

УДК 616.34-008.314.4-085.246.8-053.2/6

I.V. Романкевич

Інфекція, спричинена *Clostridium difficile*, як важлива причина антибіотик-асоційованої діареї у дорослих та дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна,
Клініка «Лабораторія Доктора Рьодгера», м Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):59-66; doi 10.15574/SP.2020.107.59

For citation: Romankevych IV. (2020). Clostridium difficile infection in children and adults as a important reason of antibiotic associated diarrhea. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 59-66; doi 10.15574/SP.2020.107.59

Антибіотик-асоційована діарея є важливою медичною проблемою в усьому світі. Найбільш небезпечною її причиною є *C. difficile*, надмірний розвиток якої з виділенням ентеротоксину спостерігається внаслідок порушення кишкової мікробіоти після використання антибіотиків. Незважаючи на активне вивчення інфекції, спричиненої *C. difficile* (КДІ), в усьому світі, в Україні її діагностика та лікування не розвинуті.

Метою статті є ознайомити широке коло лікарів різних спеціальностей з особливостями епідеміології, клініки, діагностики та лікування КДІ як найбільш небезпечної форми антибіотик-асоційованої діареї.

Стаття висвітлює фактори ризику розвитку КДІ, основні аспекти клінічної картини, дво- та треступінчастий алгоритм діагностики та особливості лікування інфекції, її рецидивів у дорослих і дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: *C. difficile*, токсин, діарея, NAAT, ІФА для виявлення антигену GDH, ванкомицин, фідоксимицин.

Clostridium difficile infection in children and adults as a important reason of antibiotic associated diarrhea

I.V. Romankevych

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
Dr. Rodger Laboratory Clinic, Kyiv, Ukraine

Antibiotic-associated diarrhea is a major medical problem worldwide. *C. difficile* is the most dangerous cause, the overgrowing of which with the enteropathogenic toxin release is observed as a result of depletion of an intestinal microbiota, after antibiotics using. Despite an active researching of *C. difficile* (CDI) infection in Western countries, its diagnostics and treatment in Ukraine are underdeveloped.

The aim of this article is to familiarize a wide range of physicians of various specialties with the specifics of the epidemiology, clinic, diagnosis and treatment of CDI as the most dangerous form of antibiotic-associated diarrhea.

The article highlights the risk factors for the development of CDI, the main aspects of the clinical picture, the two- and three-stage diagnostic algorithms and peculiarities of infection treatment and its relapse in adults and children.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: *C. difficile*, toxin, diarrhea, NAAT, ELISA for GDH antigen detection, Vancomycin, Fidoximycin.

Инфекция, вызванная Clostridium difficile, как важная причина антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых и детей

И.В. Романкевич

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Клиника «Лаборатория Доктора Редгера», г. Киев, Украина

Антибиотик-ассоциированная диарея является важной медицинской проблемой во всем мире. Наиболее опасной ее причиной является *C. difficile*, чрезмерное развитие которой с выделением энтеротоксина наблюдается вследствие нарушения кишечной микробиоты после использования антибиотиков. Несмотря на активное изучение инфекции, вызванной *C. difficile* (КДИ), во всем мире, в Украине ее диагностика и лечение не развиты.

Целью этой статьи является ознакомить широкий круг врачей различных специальностей с особенностями эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения КДИ как наиболее опасной формы антибиотик-ассоциированной диареи.

Статья освещает факторы риска развития КДИ, основные аспекты клинической картины, двух- и трехступенчатый алгоритм диагностики и особенности лечения инфекции, ее рецидивов у взрослых и детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: *C. difficile*, токсин, диарея, NAAT, ИФА для выявления антигена GDH, ванкомицин, фидоксимицин.

Антибіотик-асоційована діарея (ААД) — небезпечно ускладнення, яке виникає у частини пацієнтів, що отримували антибіотики, та основним проявом якого є пронос.

Особливу увагу ААД заслужила внаслідок її медичного та економічного значення. Так, середня кількість випадків ААД у США становить близько 500 000 щорічно, з них 64,7% пов'язані з наданням медичної допомо-

ги, 37% — в стаціонарних умовах, від 15000 до 30000 є смертельними [7,11]. Щороку витрати на лікування пацієнтів з ААД та протиепідемічні заходи складають 4,8–5 млрд доларів. Кількість випадків інфекції, спричиненої *Clostridium difficile* (КДІ), у Німеччині в 2–4 рази більша, ніж інфекції, спричиненої метицилін-резистентними золотистими стафілококами (MRSA) [8]. За результатами

європейського багатоцентрового дворічного дослідження EUCLID щодо поширення інфекції *C. difficile* у госпіталізованих хворих на діарею, відсоток недодіагностованих випадків КДІ становив від 0% у Нідерландах, Бельгії та Швеції до понад 60% у Румунії, Греції та Болгарії [8]. На жаль, така статистика в Україні невідома, як через відсутність діагностики причинних факторів виникнення діареї у пацієнтів, що приймають антибіотики, так і через відсутність діагностичних тестів.

Метою цієї статті є ознайомити широке коло лікарів різних спеціальностей з особливостями епідеміології, клініки, діагностики та лікування інфекції, асоційованої з *C. difficile*, як найбільш небезпечної форми ААД.

Активне вивчення ААД розпочалось після стрімкого зростання її випадків та ускладнень у США, Канаді та Західній Європі в 2000 році [7]. Провідною та найбільш загрозливою причиною ААД в усьому світі, особливо внутрішньолікарняних випадків, є КДІ [7,13]. Перші дані про можливий зв'язок бактерії та ААД з'явилися в 1977 р (С. Lubbert). *C. difficile* є грамнегативною анаеробною паличкою, яка утворює спори та здатна синтезувати ентеротоксини [6]. Основними патогенетичними факторами бактерії є токсини А (TcdA) та токсини Б (TcdB). Ще одним фактором патогенності є бінарний токсин, проте його роль до кінця не відома. Більшість штамів бактерії продукують обидва види токсину, однак 20–25% штамів *C. difficile* можуть бути нетоксигенними.

Інфекція, спричинена *C. difficile*, найчастіше пов'язана з наданням медичної допомоги в різних видах лікувальних закладів та перебуванням у лікарняних умовах, проте спостерігаються і позалікарняні випадки. Найчастіше передача КДІ здійснюється від людини до людини фекально-оральним шляхом, проте альтернативним шляхом може бути прямий контакт з контамінованим зовнішнім середовищем, особливо забрудненими руками медичного персоналу. Ще одним джерелом збудника і токсину можуть бути тварини та безсимптомні носії, колонізовані *C. difficile*, частка яких досягає 2% серед дорослого населення, але може сягати до 10% у будинках для літніх людей та 26% в умовах стаціонару [8,9]. Важливим у передачі КДІ є їх здатність формувати спори, які є стійкими до несприятливих факторів зовнішнього середовища. Наявності в середовищі лише спор, або токсину *C. difficile*, достатньо для розвитку захворювання.

Розвиток інфекції можливий і у позалікарняних умовах, але такі пацієнти, як правило, мають молодший вік та меншу кількість проблем зі здоров'ям [8].

Інкубаційний період КДІ становить близько 2–3 днів, проте може подовжуватись до 7–28 днів.

Важливою у реалізації розвитку КДІ є наявність факторів ризику її розвитку. Так, у дорослих такими факторами ризику є наступні:

- вживання антибіотиків. Використання антибіотиків, або поєднання кількох антибіотиків, є найбільш модифікованим фактором ризику. Найчастіше асоціюються з розвитком КДІ на даний момент цефалоспорини III–IV покоління, фторхінолони, карбапенеми, амоксицилін з клавулановою кислотою та кліндаміцин. Антибіотики реалізують свій ризик через пригнічення нормальної мікробіоти. Реалізація ризику також залежить від місцевого поширення різних штамів *C. difficile* та може зберігатися до 3 міс. і довше після прийому антибіотика;
- перебування в стаціонарі, попередньо або на момент виникнення симптомів ААД;
- хіміотерапія та стан після трансплантації органів і гемопоетичних стовбурових клітин;
- ВІЛ-інфекція;
- хірургічні втручання на шлунково-кишковому каналі або інші види інтервенцій, такі як гастростома;
- перебування в палаті, де раніше перебував пацієнт з КДІ, та де перебував пацієнт, якому призначались антибіотики;
- старший вік;
- лейкоцитоз;
- інша супутня патологія, така як гострі та хронічні захворювання нирок та печінки, онкологічні захворювання, особливо запальні захворювання кишечника.

Багато з цих факторів, насамперед використання антибіотиків, впливають на кишкову мікробіоту — пригнічують ріст мікроорганізмів та зменшують їх різноманіття, що сприяє розмноженню *Cl. difficile* та вивільненню нею токсину [7,6].

Інфекція може перебігати від безсимптомного носійства до токсичного мегаколону [1,6]. Обов'язковим симптомом КДІ є діарея, частота якої може досягати до 10 і більше раз за добу. Також специфічними ознаками захворювання є псевдомембранозний коліт при колоноскопії та ознаки мегаколону [7].

Факторами, що асоціюються з важким та несприятливим перебігом інфекції, вважають вік понад 65 років, наявність важких супутніх захворювань, імунодефіцит та виразні зміни в лабораторних аналізах, такі як виразний лейкоцитоз ($>150 \times 10^9/L$), гіпоальбумінемія (<30 г/л), підвищення рівня креатиніну ($\geq 1,5$ times the pre-morbid level) та лактату (5 ммоль/л) [13].

Також прогностично несприятливими ознаками важкого перебігу КДІ є розвиток ускладнень, таких як ілеус (кишкова непрохідність), токсичний мегаколон, перфорація кишечника та сепсис [6].

У табл. 1 наведено один із способів оцінки ризику летальності пацієнтів з КДІ [6].

Важливою проблемою в перебігу КДІ є часті її рецидиви [6]. Один із п'яти пацієнтів з КДІ матиме її знову [11]. Рецидив найчастіше виникає через 2–6 тижнів після первинного епізоду. Факторами, з якими пов'язують повторний розвиток інфекції, є прийом антибіотиків під час або після первинної КДІ, старший вік, супутня соматична патологія та відсутність формування імунітету проти токсину *C. difficile*. Підходи до діагностики рецидивів не відрізняються від таких при первинному епізоді інфекції.

Діагностика

Особливістю КДІ є те, що для постановки діагнозу обов'язковим є проведення лабораторного тестування калу, при цьому необхідне визначення в калі не лише *C. difficile*, але й її токсину [7,8,13]. Використання еталонних методів діагностики були та є повільними і трудомісткими у виконанні, тому розробка та впровадження нових методів діагностики, таких як імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення токсину та тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (nuclein acid amplification test, NAAT) для виявлення генів токсигенності, набули поширення [12]. Бактеріальна культура та виявлення токсигенності залишається «золотим стандартом» діагностики [6]. Проте, через низьку чутливість одних та неможливість диференціювання КДІ та носійства бактерії іншими, жодний тест не може бути використаний для остаточної діагностики інфекції сам по собі. Саме тому стандартом діагностики КДІ є використання дво- або тріступінчастого алгоритму [6].

Так, двоступінчастий алгоритм поєднує ІФА для виявлення глутаматдегідрогенази *C. difficile* або NAAT для виявлення генів токсигенності на першому етапі діагностики з високочутливою ІФА для визначення токсигенності

Таблиця 1
Оцінка ризику летальності при інфекції, асоційованій з *C. difficile* (С. Lubbert та співавт.)

Критерій	Бал*
Вік >80 років	1
Важкий клінічний перебіг	1
>10 епізодів діареї за 24 години	1
Лейкоцитоз $>20,000/мкл$	1
С-реактивний протеїн >150 мг/л	1
Сечовина >15 мг/дл	1
Альбумін <20 г/л	1

Примітка: ризик летальності: 0 балів – 1–22%; 2–3 бали – 55%; 4–5 балів – 89%.

ну в калі на другому етапі [2,12]. Зразки калу, негативні щодо вільного токсину після виконання ІФА, але позитивні результати ІФА на глутаматдегідрогеназу, NAATs або токсигенну культуру *C. difficile*, потребують клінічної оцінки [2]. Такий алгоритм дозволяє диференціювати хворих-носіїв *C. difficile* з діареєю і тих, хто має ААД, спричинену токсином *C. difficile* [12].

Особливості та інформація про кожний тест потребують додаткового пояснення, оскільки можуть бути не до кінця зрозумілими клініцистам. Загалом, всі лабораторні методи при діагностиці КДІ можна розділити на наступні групи: виявлення токсину та антигенів *C. difficile* в калі, виявлення генів токсигенності та культуральні (бактеріологічні) методи.

До першої групи належать:

- аналіз нейтралізації клітинної цитотоксичності (the cell cytotoxicity neutralization assay, CCNA). Цей метод є одним з найбільш чутливих та специфічних та поряд з бактеріологічним методом вважається стандартом діагностики, але при цьому трудомістким і не має стандартизації. Його результат також залежить від преаналітичних факторів та кваліфікації персоналу, що його виконує;
- ІФА з використанням моноклональних антитіл. Аналіз є неточним і його якість варіює залежно від виробника;
- ІФА на визначення глутаматдегідрогенази (GDH, загального антигену) та токсину А і В *C. difficile*. З переваг методу можна назвати швидкість виконання та економічність. Аналіз не є специфічним, оскільки не диференціює токсигенні та нетоксигенні штами мікроорганізму. Виявлення глутаматдегідрогенази *C. difficile* часто є початковим етапом скринінгу у дво- і тріступінчастих алгоритмах. Негативний результат виключає КДІ та відкидає необхідність проведення додаткових тестів.

Основні лабораторні тести, які використовуються для діагностики інфекції, асоційованої з *C. difficile* (McDonald L. Clifford та співавт.)

Назва дослідження	Чутливість	Специфічність	Визначення	Опис
Бактеріальна токсигенна культура	Висока	Низька	Веgetативні форми та/або спори <i>C. difficile</i>	«Золотий» стандарт діагностики для підтвердження КДІ. Також культура необхідна для тестування риботипів на спалахах інфекції
Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (NAAT)	Висока	Низька/Середня	Гени токсигенності (нуклеїнові кислоти) <i>C. difficile</i>	Аналіз, що підтверджує токсигенність збудника
ІФА для виявлення антигену (GDH)	Висока	Низька	Загальний антиген <i>C. difficile</i>	Початковий скринінговий тест. Позитивні зразки повинні пройти перевірку підтвердження на токсигенність збудника
Аналіз нейтралізації клітинної цитотоксичності (CCNA)	Висока	Висока	Вільний токсин	Стандартний тест на виявлення токсинів у калі. Рідко застосовується для рутинної діагностики
ІФА для виявлення токсину А та В	Низька	Середня	Вільний токсин	Тест на підтвердження наявності токсину в калі

Типовим лабораторним аналізом з групи тестів на виявлення генів токсигенності є NAAT, який ідентифікує наявність *tcdA*, *tcdB* та 16S рибосомальної РНК *C. difficile*. Він включає ПЛР у реальному часі (RT-PCR) та аналіз ізотермічної ампліфікації, опосередкований циклом (LAMP) [13]. Метод є високочутливим та специфічним, але його великим недоліком є те, що він не здатний визначити факт утворення токсину та наявність його в калі. NAAT часто використовується в багатоступеневому алгоритмі діагностики КДІ як початковий тест. Так само, як і у випадку негативного результату ІФА, негативний результат виключає КДІ та відкидає необхідність проведення додаткових тестів.

Культуральним методом діагностики КДІ є виділення мікроорганізму самостійно або одночасно з його основними токсинами А і В з калу, після чого проводиться тест на токсин, щоб підтвердити його токсигенний потенціал. При цьому рутинне вивчення чутливості бактерії до різних антибіотиків не рекомендується [7]. Узагальнені дані по методам діагностики КДІ наведено в табл. 2.

На даний момент існує лише декілька досліджень, присвячених порівнянню точності різних методів діагностики КДІ. Необхідно пам'ятати, що на разі не існує консенсусу щодо найкращого лабораторного методу діагностики КДІ [7].

Тестуванню підлягають лише пацієнти з проносом або його погіршенням (≥ 3 епізодів за 24 години), виділеннями 5–7 балів за Бристольською шкалою, у яких немає інших факторів, що могли б викликати діарею (запальні захворювання кишечника, використання про-

носних засобів, ентеральне харчування) та високою підозрою на інфекцію, викликану *C. difficile*. Окрім перерахованих критеріїв, велике значення має факт прийому антибіотика під час виникнення діареї або протягом минулих трьох місяців [13].

Не рекомендується проводити повторне тестування протягом того ж випадку діареї, а саме протягом наступних семи днів після попереднього тестування. Винятком можуть бути випадки, коли пацієнт має високий ризик КДІ, незважаючи на негативний результат попереднього обстеження, та якщо спостерігається погіршення симптомів.

Інша ситуація виникає при рецидиві КДІ. Так, лабораторне тестування будь-якого випадку рецидиву вимагає проведення повторних тестів, проте більш пріоритетним підходом є виявлення токсину, оскільки носійство токсигенного штаму *C. difficile* є досить частим після первинного епізоду. Лікування рецидиву КДІ без лабораторного підтвердження є неприпустимим, оскільки у пацієнтів, які перенесли КДІ в минулому, певний час можуть спостерігатись зміни моторики кишечника та різний характер випорожнень.

Ендоскопічне підтвердження псевдомембранозного коліту, за відсутності іншого клінічного діагнозу, не потребує додаткового лабораторного підтвердження наявності *C. difficile* в калі [8].

Повторне тестування також не є необхідним для підтвердження успішності лікування, оскільки знову ж таки може залишатись носійство *C. difficile*, за результатами деяких досліджень до $>60\%$ випадків, навіть після успішного лікування [7].

Діагностика КДІ у дітей проводиться за таким самим принципом, що і у дорослих, з трирічного віку. Тестування у дітей меншого віку здійснюється лише на вимогу лікаря [8].

Використання біологічних маркерів, таких як лактоферин або кальпопротектин, вважається недоцільним для діагностики КДІ, згідно з останніми міжнародними рекомендаціями [7].

Для діагностики КДІ, а особливо важкості стану пацієнта та особливостей перебігу захворювання, значення мають також інші методи діагностики, такі як комп'ютерна томографія (КТ). Метод має дуже важливе значення для виявлення ознак токсичного мегаколону, перфорації кишечника та формування абсцесів у черевній порожнині [13].

Лікування

Вибір тактики лікування КДІ залежить від важкості перебігу, наявності рецидивів та

факторів ризику, таких як старший вік, імуносупресія та супутня соматична патологія. Лікування повинне розпочинатися одразу після виявлення інфекції, особливо у випадках важкого та фульмінантного перебігу захворювання і розвитку ускладнень.

Використання антибіотиків проти *C. difficile* є першою лінією лікування в поєднанні з якнайшвидшою відміною причинного антибіотика. Найчастіше для лікування використовуються метронідазол, ванкоміцин, фідаксоміцин та рифаксимін. Усі препарати використовуються у таблетованих формах, рідше — у вигляді клізм, за винятком метронідазолу, який ще може використовуватись внутрішньовенно при важкому перебігу захворювання.

При первинному епізоді інфекції перевага надається ванкоміцину або фідаксоміцину. метронідазол слід застосовувати у випадках обмеженого доступу до вказаних антибіотиків

Таблиця 3

Лікування інфекції, асоційованої з *C. difficile*, у дорослих (McDonald L Clifford та співавт.)

Клінічна форма	Клінічна характеристика	Лікування	Сила рекомендації і рівень доказовості
Первинний (початковий) епізод, неважкий перебіг	Лейкоцитоз ≤ 15000 клітин/мл, креатинін сироватки $< 1,5$ мг/л	Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
		Фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
		Метронідазол 500 мг 3 р/д внутрішньо 10 днів, якщо два попередні препарати є недоступними	Слабка/Низький
Первинний (початковий) епізод, важкий перебіг	Лейкоцитоз ≥ 15000 клітин/мл, або креатинін сироватки $> 1,5$ мг/л	Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
		Фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
Первинний (початковий) епізод, фульмінантний перебіг	Гіпотензія, або шок, ілеус, токсичний мегаколон	Ванкоміцин 500 мг 4 р/д внутрішньо у поєднанні з Метронідазолом 500 мг 4 р/д в/в Додатково ванкоміцин <i>per rectum</i> при ознаках ілеуса	Сильна/Середній (<i>per os</i> Ванкоміцин); Слабка/Низький (<i>per rectum</i> Ванкоміцин); Сильна/Середній (в/в Метронідазол)
Перший рецидив		Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів як при первинному епізоді	Слабка/Низький
		Тривалий прийом ванкоміцину з поступовою відміною: 10 мг/кг, максимум 125 мг 4 р/д 10–14 днів, далі 10 мг/кг, максимум 125 мг 2 р/д 7 днів, далі 10 мг/кг, максимум 125 мг 1 р/д 7 днів, далі 10 мг/кг, максимум 125 мг кожні 2 або 3 дні 2–8 тижнів	Слабка/Низький
		Фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів, якщо ванкоміцин застосовувався при первинному епізоді	Слабка/Середня
Два і більше рецидивів		Тривалий прийом ванкоміцину з поступовою відміною	Слабка/Низький
		Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів з наступним прийомом рифаксиміну 400 мг 3 р/д 20 днів, або фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів	Слабка/Низький
		Трансплантація фекальної мікробіоти	Сильна/Високий

і лише у разі неважкого перебігу КДІ. Лікування з використанням ванкоміцину асоціюється з вищим ризиком розвитку рецидиву порівняно з фідаксоміцином. Його слід очікувати у близько 25% випадків.

У випадках важкого або фульмінантного перебігу рекомендується поєднання ванкоміцину з внутрішньовенним введенням метронідазолу. Є також дані про можливість додаткового використання ванкоміцину *per rectum*, особливо при ознаках ілеусу, але їх ефективність ще не до кінця вивчена. За відсутності ефекту від лікування слід застосувати тігеклін у навантажувальній дозі 100 мг з наступним переходом на дозу 50 мг 2 р/д або введення препаратів внутрішньовенного імуніглобуліну в імуносупресивній дозі.

Немає потреби змінювати терапію для початкового лікування при ААД, спричиненій високовірулентними штамми [6].

Лікування рецидиву має декілька варіантів (табл. 3). Переваги надають тривалому прийому Ванкоміцину з поступовою відміною або лікуванню фідаксоміцином протягом 10 днів, ніж повторному стандартному курсу лікування ванкоміцином або метронідазолом. У випадках повторних рецидивів використовується тривале лікування ванкоміцином з поступовою заміною або поєднання його стандартного курсу лікування з наступним прийомом рифаксиміну чи фідаксоміцином. Тривале використання метронідазолу не рекомендується через високий ризик розвитку побічних ефектів, особливо нейротоксичності.

Трансплантація фекального мікробіома використовується як остання лінія терапії частих рецидивів КДІ, що не піддаються лікуванню антибіотиками.

Слід зазначити, що деякі елементи лікування КДІ, а саме фекальна трансплантація, в Україні не можуть бути використані через її відсутність в нашій країні.

Дискутабельним є питання, яке стосується тактики лікування КДІ у випадках, якщо пацієнт потребує продовження антибіотикотерапії основного захворювання, на фоні якого виникла ААД, а також якщо прийом антибіотика є необхідним протягом короткого часу після припинення лікування КДІ. Переконаливих даних про те, що пролонгація лікування КДІ в таких випадках має позитивний ефект щодо прогнозу або виникнення рецидиву, немає [7].

Від 1% до 4% хворих потребують хірургічно-го втручання, як правило при фульмінантному

перебігу ААД [7]. Консультація хірурга показана в усіх випадках ускладненого перебігу КДІ. Також додатковими критеріями можуть слугувати виразні зміни в лабораторних аналізах (лейкоцитоз >35000/мл, або лейкопенія <2000/мл, підвищення рівня сироваткового лактату) та відсутність покращення протягом п'яти днів на фоні проведеної терапії [13]. Показаннями до проведення колектомії найчастіше є важкий стан пацієнта, токсичний мегаколон, перфорація кишечника або абсцеси у черевній порожнині при КТ [6]. Альтернативним втручанням може бути проведення петльової ілеостомії з кишковим лаважем ванкоміцином, особливо у пацієнтів з розвитком септичного шоку, гемодинамічних порушень та поліорганною недостатністю.

Зараз широко обговорюється можливість використання в лікуванні КДІ не лише антибіотикотів, але й інших препаратів. Так, нещодавно було дозволено використання моноклонального антитіла безлтоксумаб як додаткової опції в лікуванні. Препарат блокує виділення токсину Б. Також групами препаратів, ефект яких широко вивчається при ААД, є пробіотики та кишкові сорбенти. Багато проведених досліджень показали ефективність та безпеку пробіотиків, проте в клінічні рекомендації з лікування КДІ вони ще не увійшли [13].

Особливості перебігу інфекції, асоційованої з *C. difficile*, у дітей

Зростання кількості випадків ААД, спричиненої *C. difficile*, спостерігається також серед дітей і, за даними деяких популяційних досліджень, сягає 32,6 на 100 000 дітей [5]. Проте КДІ у дітей має особливості порівняно з дорослими.

C. difficile є частиною нормальної мікрофлори не лише у дорослих, але й у дітей, серед яких безсимптомне носійство є добре відомим. Так, протягом першого місяця життя мікроорганізм може виділятися у 25–40%, першого року життя – у 10–25% та 1–2 років – у 5–10% дітей порівняно з 2–4% у дорослих [8]. Частка носіїв серед дітей наближається до такої у дорослих приблизно у 2–3 роки. Колонізація частіше спостерігається у дітей на штучному вигодовуванні, а також у госпіталізованих новонароджених. Також є наукові дані про можливе визначення токсину *C. difficile* в калі поряд з її носійством, яке може досягати 15% у дітей грудного віку. Однією з можливих причин цього явища вважають колонізацію непатогенними штамми, відсутність рецепторів до токсину *C. difficile*,

його нейтралізацію грудним молоком, а також пригнічення росту нормальною мікрофлорою [7,8]. Серед колонізованих штамів *C. difficile* у дітей переважають нетоксигенні. Ще однією особливістю колонізації є зміна різних штамів бактерії у тієї самої дитини в різний час та тимчасовий характер колонізації [3].

Фактори ризику розвитку ААД, асоційованої з КДІ, великою мірою повторюють такі у дорослих і включають: нещодавній прийом антибіотиків, госпіталізацію, наявність супутньої хронічної патології, онкологічне захворювання, трансплантацію органу та гемопоетичних клітин, хронічні запальні захворювання кишечника, наявність гастростоми, використання інгібіторів протонної помпи або H₂-блокаторів [7].

Розвиток важких форм захворювання у дітей спостерігається рідше.

Особливості носійства *C. difficile* вимагають дещо іншого підходу в діагностиці КДІ серед дітей, особливо немовлят. Так, згідно з останніми рекомендаціями, у дітей до року з діареєю тестування калу *C. difficile* не рекомендується, у 1–2 роки рутинний аналіз рекомендується лише за наявності діареї, інші причини якої були виключені, дітям віком старше двох років тестування рекомендується у випадках тривалої діареї або при її загостренні за наявності факторів ризику та відповідних даних анамнезу, таких як прийом антибіотиків та госпіталізація [7].

Значні труднощі виникають у випадках дітей грудного віку з кишковими розладами, оскільки чіткого визначення та розуміння клінічно значущої діареї у них немає. Також частота дефекацій та консистенція калу в них може

значно варіювати. Тому, за результатами окремих авторів, аналіз тестування у дітей до 12 міс. слід здійснювати лише за наявності псевдомембранозного коліту/токсичного мегаколону або у випадках виразної діареї за умови виключення інших можливих її причин [7]. Проте також поширена думка, що підтвердження у дитини псевдомембранозного коліту за допомогою колоноскопії не потребує додаткового аналізу калу, оскільки причина такого стану є очевидною [7]. Діагностику та розуміння ролі *C. difficile* у розвитку діареї у дітей також ускладнює той факт, що серед дітей, госпіталізованих з приводу проносу, токсин бактерії виділяли у >50% випадків, а діарея проходить на фоні симптоматичного лікування без використання специфічної елімінації бактерії, хоча наявність *C. difficile* є фактором більш важкого перебігу кишкової інфекції [4,10].

Лікування КДІ також має свої особливості. Воно ґрунтується більше на емпіричному досвіді лікарів та досвіді лікування дорослих, оскільки великих рандомізованих клінічних досліджень з використання різних антибіотиків для ерадикації *C. difficile* у дітей не проводилося [7].

Використання перорального введення як метронідазолу, так і ванкоміцину рекомендується для лікування первинного епізоду КДІ з неважким перебігом. Використання ванкоміцину розцінюється як безпечне, оскільки антибіотик не всмоктується з кишечника та не чинить системного впливу. Іншою перевагою використання ванкоміцину є менша кількість побічних ефектів порівняно з метронідазолом.

Таблиця 4

Лікування інфекції, асоційованої з *C. difficile*, у дітей (McDonald L Clifford та співавт.)

Клінічна форма	Рекомендоване лікування	Максимальна доза	Сила рекомендації і рівень доказовості
Первинний епізод, неважкий перебіг	Метронідазол, 7,5 мг/кг 3–4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 3–4 р/д	Слабка/Низький
	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	125 мг 4 р/д	Слабка/Низький
Первинний епізод, важкий / фульмінантний перебіг	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 4 р/д	Сильна/Середня
	Метронідазол 10 мг/кг 3 р/д, в/в, 10 днів	500 мг 3 р/д	Слабка/Низький
Перший рецидив, неважкий перебіг	Метронідазол, 7,5 мг/кг 3–4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 3–4 р/д	Слабка/Низький
	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	125 мг 4 р/д	
Два і більше рецидивів	Метронідазол, 7,5 мг/кг 3–4 р/д, внутрішньо, 10 днів	125 мг 4 р/д	Слабка/Низький
	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 4 р/д	Слабка/Низький
	Рифаксимін, педіатричні дози відсутні	400 мг 3 р/д	Слабка/Дуже низький

У випадках важкого перебігу або рецидиву КДІ перевага надається ванкоміцину. Використання фідаксоміцину або рифаксиміну також можливе у випадках, коли очікувана користь від їх використання розцінюється як вища порівняно з імовірними побічними ефектами, оскільки вони також не всмоктуються з кишечника.

Лікування фульмфантної форми КДІ передбачає поєднання пероральної форми ванкоміцину та внутрішньовенного введення Метронідазолу (табл.4).

Профілактика інфекції, асоційованої з *C. difficile*

Основними принципами профілактики КДІ та ААД є мінімізація використання антибіотиків, а саме частоти та тривалості їх призначення, уникання призначення антибіотиків широкого спектра дії, їх комбінацій та врахування локальних показників антибіотикорезистентності [7].

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Burnham CA, Carroll KC. (2013, Jul). Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev.*26(3): 604–30.
2. Crobach MJT, Planché T, Eckert C, Barbut F et al. (2016, Aug). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection.* 22;4(1): 63–81.
3. Delmee M, Verellen G, Avesani V, Francois G. (1988). *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. *Eur J Pediatr.* 147: 36–40.
4. Gonzalez-Del Vecchio M, Alvarez-Uria A, Marin M. (2016). Clinical significance of *Clostridium difficile* in children less than 2 years old: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.*35: 281–285.
5. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC et al. (2013). The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis.*56: 1401–1406.
6. Lubbert C, Endres John, Lutz von Muller. (2014, Oct). *Clostridium Difficile* Infection Guideline-Based Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 111(43): 723–731.
7. McDonald L Clifford, Dale N Gerding, Stuart Johnson, Johan S Bakken et al. (1 April 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
8. Nagy Elisabeth. (2018). What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? *Journal of Infection and Chemotherapy.*24;3: 164–170.
9. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, O'Toole P.W. et al. (2012). *Clostridium difficile* carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol.* 50: 867–875.
10. Valentini D, Vittucci AC, Grandin A et al. (2013). Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*32: 909–915.
11. What is *C. diff*? <https://www.cdc.gov>
12. Wilcox MH. (2012, Dec). Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.*18;6: 13-20. doi: 10.1111/1469-0691.12057.
13. Zhong Peng, Lifen Ling, Charles W, Chunhui Li et al. (2018). Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerging Microbes & Infections.* 7;1: 1–13.

Відомості про авторів:

Романкевич Іванна Василівна — к.мед.н., провідний фахівець Центру симуляційних методів навчання (ЦЕСИМЕН) НМАПО імені П.Л. Шупика, лікар-педіатр клініки «Лабораторія Доктора Рьодгера». Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5801-6035>
Стаття надійшла до редакції 03.11.2019 р.; прийнята до друку 15.04.2020 р.