

УДК 579.852.13: 616.34-002-078

*Воронкіна І. А., Городницька Н. І., Марющенко А. М., Кхедер С. С.***СТАН ПРОБЛЕМИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ
З *C. DIFFICILE* ІНФЕКЦІЄЮ, В УКРАЇНІ ТА СВІТІ****Державна установа «Інститут мікробіології та імунології****ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (м. Харків)****anaerob.lab@ukr.net**

Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення бактеріологічних методів виділення токсигенних штамів *Clostridium difficile*» (шифр роботи НАМН 138/ 2017), № державної реєстрації 0117U002282.

Ентероколіти, обумовлені *C. difficile*, є в наш час достатньо розповсюдженим захворюванням, особливо в розвинених країнах. У багатьох країнах Європейського союзу та у США *C. difficile* інфекція (CDI) офіційно визнано як нозокоміальну.

Псевдомембранозний коліт (ПМК) описано у 1893 році J M Finney у 22 річної пацієнтки, загиблої на 10 добу після операції на шлунку внаслідок розвитку важкої кров'янистої діареї. Виявлені при патологоанатомічному дослідженні зміни в кишківнику були описані як «дифтеритичний коліт», пізніше цей термін був замінений на псевдомембранозний коліт.

Вперше *C. difficile* був виділений у 1935 році Holl та O'Toole, як представник нормальної мікрофлори немовляти [19]. У 50-60 рр. з'явилися повідомлення про стафілококову природу ентероколітів. У 1977 році *C. difficile* визнано основним збудником антибіотикоасоційованого коліту (ААК) [14]. До початку ери антибіотикотерапії ПМК зустрічався досить рідко. Кожного року реєструвалось лише 3-4 випадки, а діагноз встановлювали тільки після аутопсії за характерними змінами в кишківнику [5].

З початком широкого вживання антибіотиків число хворих на ПМК почало стрімко зростати. Нині у багатьох країнах Європейського союзу та у США економічні втрати від CDI (враховуючи діагностику та лікування) становлять в середньому від 500 до 800 доларів на кожен випадок, що складає щорічно близько 3 млрд. доларів.

Розвитку інфекції сприяють не тільки антибактеріальні препарати (перш за все кліндаміцин, амінопеніциліни, цефалоспорины III покоління), але й будь-які інші препарати здатні порушувати мікрофлору кишечника (протипухлинні засоби, препарати платини, циклофосфаміди, антиметаболіти, інгібітори протонної помпи), а також променева терапія, оперативні втручання на органах черевної порожнини та малого тазу, стани, які супроводжуються ішемією внутрішніх органів [8,6].

Одним з ключових чинників ризику колонізації *C. difficile* і розвитку CDI є поточні або передуючі госпіталізації до установ охорони здоров'я. Іншим важливим чинником ризику є літній вік пацієнтів. Попередній прийом антибактеріальних препаратів наголошується у більшості пацієнтів, страдаючих інфекціями *C. difficile*, причому ризик розвитку діареї розрізняється залежно від класу вживаного препа-

рату. У дослідженні Howell et. al. показано, що вживання ряду антибіотиків групи «високого ризику» (за даними попередніх досліджень: фторхінолонів, цефалоспоринів, внутрішньовенних захищених інгібіторів бета-лактамів, карбапенемів, макролідів, кліндаміцину) супроводжувалось в 3 рази частішим виникненням CDI, чим вживання інших антибіотиків групи «низького ризику» [17]. Певне значення може мати і кількість вживаних АБП, із збільшенням числа яких в 1,5–2,1 разу збільшується ризик розвитку CDI. Федеральний департамент досліджень (FDA) США в лютому 2012 р. опублікував попередження про можливий зв'язок інгібіторів протонної помпи і CDI [18]. У недавно опублікованому порівняльному дослідженні відмічений зв'язок між CDI і вживанням диклофенаку, причому для інших нестероїдних протизапальних препаратів такий взаємозв'язок був відсутній [24]. Чинники ризику можуть розрізнятися для CDI, викликаних різними серотипами збудника. Так, в дослідженні Goorhuis et al. літній вік, вживання кліндаміцину і імуносупресія були чинниками ризику для інфекції, викликаного *C. difficile* 017, тоді як для інфекцій, викликаних *C. difficile* 027 – літній вік і вживання фторхінолонів [15]. Рецидив не є наслідком антибіотикостійкості *C. difficile* до метронідазолу або ванкоміцину, а розвивається із-за порушення механізмів колонізаційної резистентності, яка є наслідком недавнього використання антибіотиків.

Частота виділення *C. difficile* при бактеріологічному дослідженні фекалій варіює в залежності від тяжкості викликаної інфекції та складає 10-25 % у пацієнтів зі складною антибіотик-асоційованою діареєю, 50-75 % у пацієнтів з антибіотико-асоційованим колітом та до 90-100 % при антибіотико-асоційованому псевдомембранозному коліті. Хоча помилково вважати, що антибактеріальна терапія в недавньому анамнезі є невід'ємною умовою розвитку даної інфекції [6].

Протягом останніх років проблема захворювань, пов'язаних з *C. difficile* – інфекцією (CDI), залишається актуальною як в країнах Європи, США та Канади, так і в країнах, що розвиваються (Азії та Латинської Америки).

Починаючи з 2000 року в США та Канаді були зареєстровані значні внутрішньолікарняні спалахи захворювань на CDI. Захворюваність збільшилась від 5 до 20 разів порівняно з фоновим рівнем. Летальність від симптоматичної *C. difficile* інфекції збільшилась до 22 % порівняно з багаторічною статистичною 4,7 %. Вивчення збудника продемонструвало, що важкий перебіг *C. difficile* інфекції був пов'язаний з ри-

ботипом клостридії (PT O27), який відрізнявся підвищеною вірулентністю. В 2003 році подібний штам було виявлено в Європі [23]. У Німеччині у 2001 році захворюваність на *C. difficile* інфекції була у 10 разів нижчою, ніж у 2006 (10,6 на 100 000 пацієнтів). В 2007 році був зареєстрований перший випадок *C. difficile* інфекції з епідемічним штамом O27. Враховуючи підвищену небезпеку нового епідемічного штаму *C. difficile* у 2007 в Німеччині введена обов'язкова реєстрація важких захворювань, обумовлених *C. difficile* інфекцією [1]. У той же час у Великобританії, завдяки введенню обов'язкової реєстрації всіх випадків CDI, національній системі риботипування та сучасним засобам інфекційного контролю кількість випадків CDI зменшилась на 50% (2008-2010 рр.), число летальних з 2007 року по 2010 рік – на 70 %.

В США за період з 2005 по 2009 роки частота захворюваності залишається на одному рівні. Такі показники є достатньо обнадійливими після періоду швидкого зростання захворюваності, що спостерігалась в попередні роки. До захворювання схильні, в основному, люди старшого віку. Більше 80 % летальних випадків серед американців із захворюваннями, пов'язаними з *C. difficile* інфекцією, доводиться на хворих старше 65 років, у яких виникають серйозні ускладнення (запалення кишківника, летальна діарея). Економічні витрати в США на лікування і реабілітацію таких хворих досягають 4,8 млрд. дол. в рік. Близько 20 % хворих переживають рецидиви захворювання, для 10 % хворих у віці старше 65 років відзначається летальний кінець впродовж 30 днів після встановлення діагнозу «*C. difficile* інфекція» [16,22].

Подібна ситуація спостерігається і в Канаді. Проведений в цій країні ретроспективний аналіз показав, що зниження широкого використання антибіотиків в палатах різного профілю на 10 % призвело до скорочення частоти захворювань, асоційованих з CDI, приблизно на 30 %, а зниження використання антибіотиків на 10 % серед амбулаторних хворих зменшує частоту таких захворювань приблизно на 16 % [12,21].

У Великій Британії останнім часом спостерігається зниження захворюваності на 60 % завдяки впровадженню деяких національних профілактичних програм та удосконаленню схем використання антибіотиків. В Італії велика увага приділяється вивченню цієї проблеми та розробці профілактичних заходів. Так, повідомляється про успіхи, досягнуті завдяки інформуванню медичного персоналу про протиепідемічні заходи, що, за висновками окремих спеціалістів, ефективніше, ніж ізоляція хворого на CDI в окремій палаті. Такі заходи дозволили значно знизити рівень захворюваності [13].

У країнах Азії і Латинської Америки ця проблема вивчена значно менше [9]. Є повідомлення про поширеність *C. difficile* інфекції в 2007-2008 роках в Китаї на рівні 1,7 на 1000 госпіталізованих хворих. Приблизно, в цей же період в Кореї відмічено зростання захворюваності від 1,7 / 1000 в 2004 році до 2,7/1000 в 2008 році [10]. Ці показники значно нижчі, ніж в США в той же період (8,75/1000). З наявних повідомлень видно, що спостерігалися спалахи захворюваності в Китаї, Японії, Кореї, Тайвані. Досліджен-

ня причин цих спалахів показало, що поширені в Європі штами риботипа O27, в Азіатських країнах виділяються значно рідше. Домінуючими є штами риботипа O17 (їх доля складала від 23 до 48 % з усіх виділених токсигенних штамів). Спалахи в Токіо і Кореї були пов'язані з циркуляцією штамів O18 риботипа. У Гонг-Конзі домінували унікальні токсигенні штами риботипу O02. Частота виділення штамів цього риботипу досягала 10,1 %; штамів риботипу O17 – 0,6 %; більше 70 % виділених токсигенних штамів не належали ні до одного з 23 риботипів, які переважали в Європі і Північній Америці; 11,6 % штамів – не типувалися [11].

Дослідження, проведені в Індії серед хворих з гострою діареєю в 2012 році, показали, що *C. difficile* інфекція виявлялася приблизно у 8 % госпіталізованих хворих і у 1,3 % негоспіталізованих. У Пакистані *C. difficile* інфекція виявлена у 29 % хворих з антибіотикоасоційованою діареєю. У Сінгапурі повідомляється про захворюваність від 3,0 до 6,6 випадків *C. difficile* інфекції на 10 000 госпіталізованих хворих. У Малайзії і Таїланді серед хворих з антибіотикоасоційованою діареєю токсигенні штами *C. difficile* виділені в 44% і 46% випадків відповідно. На Філіппінах встановлено, що у 44 % хворих з колітом виявлена *C. difficile* інфекція. Раніше етіологічна роль в розвитку коліту в цій країні пов'язувалася з амебними або паразитарними інфекціями [20].

У республіці Білорусь у 1998-2000 рр. проведено обстеження хворих з симптоматикою, типовою для захворювань, асоційованих з *C. difficile*. Частота виявлення патогену досягала майже 20 %. При обстеженні хворих на дисбактеріоз цей показник складав 1,6 %. Відсоток виявлення *C. difficile* з об'єктів зовнішнього середовища клінічних лікарень міста Мінська був від 2 до 20 % у залежності від розташування об'єктів [6].

В Україні, Білорусі та інших країнах СНД, бактеріологічне дослідження з виділенням токсигенної культури *C. difficile*, яке вважається «золотим стандартом» діагностики, проводиться досить рідко, що пов'язано з тривалістю та технічними складнощами цього метода. Частіше використовується метод ПЛР. Офіційна реєстрація CDI не проводиться, захворювання відносять до групи «інші бактеріальні діареї» невстановленої етіології, тому відсутні статистичні показники захворюваності та смертності. Методом підтвердження клінічного діагнозу залишається найчастіше ендоскопічне дослідження товстої кишки [2].

В Україні, на думку групи вчених з Національного медичного університету ім. Д. Галицького (м. Львів), як і в інших країнах світу, широке застосування антибіотиків в останні роки стало причиною різкого зростання захворюваності на CDI. Проведене дослідження особливостей клінічного перебігу середніх та важких форм ПМК показало, що недостатня настороженість/поінформованість лікуючих лікарів в контексті ризику вказаного ускладнення антибактерійної терапії зумовила помилки в ініціальному лікуванні майже кожного четвертого пацієнта [4].

Дослідження, проведені в Запорізькому державному медичному університеті підтвердили, що діа-

гноз антибіотикоасоційованої діареї повинен бути передбачуваний у кожного хворого з діареєю, яка виникла через два місяці після проведеної антибактеріальної терапії або через 72 години після госпіталізації в стаціонар. Можливість фекально-орального зараження спорами *C. difficile* у неімунних пацієнтів значно збільшується в умовах сучасного стаціонара. Питання, чи є медичний персонал резервуаром інфекції, залишається відкритим. Одним з високоефективних методів профілактики виникнення захворювання залишається використання сучасних пробіотичних препаратів [3].

Співробітниками Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупіка при обстеженні дітей з респираторною інфекцією, які знаходились на стаціонарному лікуванні, частота виявлення *C. difficile*, визначеного методом ПЛР, становила 8,2 %; а у групі дітей раннього віку (від 1 місяця до 3 років) – 9,4 %. Частота носійства даного мікроорга-

нізму, встановлена сучасними серологічними та молекулярно-генетичними методами, становила 5,1 %, а у групі дітей раннього віку – 5,9 % [7].

Дослідження по вивченню захворювань, обумовлених *CD* інфекцією проводяться в лабораторіях Харківського інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечнікова періодично, починаючи з 1990 року. Під керівництвом проф. Калініченко М.Ф. та проф. Бірюкової С.В. проведено удосконалення методів культивування токсигенних штамів *C. difficile*, що дозволило значно підвищити рівень токсинуотворення. Метою досліджень, розпочатих в 2017 році за НДР «Удосконалення бактеріологічних методів виділення токсигенних штамів *C. difficile*» (№ держреєстрації 0117U002282), є оцінка стану захворюваності, покращення методів бактеріологічної діагностики та вивчення біологічних властивостей циркулюючих штамів збудників.

Література

1. Demichovskaya E. Dvulikiy *C.difficile*: vzbuditel' eozogennoy infekcii i /ili endogennoy oportunist kischechnoy mikroflory pri antibiotikoterapii / E. Demichovskaya // Journal «Bolezni i antibiotiki». — № 1 (3). — 2010. — www.mif.ua.com./ archive/issue-14554.
2. Zinchuk O.M. Suchasni aspekty *Clostridium-difficile* –infekcii / O.M. Zinchuk, G.L. Stolar // Infekciyni chvoroby. — 2014. — № 3. — S. 5-12.
3. Ivanko O.I. Clinicheskie aspekty antibiotiko-associrovannoy diarei u detey / O.I. Ivanko, M.V. Patsera // Sovremennaya pediatria. — 2014. — № 2 (58). — S. 101-106.
4. Lysuk Ju.S. Pseudomembranosny kolit – actualnaya problema suchasnoy antibiotikoterapii / Ju.S. Lysuk, I.A. Bokotey, O.I. Zanik, V.P. Andruschenko // Kcharkivska hirurgichna shkola. — 2012. — № 2 (53). — S. 89-92.
5. Malov V.A. Role *Clostridium difficile* v patologii cheloveka / V.A. Malov, V.M. Bondarenko, S.N. Pak // Journal microbiologii, epidemiologii i immunologii. — 1996. — № 1. — S. 91-96.
6. Solovey N.V. *C. difficile* kak osnovnoy vzbuditel' antibiotiko-associrovannich diarey: sovremennoe sostoyanie problemy / N.V. Solovey, I.A. Karpov, O.Ch. Glas, O.A. Kotovich // Clinicheskaya infectologia i parazitologiya. — 2013. — № 3. — S. 102-119.
7. Chernushova L.I. Clinicheskie osobennosti thechenia antibiotiko-associrovannoy diarei pri respiratornoy infekcii u detey, znachenie *C. difficile* / L.I. Chernushova, A.M. Gilfanova // Actualnaya infectologia. — 2014. — № 2 (3). — S. 7-11.
8. Anand A. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea / A. Anand, B. Bashey, T. Mir, A.E. Glatt // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — № 89. — P. 519-523.
9. Balassiano I.T. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America / I.T. Balassiano, E.A. Yates, R.M. Domingues, E.O. Ferreira // J. Med. Microbiol. — 2012. — Vol. 61, № 2. — P. 169-179.
10. Cheng J.W. Molecular Epidemiology and Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium difficile* isolates from University Teaching Hospital in China / J.W. Cheng, M. Xiao, T. Kudinha [et al.] // Front. Microbiol. — 2016. — № 7. — P. 1621.
11. Cheng V.C. *Clostridium difficile* isolate with increased sporulation: emergence of PCR ribotype 002 in Hong Kong / V.C. Cheng, W.C. Yam, O.T. Lam [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2011. — № 30. — P. 1371-1381.
12. David C. Olson The challenge of *Clostridium difficile* infection / David C. Olson, Martin W. Scobey // North Carolina Medical Journal. — 2016. — Vol. 77, № 3. — P. 206-210.
13. Dingle K.E. Effect of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study / K.E. Dingle // Lancet Infect Dis. — 2017. — № 17 (4). — P. 411-421.
14. Fekety R. Antibiotic associated colitis / R. Fekety, G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin // Principles and practice of infection Diseases. — 1995. — № 4. — P. 978-987.
15. Goorhuis A. Type-specific risk factors and outcome in an outbreak with 2 different *Clostridium difficile* types simultaneously in 1 hospital / A. Goorhuis [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. — 2011. — Vol. 53, № 9. — P. 860-869.
16. Gupta A. Outcomes in children with *Clostridium difficile* infection: results from a nationwide survey / A. Gupta, D.S. Pardi, L.M. Baddour, S. Khanna // Gastro-enterol Rep. — 2016. — Vol. 4, № 4. — P. 293-298.
17. Howell M.D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection / M.D. Howell [et al.] // Archives of internal medicine. — 2010. — Vol. 170, № 9. — P. 784-790.
18. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm290838.htm>.
19. Jones A.M. *Clostridium difficile*: a European perspective / A.M. Jones, E.J. Kuijper, M.H. Wilcox // J. Infect. — 2013. — Vol. 66, № 2. — P. 115-128.
20. Kristin E. Burke *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease / Kristin E. Burke, J. Tomas Lamont // Gut. Liver. — 2014. — Vol. 8, № 1. — P. 1-6.
21. Lessa F.C. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F.C. Lessa, Mu Y., W.M. Bamberg [et al.] // N Engl J Med. — 2015. — Vol. 372, — № 9. — P. 825-834.

22. Nearly half a million Americans suffered from Clostridium difficile infections in a single year // www. cdc.gov/ media / releases /2015.
23. Rupnik M. Typing Clostridium difficile strains based on tandem repeat sequences / M. Rupnik, N.H. Zaiss, E.J. Kuijper [et al.] // BMC Microbiol. – 2009. – № 9. – P. 6.
24. Suissa D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Clostridium difficile-associated disease / D. Suissa [et al.] // British journal of clinical pharmacology. – 2012. – Vol. 74, № 2. – P. 370-375.

УДК 579.852.13: 616.34-002-078

СТАН ПРОБЛЕМИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З C. DIFFICILE ІНФЕКЦІЄЮ, В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

Воронкіна І. А., Городницька Н. І., Марющенко А. М., Кхедер С. С.

Резюме. В статті наведені показники захворюваності на Clostridium difficile інфекцію в Україні та в інших країнах світу, відмічені головні фактори ризику виникнення інфекції та розвитку ускладнень. Вказані головні напрямки їх попередження.

Ключові слова: Clostridium difficile-інфекція, нозокоміальна, фактори ризику, напрямки попередження.

УДК 579.852.13: 616.34-002-078

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С C. DIFFICILE ИНФЕКЦИЕЙ, В УКРАИНЕ И МИРЕ

Воронкина И. А., Городницкая Н. И., Марющенко А. М., Кхедер С. С.

Резюме. В статье приведены показатели заболеваемости Clostridium difficile инфекцией в Украине и в других странах мира, отмечены главные факторы риска возникновения инфекции и развития осложнений. Указаны главные направления их предупреждения.

Ключевые слова: Clostridium difficile-инфекция, нозокомиальная, факторы риска, направления предупреждения.

UDC 579.852.13: 616.34-002-078

FIGURE OF PROBLEM OF DISEASES RELATED TO C. DIFFICILE INFECTION IN UKRAINE AND IN THE WORLD

Voronkina I. A., Gorodnitskaya N. I., Maruschenko A. M., Kheder S. S.

Abstract. In recent year the amount of cases of the entestinal infection conditioned by a potential pathogenic microflora increased as a result of the wide and out-of-control use of antibiotics. Presently C. difficile acknowledge to one of basic causative agents of antibiotic-association diarrhea and enterocolitis.

To beginning of era of antibiotics a pseudomembranous colitis (PMC) met rarely enough. Every year 3-4 cases registered oneself only, and a diagnosis was set only after autopsy after characteristic changes in bowels. With beginning of era of antibiotics the number of patients on PMC began headily to grow. First C. difficile was distinguished in 1935 of Holl and O'Toole, as a representative of natural microflora of baby. Not only antibacterial preparations (clindamycin, aminopenicillins, cephalosporin of III generation) but also any other preparations (antineoplastics, preparations of platinum, cyclophosphamides, antimetabolites) assist development of infection able to violate the microflora of bowels.

For today in the whole world of C. difficile infection (CDI) is officially examined as nosocomial, this problem is carefully studied, conduct scale monitoring researches. Yes, in the USA, studies are undertaken by the Federal agency from a health protection and quality, showed that amount of hospitals patients with the diagnosis of CDI establishments unceasingly grows in clinic: 1993 year - 85,7 thousand persons, 2010 year- 346,8 thousand persons, 2013 year - 350,0 thousand persons. A death from CDI in the USA grew from 1999 for 2013 in 10 times. Annually 15-20 thousand patients die from CDI.

In Ukraine official registration of CDI is absent, that is why official indexes of morbidity and death are absent.

The plenty enough of various tests is presently for diagnostics of CDI. It is cytopatogenic test and reaction of neutralization of toxin (determination of toxin B), latex-agglutination (determination of glytamatedehydrogenase), IFA (determination of toxin A or A and B simultaneously), PCR. But from data of some researchers the reliable with deployment method of diagnostics of C. Difficile infection is a cultural method (bacteriological) that has a high sensitiveness. In the same time it is known that selection of causative agent and his authentication without determination of ability to product a toxin is insufficient, in fact no toxigenic strains do not act part in pathology of man. Thus, a bacteriological method without determination of toxigenic properties of strains can not be used, as an independent method of diagnostics. Thus, expedient is further determination of toxigenicity of the distinguished strains by other methods (for example, cytopatogenic test in the culture of cells). Presently in Ukraine the modern methods of diagnostics (PCR, IFA and other) did not get sufficient distribution in the laboratories of state establishments of health protection in connection with their complication and jewellery, in addition they can not provide all aspects of decision of this problem.

To the article the indexes of morbidity are driven on Clostridium difficile infection in Ukraine and in other countries of the world, main factors of risk of origin of infection and development of complications are marked. Main directions of their warning are indicated.

Keywords: Clostridium difficile-infection, nosocomial, risk factors, directions of warning.

*Рецензент — проф. Лобань Г. А.
Стаття надійшла 23.05.2017 року*