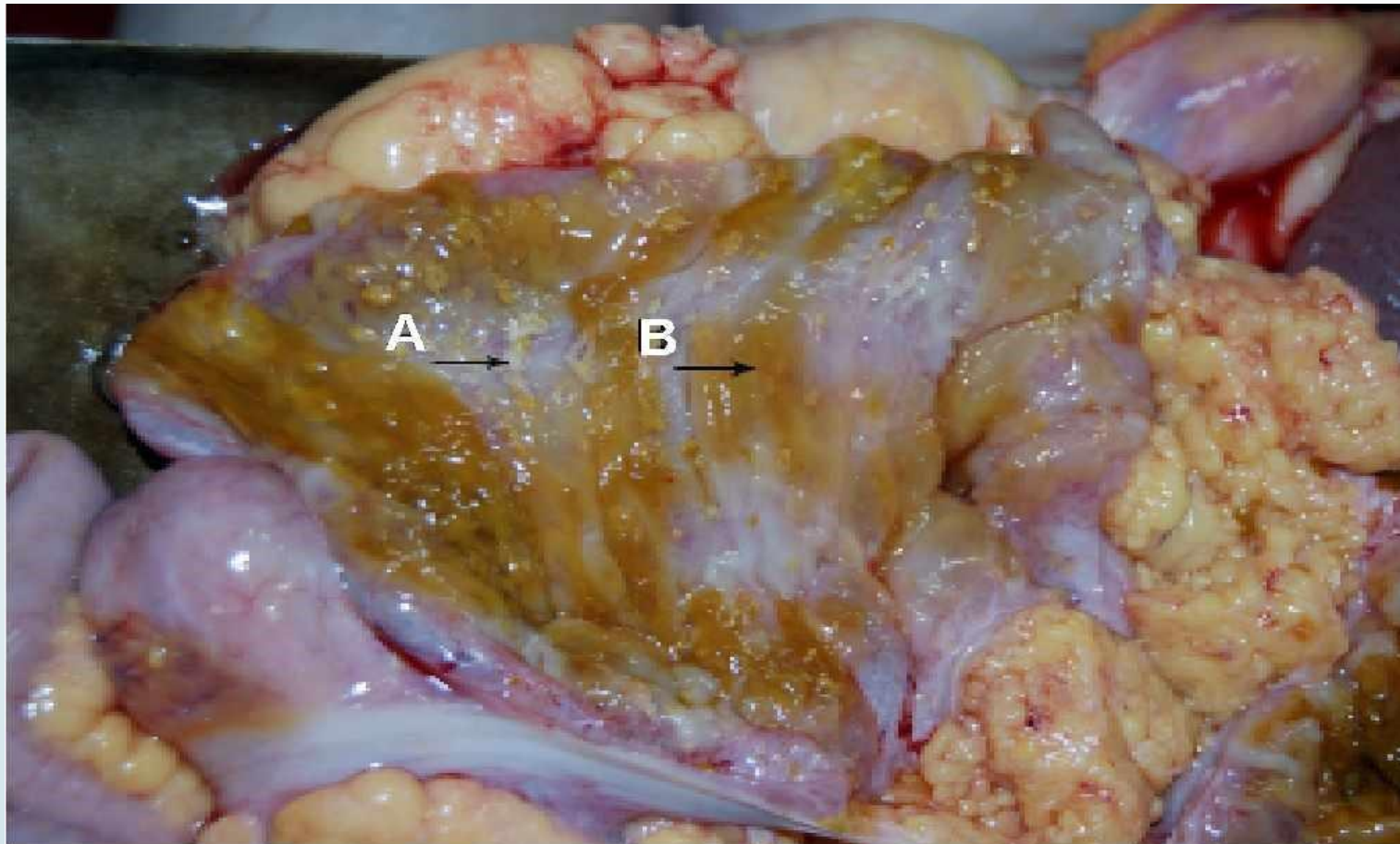


Діагностика ПМК

Колоноскопія - спостерігаються характерні зміни, завдяки яким захворювання отримало свою назву: на слизовій оболонці товстої кишки виявляють щільно зв'язані з підлеглими тканинами фібринозні нашарування діаметром 2–10 мм, які зрідка зливаються в шари. Як правило, такі зміни спостерігаються в дистальних відділах товстої кишки, хоча відомі випадки ізольованого ураження правих відділів ободової кишки.







Патологоанатомічний препарат товстої кишки хворої на ПМК (фульмінантний перебіг)

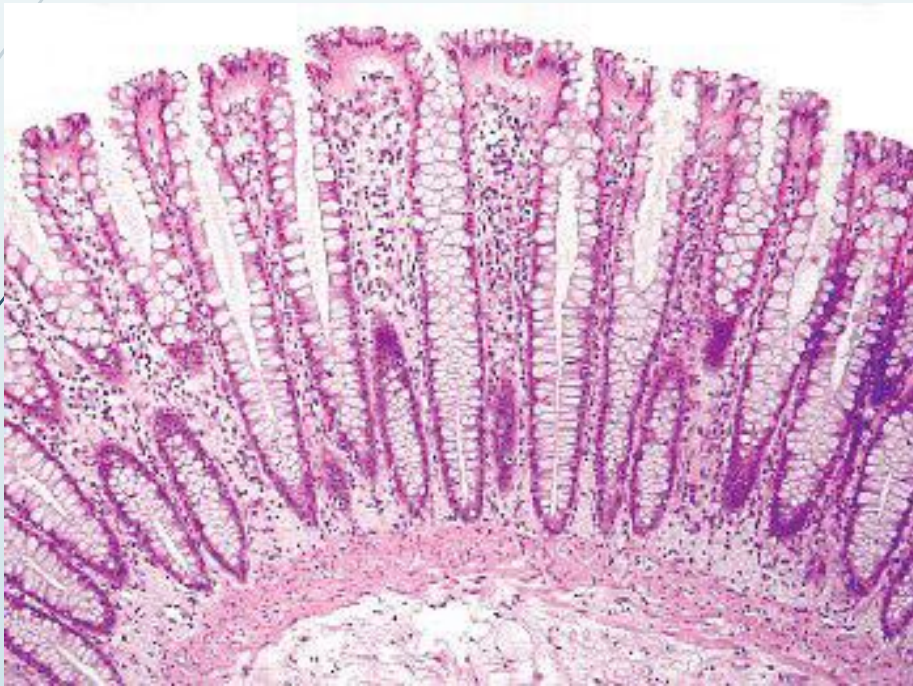
А. острівці консолідованої фібринозної плівки

В. драглеподібний наліт

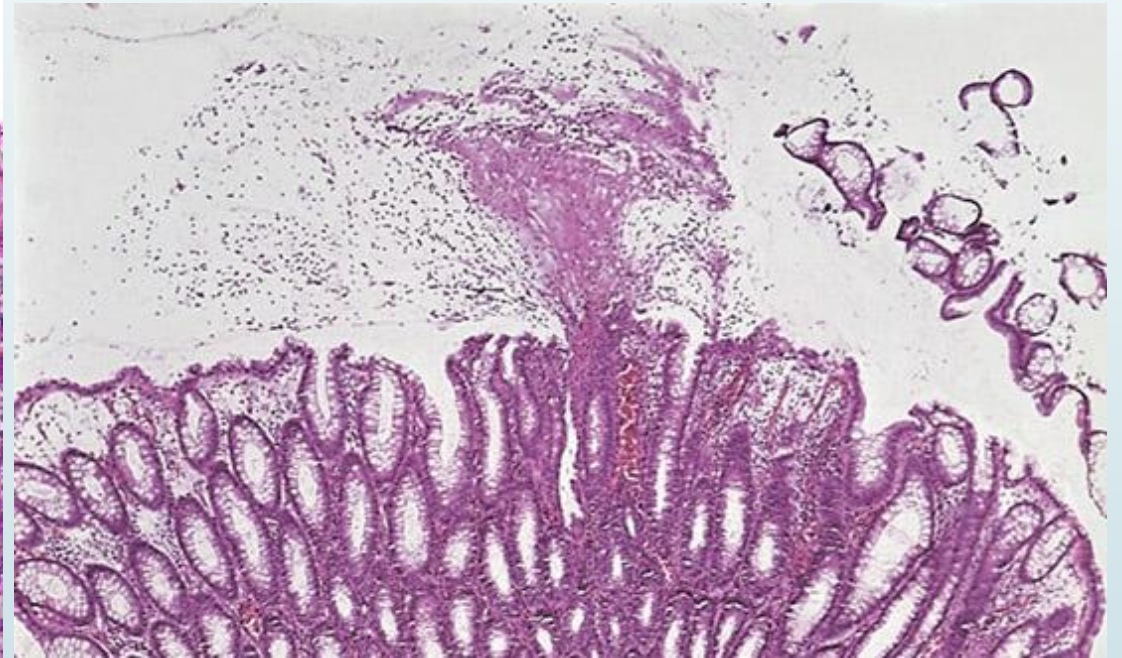
Діагностика ПМК

- морфологічне дослідження біоптатів товстої кишки - ділянки некрозу епітелію, бляшки, представлені фібрином, інфільтрованими поліморфно-ядерними лейкоцитами, при цьому збережені нижні відділи крипт.

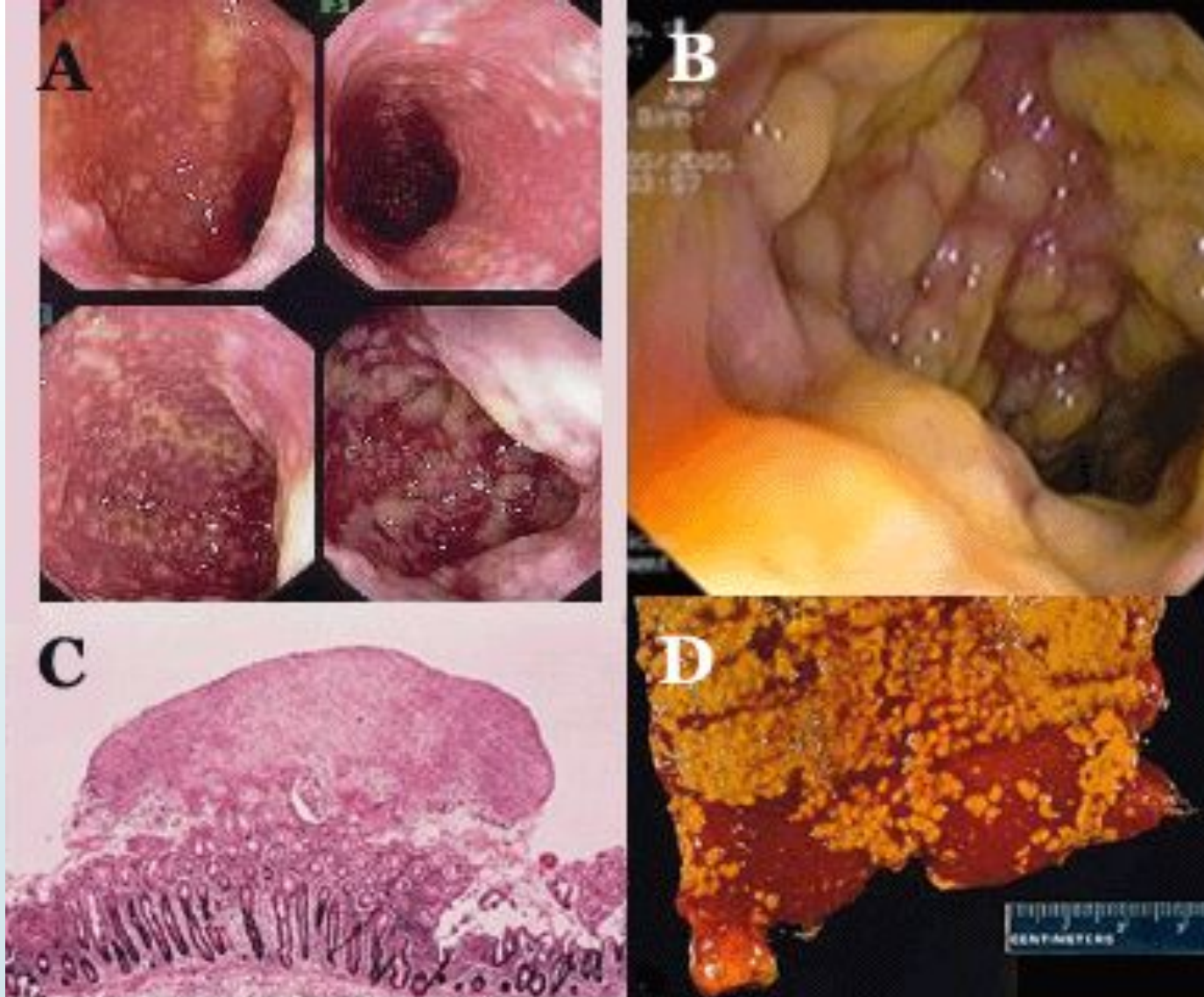
Гістологічне дослідження біоптату



Нормальна слизова оболонка товстої кишки



Ексудація, процес утворення фібринових плівок



Псевдомембранозный колит:
А. Эндоскопическая картина
В. Эндоскопическая картина С. Морфология
D. Макропрепарат

Лікування ПМК

- **Первинний епізод**
 - Важкість від легкої до середньої
 - Метронідазол 500 мг орально 3 рази на добу упродовж 10–14 днів
 - Важка інфекція, відсутність ефекту або протипоказання для метронідазолу
 - Ванкоміцин 125 мг орально 4 рази на добу упродовж 10–14 днів

При неефективності дозу ванкоміцину збільшують до 250 мг 4 рази на добу, а при потребі (якщо колектомія не показана — до 500 мг 4 рази на добу)

Лікування ПМК

- ❑ Пацієнтам, в яких не вдається досягти успіху при фульмінантному захворюванні, при перфорації або токсичному мегаколоні показане оперативне лікування.
- ❑ Незважаючи на високий операційний ризик, зумовлений, зокрема, фоновою патологією, субтотальна колектомія з термінальною ілеостомією може врятувати життя таким хворим,

Лікування ПМК

- **Перший рецидив**
- Важкість від легкої до середньої
 - Метронідазол 500 мг орально 3 рази на добу упродовж 10–14 днів
- Важка інфекція, відсутність ефекту або протипоказання для метронідазолу
 - Ванкоміцин 125 мг орально 4 рази на добу упродовж 10–14 днів

Лікування ПМК

□ Другий рецидив

Ванкоміцин із поступовим зниженням або в пульс-режимі

125 мг 4 рази на день 14 днів

125 мг 2 рази на день 7 днів

125 мг раз на день 7 днів

125 мг через добу 8 днів

125 мг кожні 72 год. 15 днів (5 доз)

Починаючи з кінця 2-го тижня додається пробіотик, напр. *Saccharomyces boulardii* на 4–8 тижнів.

Профілактика ААД

- Обмеження та оптимізація застосування антибіотиків,
- Застосування пробіотиків у хворих високого ризику.
- Перед оглядом кожного хворого персонал повинен мити руки з водою і милом (це значно ефективніше усуває спори *C.difficile* в порівнянні з використанням спиртових розчинів);
- При роботі з хворим ПМК або його виділеннями необхідно використовувати рукавички.





Дякую
за увагу!