

clearance of HCV are HBV-coinfection, the absence of HIV-infection, icteric form of acute hepatitis C in the anamnesis, female gender, and age up to 40 years. Important genetic predictors of HCV spontaneous clearance of are variants of single nucleotide polymorphisms of the human gene IL28B and their genotypes: CC rs12979860 and TT rs8099917.

Key words: *chronic hepatitis C, HCV spontaneous clearance, human gene IL28B polymorphism, predictors.*

УДК 616.981.58:616.348-002]-02-092-036-036.22-08-084

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ІНФЕКЦІЯ – НОВИЙ ВИКЛИК ХХІ СТОРІЧЧЯ

О.М. Зінчук, О.О. Зубач

Резюме. *Проведено аналіз сучасних даних літератури відносно причини виникнення, механізмів розвитку, особливостей перебігу, а також підходів до діагностики, лікування і профілактики інфекції викликаною Clostridium difficile. Представлено аналіз власних клінічних випадків вказаної патології.*

Ключові слова: *Clostridium difficile, псевдомембранозний коліт, ванкоміцин, метронідазол.*

За останні 10–15 років різко зросла захворюваність на *C. difficile*-інфекцію (CDI) в Україні і у світі, що пов'язано з широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотиків. Якщо в попередні роки зустрічалися переважно спорадичні випадки хвороби, то на сьогоднішній день почастішали епідемічні спалахи, особливо в стаціонарах.

Мета дослідження: проаналізувати світову наукову літературу останніх років стосовно особливості патогенезу, клініки, лікування та профілактики CDI. З'ясувати клінічні особливості перебігу хвороби у пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) за останні 12 місяців.

Матеріали та методи

Проаналізовано наукові огляди та оригінальні дослідження бази даних Medline, а також клініко-лабораторні дані 10 хворих на CDI, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ЛОІКЛ.

Результати досліджень та їх обговорення

У 70-х роках ХХ сторіччя встановлено, що етіологічним чинником псевдомембранозного коліту (ПМК) є *Clostridium difficile*. Перебіг хвороби тяжкий із значною інтоксикацією, колітичним синдромом та потребою в серйозному лікуванні. При цьому вживання антибіотиків вважається однією з основних причин виникнення хвороби [2, 3]. Враховуючи, що вперше

ПМК описав Finney ще у 1938 році задовго до початку застосування антибіотиків, думати про єдиний причинно-наслідковий зв'язок «антибіотик – ПМК» не приходиться [4]. Лише в 1977р. Larson та співавтори змогли ідентифікувати токсин, який продукує *C. difficile*, що, як з'ясувалося в подальшому, і був етіологічним фактором розвитку ПМК [5]. Сама *C. difficile* була вперше виявлена в кишковому вмісті дітей раннього віку ще у 1935 році [6, 7]. Потрібно зазначити, що у здорових людей часто вдається виділити з фекалій *C. difficile* (до 3% людей), але в присутності нормальної флори, цей збудник не здатен проявляти своїх патогенних властивостей [3]. При вживанні антибіотиків в організмі людини ліквідуються не лише патогенні мікроорганізми, але й нормальна мікрофлора. Це дає змогу активізуватися *C. difficile*, якій антибіотики широкого спектру дії не шкодять. Так, частота виявлення *C. difficile* в калі у цих випадках зростає до 20% [8]. Отже, прийом антибіотиків можна розцінювати як один з основних пускових механізмів або факторів ризику *C. difficile*-інфекції. Також до факторів ризику на сьогодні відносять: вік понад 64 роки, імуносупресію, тривалу госпіталізацію, харчування через зонд, проведення інвазивних діагностичних маніпуляцій на кишці, прийом антисекреторних (зокрема інгібітори протонної помпи), нестероїдних протизапальних, проносних препаратів, нейролептиків, застосування променевої та хіміотерапії, обширні хірургічні втручання, особливо на ШКТ, тяжку фонову соматичну патологію [3, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Європейські та американські науковці позиціонують CDI як окрему інфекційну хворобу, яка характеризується наявністю дисфункції товстої кишки, гіпертермії, ознаками інтоксикації, які виникли на тлі лікування антибіотиками, або через 1–3 тижні після лікування. При цьому обов'язковим є позитивний результат на наявність токсинів *C. difficile* в випорожненнях чи гістологічне підтвердження псевдомембранозного коліту [13].

За останні роки значно зросла частота внутрішньолікарняного інфікування *C. difficile*. Особливий ріст захворюваності на CDI фіксується з початку 2000 років серед пацієнтів літнього віку, які тривало знаходяться в медичних закладах [15, 16]. При цьому відзначається почастищення не тільки спорадичних випадків, а й внутрішньолікарняних спалахів у геріатричних, травматологічних, хірургічних відділеннях [3]. За даними американських дослідників, з 2000 до 2005 року захворюваність на CDI виросла фактично в 2 рази [17].

Механізм зараження CDI – фекально-оральний. Найчастішими факторами передачі є забруднені руки та речі медичного персоналу і пацієнтів, а також брудні поверхні медичного устаткування [18, 19, 20].

Найважливішими механізмами у виникненні CDI є продукування *C. difficile* токсинів А та В. Токсин А володіє прозапальним ефектом. У дослідях на тваринах доведена значна здатність токсину А до підвищення судинної

проникності та ексудації. Токсин В володіє вираженою цитотоксичною дією на колоноцити: ушкоджує клітинні мембрани та мікосоми, викликає запалення, крововиливи та некрози. Сумація зазначених впливів призводить до посилення виділення рідини у кишку та розвитку запалення слизової оболонки [1, 2, 13].

Основним методом специфічної діагностики, за допомогою яких сьогодні підтверджують діагноз CDI є імуоферментний аналіз для виявлення токсинів А і В у фільтратах калу. Дослідження проводиться протягом кількох годин, чутливість методу 65–80%, специфічність 95–98%. Метод найширше використання. Також можна визначати цитотоксичність для культури фібробластів під впливом токсинів збудника у фільтраті калу. Позитивний результат – нейтралізація цитопатичного ефекту специфічною сироваткою. Чутливість методу 90–100% і специфічність 99–100%. Інформативною є полімеразна ланцюгова реакція для визначення токсинів А і В. Тест характеризується високими показниками чутливості і специфічності, але він ще не знайшов широкого застосування в клінічній практиці. В Україні методи специфічної лабораторної діагностики практично не використовуються.

Особливе місце у постановці діагнозу CDI займає колоноскопія. За допомогою цього метода визначають місце знаходження та протяжність процесу в кишці. При легких та середньотяжких формах CDI характерні зміни знаходь у чверті пацієнтів, а при тяжкому перебігу хвороби специфічні ознаки виявляють у 87% хворих [13]. Зазвичай, в місці ураження спостерігається набряк, гіперемія, рихлість слизової. На тлі цих змін виявляють типові біложовті псевдомембранозні бляшки розміром до 1,5–2 см, під якими розташовані точкові некрози та виразки. Кількість бляшок може бути від кількох до суцільного зливного поля. До складу псевдомембран входять фібрин, муцин, відшарований епітелій, лейкоцити та бактерії [1, 4, 5]. Не всім пацієнтам можливо провести колоноскопію (ранній післяопераційний період, у хворих із порушенням свідомості, у випадку фульмінантного коліту) [21]. У цих випадках на допомогу клініцистам придуть УЗД та КТ.

Першим кроком лікування CDI є відміна антибіотика, який спричинив хворобу. Також необхідно відмінити (якщо було застосовано) препарати які послаблюють перистальтику кишки (іomodіум). У разі легкого та середньотяжкого перебігу застосовують метронідазол по 500 мг х 3 рази на добу усередину 10–14 днів. У разі тяжкого перебігу застосовують ванкоміцин по 125 мг х 4 рази на добу усередину 10–14 днів. Якщо через 3–5 днів відсутній відчутний клінічний ефект від лікування, то ванкоміцин поєднують з метронідазолом.

Важливе місце у лікуванні CDI посідає відновлення нормальної мікрофлори кишківника. На сьогодні проведена велика кількість досліджень, присвячених питанню застосування пробіотиків в якості профілактичних та лікувальних засобів при CDI. Нажаль, доказової бази в них недостатньо для того, щоби чітко стверджувати про доцільність застосування засобів цієї групи при

даний проблемі [23]. Потрібне проведення додаткових досліджень для визначення того, які пробіотики є найефективнішими, для якого роду пацієнтів, і по відношенню до якого зокрема антибіотику вони працюють [24, 25].

Застосування людського імуноглобуліну у дозі 400 мг/кг внутрішньовенно рекомендується з 2011 року Департаментом охорони здоров'я Великої Британії у тяжких або рецидивуючих випадках CDI, хоча рандомізованих контрольованих клінічних досліджень з цього приводу не проводилося [22, 26]. Американські вчені вважають, що в якості монотерапії CDI (рецидивуючої) імуноглобулін застосовувати неефективно, але вказують про доцільність застосування імуноглобуліну хворим з рецидивами CDI на фоні гіпогамаглобулінемії [16].

У 2013–2014 роках у Обласній інфекційній клінічній лікарні м. Львова ми спостерігали 10 хворих на CDI. Всі хворі були жінки. Середній вік (40,7±6,55) років. Мінімальний вік – 19 років, максимальний – 81 рік. 6 із 10 хворих були віком до 40 років. У 7 хворих хвороба асоційована з отриманням цефтриаксону (у однієї пацієнтки хвороба розвинулася після одноразового введення 2 г цефтриаксону перед оперативним втручанням із приводу пупкової киля). У решти хворих факт прийому антибіотиків з'ясувати не вдалося. Середньотяжкий перебіг – у 6 хворих, важкий перебіг – у 4-х хворих. Ендоскопічно діагноз підтверджений у 5 хворих із 10 (картина, характерна для псевдомембранозного коліту). У однієї хворої діагноз підтверджено патанатомічно. Для лікування застосовувався метронідазол та/або ванкоміцин. Рецидивуючий перебіг спостерігався у 4-х хворих. У 3-х хворих – по одному рецидиву, у 1 хворої – два рецидиви.

Основою профілактики CDI – є запобігання внутрішньолікарняній передачі збудника. Ізоляція пацієнтів – обов'язкова. Наводяться чіткі дані про значне підвищення ризику інфікування при близькому контакті пацієнтів (сусіди по палаті) [27]. Дотримання заходів особистої гігієни, адекватна обробка медичного устаткування та інструментарію, миття рук медичного персоналу та пацієнтів з милом також мають вагомe значення [18].

Висновки:

1. Оскільки хвороба спричиняється специфічним збудником, хворі є гострозаразними і потребують суворої ізоляції, реалізуються всі ланки епідемічного процесу, то CDI слід вважати типовою інфекційною хворобою, а значить ця хвороба повинна бути предметом діяльності інфекціоністів та епідеміологів.
2. Важливим аспектом профілактики CDI є раціональне використання антибіотиків.
3. Потребують перегляду програми навчання студентів та курсантів ФПДО із включенням у практичні заняття і лекційний курс матеріалів щодо CDI.

Література

1. Анастасий Н.А. Антибиотикассоциированная диарея: проблемы диагностики / Н.А. Анастасий, Д.Н. Дударь // *Клінічна імунологія*. – 2011. – № 2 (41). – С. 56–58.
2. Шифрин О.С. Антибиотикассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики / О.С. Шифрин, Л.Н. Андросова // *РЖГТК*. – 2003. – № 5. – С. 82–86.
3. Копча В.С. Антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування / В.С. Копча // *Інфекційні хвороби*. – 2007. – № 3. – С. 87–96.
4. Циммерман Я.С. Антибиотикассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // *Клиническая медицина*. – 2005. – № 12. – С. 12–19.
5. Петрук М.Н. Псевдомембранозный колит / М.Н. Петрук, С.П. Нешитов // *Хирургия*. – 2009. – № 4. – С. 55–60.
6. Hall I.C. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis* / I.C. Hall, E. O'Toole // *Am J Dis Child*. – 1935. № 49. – P. 390–402.
7. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. R.H. George, J.M. Symonds, F. Dimock [et al.] // *BMJ*. – 1978. – № 1. – P. 695.
8. Богун Л.В. Антибиотико-ассоциированная диарея / Л.В. Богун, И.Г. Березняков // *Сімейна медицина*. – 2006. – № 3. – С. 17–21.
9. Багрій М.М. Псевдомембранозний коліт: клініко-морфологічний аналіз фатального випадку / М.М. Багрій // *Архів клінічної медицини*. – 2012. – № 2(18). – С. 95–99.
10. *Clostridium difficile* in Long-Term-Care Facilities for the Elderly / Andrew E. Simor, Suzanne F. Bradley, Larry J. Strausbaugh [et al.] // *Infection control and hospital epidemiology*. – Vol.23. – № 11. – P. 696–703.
11. Janarthanan S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis / S. Janarthanan, I. Ditah, DG. Adler, MN. Ehrnpreis // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – № 107. – P. 1001–1010.
12. Григорьева Г.А. Ассоциированная с лечением диарея и псевдомембранозный колит (диагностика и лечение) / Г.А. Григорьева // *Терапевтический архив*. – 2001. – № 8. – С. 75–76.
13. Тумак І.М. Діарея і псевдомембранозний коліт, зумовлені *Clostridium difficile* / І.М. Тумак // *Медицина світу*. – 2010. – № 6. – С. 20–25.
14. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / Stuart H. Cohen, Dale N. Gerding, Stuart Johnson [et al.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2010. – Vol. 31. – № 5. – P. 431–455.
15. National point prevalence of *Clostridium difficile* in US health care facility inpatients 2008 / W.R. Jarvis, J.A. Schlosser, A.A. Jarvis [et al.] // *Am J Infect Control*. – 2009. – № 37. – P. 263–270.
16. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections / Christina M. Surawicz, Lawrence J. Brandt, David G. Binion [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – № 108. – P. 478–498.
17. Zilberberg MD. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000–2005 / MD. Zilberberg, AF. Shorr, MH. Kollef // *Emerg Infect Dis*. – 2008. – № 14. – P. 929–931.
18. Schutze G.E., Willoughby R.E.. *Clostridium difficile* infection in infants and children / G.E. Schutze, R.E. Willoughby // *Pediatrics*. – 2013. – № 131(1). – P. 196–200.

19. Utility of perirectal swab specimens for diagnosis of *Clostridium difficile* infection / S. Kundrapu, VCK. Sunkesula, LA. Jury [et al.] // Clin Infect Dis. – 2012. – № 55. – P. 1527–1530.

20. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea / MH. Samore, L. Venkataraman, PC. DeGirolami [et al.] // Am J Med. – 1996. – № 100. – P. 32–40.

21. Псевдомембранозний коліт – актуальна проблема сучасної антибіотикотерапії / Ю.С. Лисюк, І.А. Бокотей, О.І. Занік, В.П. Андрущенко // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 2 (53). – С. 89–91.

22. Mark H. Wilcox. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection / Mark H. Wilcox. – 2013. – 29 p.

23. Wilcox MH. Probiotics and diarrhea: data are not widely applicable / MH. Wilcox, JA. Sandoe // BMJ. – 2008. – № 335. – P. 171.

24. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? / S. Johnson, PJ. Maziade, LV. McFarland [et al.] // Int J Infect Dis. – 2012. – № 16. – P. 786–92.

25. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis / S. Hempel, SJ. Newberry, AR. Maher [et al.] // JAMA. – № 307. – P. 1959–1969.

26. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review / MS. Abougergi, JH. Kwon // Dig Dis Sci. 2011. – № 56. – P. 19–26.

27. Chang VT. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea / VT. Chang, K. Nelson // Clin Infect Dis. – 2000. – № 31. – P. 717–722.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ІНФЕКЦІЯ – НОВИЙ ВИЗОВ ХХІ ВЕКА

А.Н. Зинчук, Е.А. Зубач

Резюме. *Проведен анализ современных данных литературы относительно причины возникновения, механизмов развития, особенностей течения, а также подходов к диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной Clostridium difficile. Представлен анализ собственных клинических случаев указанной патологии.*

Ключевые слова: *Clostridium difficile, псевдомембранозный колит, ванкомицин, метронидазол.*

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFECTION – NEW CHALLENGE OF XXI CENTURY

А.Н. Zinchuk, О.А. Zubach

Summary. *The main causes of appearance, clinical peculiarities, basic methods of diagnosis and the main principles of treatment and prevention of Clostridium difficile-infection are described in article.*

Keywords: *Clostridium difficile, pseudomembranous colitis, vancomycin, metronidazole.*