



УДК 616.34-06-07:615-085.33]-053.2

РАДУТНА О.А., ІВАНЬКО О.Г., КИЗИМА Н.В., КРУТЬ О.С.
Запорізький державний медичний університет

ПИТАННЯ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ КИШКОВИХ УСКЛАДНЕНЬ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ

Резюме. Метою дослідження було вдосконалення своєчасної діагностики кишкових ускладнень антибіотикотерапії, обумовлених *Clostridium difficile*-інфекцією у дітей. Обстежили дітей віком від 6 місяців до 18 років ($n = 131$), які отримували антибактеріальні препарати з приводу мікробно-запальних захворювань. У 116 з них були бактеріально-запальні захворювання, які потребували лікування антибіотиками в умовах стаціонару або поліклініки; контрольну групу становили 15 клінічно здорових дітей. Використали загальноклінічні та імуноферментні методи.

Установлено, що в дітей із соматичними захворюваннями, які отримували лікування антибіотиками у стаціонарі, найбільш поширеним кишковим ускладненням є гостра діарея, і доведено, що діарея обумовлена в більшості випадків інфекцією *Clostridium difficile*. Визначено частоту та особливості клінічного перебігу кишкових ускладнень антибіотикотерапії у дітей. Виявлено існування субклінічної форми кишечного клостридіозу. Доведено, що рецидивуючий діарейний синдром у дітей, які отримували повторні курси антибактеріальних препаратів в амбулаторних умовах, також обумовлений *Clostridium difficile*-інфекцією.

Ключові слова: антибіотикасоційована діарея, токсини, діти.

Відкриття і впровадження в медичну практику антибіотиків є значним досягненням медицини ХХ сторіччя. Але широке використання антибіотиків крім значного терапевтичного ефекту визначило і низку проблем. Найбільш значущою стала проблема порушення мікробної екології [1, 4, 5, 8]. Одним із поширених кишкових ускладнень лікування антибіотиками дітей і дорослих є антибіотикасоційована діарея (ААД) [7, 9, 10]. Як свідчать численні повідомлення, практично всі антимікробні препарати можуть викликати ААД. За результатами досліджень, найбільш важливим етіологічним фактором, що обумовлює до 90 % випадків ААД і колітів, є інфекція *Clostridium difficile* [6, 11]. Протягом останнього десятиліття спостерігається зростання захворюваності на *Clostridium difficile*-інфекцію [2, 8]. Найважливішими факторами патогенності *Clostridium difficile* є токсин А (ентеротоксин), що викликає водянисту діарею, і токсин В (цитотоксин), що має некротичну дію. Обидва токсини діють локально і синергічно [3, 5, 6]. Серйозною проблемою при інфекції *Clostridium difficile* є можливий розвиток її рецидивів, які спостерігаються впродовж 4 тижнів після закінчення курсу антибіотикотерапії. Частота рецидивів, за даними різних авторів, становить від 5 до 60 %. Механізми формування рецидивів залишаються недостатньо вивченими.

Діагностика *Clostridium difficile*-асоційованих хвороб ґрунтується на комплексній оцінці анамнестичних, клінічних і лабораторних даних. Провідну роль у встановленні і підтвердженні діагнозу інфекції *Clostridium difficile* відіграють специфічні лабораторні методи виявлення самого збудника та його токсинів. У випадках, коли спостерігають тяжку діарею з негативними тестами на токсини *Clostridium difficile*, діагностують антибіотикасоційовану (ідіопатичну) діарею, шифр К 91.8 по МКХ-10. В Україні *Clostridium difficile*-інфекція вивчена мало у зв'язку з тим, що не впроваджені методи ефективної лабораторної діагностики. Однак тільки своєчасна діагностика і встановлення етіологічних чинників кишкових ускладнень антибіотикотерапії визначають правильну лікарську тактику, ефективність

Адреси для листування з авторами:

Радутна Олена Анатоліївна
E-mail: olena.radutna@rambler.ru
Круть Олександра Степанівна
E-mail: as_krut@ukr.net

© Радутна О.А., Іванько О.Г., Кизима Н.В.,

Круть О.С., 2015

© «Здоров'я дитини», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

лікування, протиепідемічні заходи з профілактики виникнення та розповсюдження інфекції.

Мета дослідження — удосконалити своєчасну діагностику кишкових ускладнень антибіотикотерапії, обумовлених *Clostridium difficile*-інфекцією в дітей.

Обстежили дітей віком від 6 місяців до 18 років ($n = 131$), які отримували антибактеріальні препарати з приводу мікробно-запальних захворювань. 116 з них мали бактеріально-запальні захворювання та потребували лікування антибіотиками в умовах стаціонару або поліклініки; контрольну групу становили 15 клінічно здорових дітей. Хворі діти були розділені на дві групи. Першу групу становили 84 дитини, які гостро захворіли на соматичну патологію і потребували тривалої антибіотикотерапії в умовах стаціонару. Друга клінічна група спостереження — 32 дитини із рецидивуючим діарейним синдромом, який виникав в амбулаторних умовах після повторних курсів антибіотиків із приводу респіраторних та лор-захворювань. Ці діти також спостерігалися у диспансерній групі хворих на кишковий дисбактеріоз. Обов'язковими критеріями діагнозу ААД, обумовленої *Clostridium difficile*-інфекцією, вважали факт прийому антибіотика; діарею, яка виникає на тлі антибіотикотерапії, відсутність інших (інфекційних та неінфекційних) чинників діареї, а також позитивний тест на токсини *Clostridium difficile* A + B у випорожненнях. Збір біологічних проб проводили двічі: до призначення антибактеріальних препаратів та за появи діареї або за фактом проведення повного курсу антибіотикотерапії — на 21-й день спостережень (при відсутності діареї).

Позитивним результатом, який свідчить про клостридіальну інфекцію, є наявність токсинів, які дорівнюють або перевищують 1 нг у 1 мл випорожнень.

Математична і статистична обробка результатів досліджень проводилася з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica for Windows 6.1, № AXXR 712D833214SAN5 і Excel.

За результатами обстеження 84 дітей першої групи, які відповідали вимогам залучення в дослідження і отримували антибіотикотерапію з приводу гострої соматичної патології в умовах стаціонару, гостру ААД виявлено у 21 дитини (25 %). У 76 % з цих дітей діарея була асоційована з появою токсинів *Clostridium difficile* у випорожненнях. У інших 24 % хворих діарея класифікувалась як ідіопатична (неспецифічна).

Установлено, що хворі на ААД частіше зустрічались серед тих пацієнтів, які отримували три і більше курси антибіотиків (53 проти 27 % хворих) ($p_1 < 0,05$), у тому числі з обумовленою *Clostridium difficile* інфекцією (56 % хворих проти 27 %) ($p_1 < 0,05$), порівняно з дітьми без ААД. Випадки ААД спостерігались на тлі комбінованої антибіотикотерапії пеніцилінами з цефалоспоринами, а також пеніцилінами (або цефалоспоринами) із макролідами. У групі хворих, які отримували антибіотикотерапію 21 день та довше, збільшується кількість випадків ААД (43 проти 10 %) ($p_1 < 0,05$), у тому числі обумовленої *Clostridium difficile*-інфекцією (56 %) ($p_1 < 0,05$). Визначено,

що розвиток ААД та токсинування *Clostridium difficile* не залежать від віку хворих, але в групі дітей до трьох років переважно були випадки ідіопатичної ААД (100 проти 31 %) ($p_1 < 0,05$). За результатами клінічного дослідження, у дітей першої групи спостереження з ААД, обумовленою *Clostridium difficile*-інфекцією, окрім ознак діареї різного ступеня тяжкості, найбільш поширеними були лихоманка — у 87,5 % хворих, метеоризм — у 69 %, абдомінальні болі — у 75 %, лейкоцитоз — у 69 % дітей, зрушення лейкоцитарної формули вліво — у 62,5 %, підвищення швидкості осідання еритроцитів — у 75 %, ексикоз — у 31 %. Особливістю клінічних проявів *Clostridium difficile*-інфекції порівняно з ідіопатичною ААД є вірогідно висока частота локалізованого (у проекції товстого кишечника) абдомінального болю (75 проти 20 %) ($p_1 < 0,05$).

За клінічною симптоматикою діти з кишковою інфекцією *Clostridium difficile* у 44 % випадків мали ознаки ентероколіту, у 31 % — коліту з середньотяжким перебігом (56 % хворих). У дітей з ідіопатичною ААД спостерігався переважно ентеритний синдром з легким і середньотяжким перебігом. За даними копрологічного дослідження, у 16 дітей з активною *Clostridium difficile*-інфекцією були визначені такі зміни, як випорожнення з домішками зелені (81 проти 20 %; $p_1 < 0,05$), їх різкий неприємний запах (75 %; $p_1 < 0,05$), лужна реакція (69 %; $p_1 < 0,05$), порівняно з пацієнтами з ідіопатичною ААД.

З 84 дітей першої групи, що перебували у стаціонарі і отримували терапію антибактеріальними препаратами, 63 дитини не мали ознак діареї. Але у 30 % із них у випорожненнях виявлялись токсини *Clostridium difficile*. На появу у дітей цієї групи токсинів *Clostridium difficile* не впливала кількість курсів і тривалість антибіотикотерапії. Випадки субклінічної форми клостридіальної інфекції частіше спостерігались у дітей віком 15–18 років (42 проти 9 %) ($p_1 < 0,05$). При дослідженні клінічного стану хворих із субклінічною формою *Clostridium difficile*-інфекції виявили, що у 16 % із них спостерігались абдомінальні болі, у 10 % — симптоми метеоризму, у 32 % — лейкоцитоз периферійної крові.

Усі діти другої групи спостереження страждали на рецидивуючий діарейний синдром, що виникав після повторних курсів антибіотиків в амбулаторних умовах. Більшість дітей цієї групи (85 %) були віком до трьох років. При проведенні аналізу результатів дослідження у 72 % хворих виявлено токсини *Clostridium difficile* у випорожненнях. У інших 28 % хворих діарея класифікувалась як ідіопатична. Клінічні спостереження дітей другої групи свідчать, що особливістю був інтермітуючий перебіг хвороби, коли періоди поліпшення стану випорожнень чергувалися із загостреннями діареї, але загальний стан дітей був малозмінений.

За результатами імуноферментного дослідження, при аналізі середніх рівнів вмісту токсинів у випорожненнях встановлено, що між активною ($3,80 \pm 0,97$ нг/мл), рецидивуючою ($3,77 \pm 0,73$ нг/мл) та субклінічною ($2,60 \pm 0,28$ нг/мл) формою *Clos-*

tridium difficile-інфекції розбіжностей не виявляється. Відмічається лише, що за латентної форми рівні токсинів дещо менші. Установлено, що рівень утворення у кишечнику токсинів, який досягає порогу 1 нг/мл і вважається небезпечним для стану кишечника, не визначає тяжкість захворювання і не відповідає ступеню надлишкового бактеріального росту.

Висновки. Таким чином, визначення рівня токсинів *Clostridium difficile* у комплексі із клінічними даними інформативне для ранньої діагностики тяжкості перебігу та своєчасного призначення профілактичних заходів щодо кишкових ускладнень антибіотикотерапії в дітей.

Головним етіологічним фактором антибіотикасоційованої діареї є *Clostridium difficile*-інфекція, що підтверджено позитивними тестами на клостридіальні токсини у 76 % хворих. Установлено, що рівень токсинів *Clostridium difficile* у випорожненнях дітей, який досягає порогу 1 нг/мл і вважається небезпечним для стану кишечника, не відповідає тяжкості захворювання.

Клостридіальна інфекція проявляється формами від субклінічної до тяжкої діарейної, із гострим або рецидивуючим перебігом. Особливістю клінічних проявів гострої клостридіальної діареї порівняно з ідіопатичною є домінування колітного синдрому (75 та 10 % хворих відповідно), що характеризує тяжкість її перебігу і визначає прогноз у хворого.

Список літератури

1. Bartlett J.G. *Clostridium difficile: progress and challenges* / J.G. Bartlett // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2010. — Vol. 1213 (1). — P. 62-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05863.x

2. Clements A.C. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread / A.C. Clements, R.J. Magalhaes, A.J. Tatam [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 10 (6). — P. 395-404. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70080-3.

3. Crobach M.J. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI)* / M.J. Crobach, O.M. Dekkers, M.H. Wilcox, E.J. Kuijper // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1053. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x.

4. Freeman J. *The changing epidemiology of Clostridium difficile infections* / J. Freeman, M.P. Bauer, S.D. Baines [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2010. — Vol. 23 (3). — P. 529-549. doi: 10.1128/CMR.00082-09

5. Heinlen L. *Clostridium difficile* infection / L. Heinlen, J.D. Ballard // *Am. J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 340 (3). — P. 247-252. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8

6. Kelly C.P. *Clostridium difficile — more difficult than ever* / C.P. Kelly, J.T. LaMont // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1932-1940. doi: 10.1056/NEJMra0707500

7. Khanna S. *The growing incidence and severity of Clostridium difficile infection in inpatient and outpatient settings* / S. Khanna, D.S. Pardi // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 4. — P. 409-416. doi: 10.1586/egh.10.48.

8. Kim J. *Epidemiological Features of Clostridium difficile-Associated Disease Among Inpatients at Children's Hospitals in the United States, 2001-2006* / J. Kim, S. Smathers, P. Prasad [et al.] // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122. — P. 1266-1270. doi: 10.1542/peds.2008-0469.

9. Lavallée C. *Fatal Clostridium difficile enteritis caused by the BI/NAP1/027 strain: a case series of ileal C. difficile infections* / C. Lavallée, B. Laufer, J. Pépin [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2009. — Vol. 15 (12). — P. 1093-1099. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03004.x

10. Leclair M.A. *Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit* / M.A. Leclair, C. Allard, O. Lesur, J. Pépin // *J. Intensive Care Med.* — 2010. — Vol. 25(1). — P. 23-30. doi: 10.1177/0885066609350871.

11. Weiss K. *Multipronged intervention strategy to control an outbreak of Clostridium difficile infection (CDI) and its impact on the rates of CDI from 2002 to 2007* / K. Weiss, A. Boisvert, M. Chagnon [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 30 (2). — P. 156-162. doi: 10.1086/593955.

Отримано 05.01.15 ■

Радутная Е.А., Иванько О.Г., Кизима Н.В., Круть А.С.
Запорожский государственный медицинский университет

ВОПРОСЫ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ КИШЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. Целью исследования было усовершенствование своевременной диагностики кишечных осложнений антибиотикотерапии, обусловленных *Clostridium difficile*-инфекцией у детей. Обследовали детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (n = 131), которые получали антибактериальные препараты по поводу микробно-воспалительных заболеваний. У 116 из них были бактериально-воспалительные заболевания, и они нуждались в лечении антибиотиками в условиях стационара или поликлиники; контрольную группу составили 15 клинически здоровых детей. Использовали общеклинические и иммуноферментные методы.

Установлено, что у детей с соматическими заболеваниями, которые получали лечение антибиотиками в стационаре, наиболее распространенным кишечным осложнением является острая диарея, и доказано, что диарея обусловлена в большинстве случаев инфекцией *Clostridium difficile*. Определены частота и особенности клинического течения кишечных осложнений антибиотикотерапии у детей. Обнаружено существование субклинической формы кишечного клостридиоза. Доказано, что рецидивирующий диарейный синдром у детей, получавших повторные курсы антибактериальных препаратов в амбулаторных условиях, также обусловлен *Clostridium difficile*-инфекцией.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, токсины, дети.

Radutna O.A., Ivanko O.H., Kyzyma N.V., Krut O.S.
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

THE ISSUE OF EARLY DIAGNOSIS OF INTESTINAL COMPLICATIONS AT ANTIBIOTIC THERAPY IN CHILDREN

Summary. The objective of the research was to improve the timely diagnosis of intestinal complications of antibiotic therapy, caused by *Clostridium difficile* infection in children. We have examined 131 children aged from 6 months to 18 years who received antibiotics for microbial-inflammatory diseases. 116 of them suffered from bacterial-inflammatory diseases, which required antibiotic therapy at hospital or polyclinic; the control group consisted of 15 apparently healthy children. We have used general clinical and immunoenzyme methods.

It has been found that in children with somatic diseases, who received antibiotic treatment in hospital, acute diarrhea was the most common intestinal complication, and it has been proved that diarrhea, in most cases, is caused by *Clostridium difficile* infection. The incidence and clinical features of intestinal complications of antibiotic therapy in children were determined. The existence of subclinical forms of *Clostridium difficile* infection has been revealed. It is proved that recurrent diarrheal syndrome in children, who received repeated courses of antibacterial drugs in outpatient conditions, is also caused by *Clostridium difficile* infection.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, toxins, children.