

В. Д. ГЕРТМАН, Е. И. ДЕГТЯРЕВА, К. Н. ДОРОШЕВИЧ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ CLOSTRIDIUM DIFFICILE У ПАЦИЕНТОВ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

vikagertman@yandex.by, elena.degtyaryova@tut.by,

kristina.doroshevich@mail.ru

Clostridium difficile часто обнаруживаются в окружающей среде и могут быть изолированы из почвы. Основной механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Источником инфекции является человек (чаще пациенты, получающие антибиотики широкого спектра действия, и дети).

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, антибиотико-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция, *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile – грамположительные, спорообразующие анаэробные бактерии. Впервые описаны в 1935 г. I. Hall et E. O'Toole.

C. difficile широко распространена в природе, ее можно обнаружить в морских отложениях и почве, она была выделена из кишечника верблюдов, лошадей, собак, кошек и домашних птиц. Бессимптомное

носительство *C. Difficile* среди здоровых новорожденных – 50 %, однако по мере развития микрофлоры кишечника, процент носительства уменьшается и среди взрослых людей не превышает 4 %.

Споры *C. difficile* устойчивы к воздействию химических и физических факторов и могут длительно оставаться жизнеспособными в условиях окружающей среды.

Основные факторы патогенности – токсины А и В, которые в организме человека проявляют синергизм действия. Токсин А – энтеротоксин, нарушающий барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В – цитотоксин. Он сильнее токсина А в 1000 раз и для развития инфекции обязателен. В эксперименте пикограмм токсина В способен оказывать цитопатический эффект. В большинстве случаев при псевдомембранозном колите (ПМК) поражение ограничено толстой кишкой. При тяжелых формах заболевания возможны системные осложнения, в том числе лихорадка, гипотензия и шок. В экспериментах на животных показано, что это связано с системным распространением токсинов. Около 10 % штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин (binarytoxin – CDT). Этот токсин относится к семейству клостридиальных *iota-like* токсинов. Штаммы, продуцирующие бинарный токсин, отличаются повышенной вирулентностью. У пациентов, инфицированных таким штаммом, ПМК протекает в более тяжелой форме и чаще отмечаются рецидивы заболевания и смертельные исходы. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными [7].

Клинически ПМК проявляется диарейным синдромом, который в определенных случаях может быть единственным симптомом клостридиальной инфекции. Иногда заболевание может начинаться с лихорадки, достигающей 40 °С. Частота дефекаций в сутки достигает 5 и более раз, доходя в отдельных случаях до 20–30. Стул, как правило, водянистый, небольшого объема, однако в ходе клинических проявлений могут наблюдаться симптомы нарушения водно-электролитного баланса, связанные с частой дефекацией. Диарея может длиться более 8 недель, в редких случаях нарушение стула может носить перемежающийся характер, когда диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся таковым в течение 1–2 дней. Часто стул содержит примесь слизи, наличие крови для данной диареи не характерно.

Лечение данной инфекции имеет два направления: консервативное и хирургическое. Консервативное лечение предполагает использование метронидазола в дозе 500 мг, при отсутствии клинического эффекта – ванкомицин в дозе 125 мг. При рецидивах следует использовать ванкомицин в дозировке 500 мг.

В настоящее время в ряде стран используется препарат из группы макролидов – фидаксомицин. В лечении тяжелых форм инфекции используется производное миноциклина – тигециклин (при отсутствии эффекта от ванкомицина и метронидазола).

Хирургическое лечение применяется при тяжелом течении инфекции, связанной с возникновением осложнений, таких как токсическая дилатация, перфорация и т.д. Степень хирургического вмешательства зависит от ряда факторов, при незначительных осложнениях оперативное вмешательство ограничивается формированием илеостомы, с последующим введением антибиотиков, а при выраженной токсической дилатации с диастатическим повреждением или перфорацией стенки кишки возникает необходимость выполнения экстренной операции – колэктомии.

Применение пробиотиков может значительно снизить заболеваемость антибиотико-ассоциированной диареей (ААД) и ПМК и может являться перспективным средством для лечения и профилактики инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Также продолжаются исследования по поиску и выделению бактериофага против *C. difficile*, что станет перспективным методом лечения данной инфекции.

Риск рецидивирования данной инфекции достаточно велик и в отдельных случаях может достигать 70 %. Механизм рецидивирования неизвестен, однако полагают, что причина возобновления инфекции сводится к сохранению спор *C. difficile* в кишечнике, однако не исключают и возможность реинфицирования. К факторам риска рецидива относят: наличие ПМК в анамнезе, длительные курсы антибиотико- и химиотерапии [2].

Данная бактерия в настоящее время является одним из наиболее частых возбудителей ААД (15–20 %) и ПМК. ААД – одно из осложнений лечения антибиотиками, встречается у 5–25% пациентов. Частота развития ААД зависит от многих факторов, среди которых: вид препарата, который принимал пациент, длительность приема, дозировка, также в настоящее время имеются данные о том, что риск заболевания ААД увеличивается с возрастом, люди старше 65 лет более подвержены данному заболеванию, нежели пациенты других возрастных групп. Среди препаратов, на фоне применения которых может возникнуть ААД, выделяют такие как: клиндамицин, хинолоны, цефалоспорины 2–3-й генерации и карбапенемы.

В период с 2006 по 2009 год в городе Катар на базе больницы Хамад было проведено исследование, в ходе которого у 123 человек была диагностирована инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*. Также было

установлено: средний возраст пациентов – 51 год; наиболее частым сопутствующим заболеванием являлась артериальная гипертензия (41,5 %); нозокомиальная инфекция была выявлена в 82 % случаев; основным клиническим симптомом стала водянистая диарея (96,7 %); антимикробные препараты были отменены в 50,5 % случаев, а назначение метронидазола в качестве первоначального лечения было применено в 95,9 % случаев. Рецидив инфекции наблюдался у 10,2 % больных, а 30-дневная летальность составила 30,9 % [8].

В период с 2001 по 2006 год в 22 автономных детских больницах США было проведено исследование, в ходе которого было диагностировано 4895 случаев *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи. Также было установлено, что за исследуемый период ежегодная заболеваемость *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей увеличилась с 2,6 до 4,0 случаев на 1000 госпитализаций, средний возраст детей составил 4 года, большинство пациентов (67 %) имели сопутствующие хронические заболевания. Показатели колэктомии и смертности от всех причин среди детей с *Clostridium difficile* – ассоциированной диареей в течение всего периода исследования не увеличивались [6].

За период 2015 года в больнице при Иорданском университете было проведено исследование, в ходе которого было взято 287 проб кала у младенцев. При анализе полученных данных был сделан вывод: всего было выделено 37 случаев из 287 (12,9 %) у детей в возрасте до 1 года, из них 20 (54,1 %) – токсигенные. Также была установлена 100 % чувствительность штаммов *Clostridium difficile* к ванкомицину и метронидазолу и высокую резистентность к эритромицину и ципрофлоксацину (29,7 %) [1].

В 2019 году в г. Чунцине, Юго-Западный Китай, было диагностировано 175 случаев ААД, из них 122 случая *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции (КДАИ). Частота встречаемости ААД и КДАИ составила 0,58 и 0,18 на 1000 госпитализаций соответственно. Хроническая болезнь почек и применение цефалоспоринов были независимыми факторами риска развития КДАИ. Также было установлено, что ни один штамм не был устойчив к метронидазолу и ванкомицину [4].

С июня 2016 по сентябрь 2017 года в Китае было зарегистрировано 839 случаев антибиотико-ассоциированной диареи, среди которых 107 (12,8 %) пациентов были инфицированы *C. difficile* culture positive, а 73 (8,7 %) – токсигенным *C. difficile* (ТCD). Также была установлена высокая чувствительность к ванкомицину и метронидазолу и высокая резистентность к эритромицину и ципрофлоксацину (53,4 %).

Также в 2019 году в Китае проводилось исследование *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи среди младенцев. Была сделана выборка

среди 1098 здоровых младенцев и установлено: 250 (22,8 %) случаев Clostridium difficile-ассоциированной диареи, среди которых более половины штаммов были токсигенными (55,2 %). Также была выявлена высокая резистентность Clostridium difficile к рифамицину [2].

В период с 1 июня 2010 года по 30 июня 2018 года в Каролинской университетской больнице (Швеция) было проведено 328 тестов на Clostridium difficile-ассоциированную инфекцию (КДАИ) у детей, среди которых 206 дало положительный результат. У 63/206 (30,6 %) детей был зафиксирован >1 эпизод КДАИ. Средний уровень инфицирования составил 8,5 на 100 000 детей.

В 2016 году во Франции был проведен статистический анализ эпидемиологических особенностей КДАИ. В 2016 году заболеваемость КДАИ в остром периоде заболевания составила 3,6 случая на 10 000 случаев. В период с 2010 по 2016 год наблюдался статистически значимый рост заболеваемости КДАИ (+14 % в год), а частота тестирования составила 47,4 на 10 000 случаев [3].

В 2019 году нами было проведено исследование на базе Гомельского областного клинического онкологического диспансера. Была проведена выборка среди пациентов, находившихся на лечении в урологическом отделении с диагнозом «рак предстательной железы» в период с 2014 по 2018 год. В основе исследования лежали такие факторы, как: возраст пациентов, количество курсов химиотерапии, стадия заболевания, смерть от основного заболевания. В ходе исследования за 2014–2018 год было обследовано 387 пациентов, среди которых 177 человек с признаками диареи, ассоциированной с C. difficile. Данные пациенты получали химиотерапевтическое лечение в связи со своим заболеванием (рисунок 1).

количество пациентов с диареей

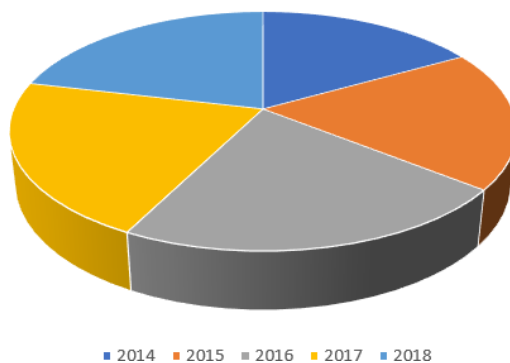


Рисунок 1 – График распределения пациентов с признаками диареи по годам.
2014 год – 38,5 % (32 из 83 обследованных пациентов), 2015 – 43,2 % (32 из 74 обследованных пациентов), 2016 – 50 % (41 из 82 обследованных пациентов), 2017 – 48,5 % (33 из 68 обследованных пациентов), 2018 – 48,8 % (39 из 80 обследованных пациентов)

Также было проведено исследование препаратов, которые получали пациенты, страдающие данным заболеванием. Наиболее часто встречающимся химиотерапевтическим препаратом, на фоне приёма которого у пациентов возникал ПМК – Элегард (частота встречаемости составила 54 %), на 2 месте – Декапептил-депо (частота встречаемости ПМК – 22 %), на 3 месте – Нитрол (частота встречаемости ПМК – 15,5 %).

Основываясь на проведенном исследовании, мы можем сделать следующие выводы: наиболее часто встречающаяся стадия заболевания, которая приводит к диарее, ассоциированной с *C. difficile* – 4(63,4 %), количество курсов химиотерапии – от 7 до 10 (63,4 %), средний возраст пациентов составил 66 – 70 лет.

Список литературы

- 1 Abu-Khader, E. N. Epidemiological Features of *Clostridium difficile* colonizing the Intestine of Jordanian Infants/ E. N. Abu-Khader, E. F. Badran, A. A. Shehabi// International Journal of Microbiology. – 2017. – Vol. 47, iss. 10. – P. 3-5.
- 2 Cui, Q. Epidemiological investigation of *Clostridioides difficile* colonization in Chinese community infants/ Q. Cui, J. Yang, Y. Niu, C. Qiang, Z. Li, K. Xu, R. Li, D. Shi, H. Wei, X. Zhao, X. Wang, S. Sun, J. Zhao // Anaerobe. – 2019. – Vol. 56, iss. 4. – P. 116-123.
- 3 Colomb-Cotinat, M. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections, France, 2010 to 2017/ M. Colomb-Cotinat, L. Assouvie, J. Durand, C. Daniau, L. Leon, S. Maugat, S. Soing-Altrach, C. Gateau, J. Couturier, I. Arnaud, P. Astagneau, A. Berger-Carbonne, F. Barbut // Euro Surveill. – 2019. – Vol. 24, iss. 35. – P. 213-217.
- 4 Dai, W. Characteristics of *Clostridium difficile* isolates and the burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in a tertiary teaching hospital in Chongqing, Southwest China/ W. Dai, T. Yang, L. Yan // BMC Infect Diseases. – 2020. – Vol. 20, iss. 277. – P. 5-7.
- 5 Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, Е. А. Полуэктова, О. С. Шифрин, А. С. Тертычный, А. С. Трухманов, А. А. Шептулин, Е. К. Баранская, О. С. Ляшенко, К. В. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №26. – С.56-65.
- 6 Kim, J. Epidemiological Features of *Clostridium Difficile*-Associated

Disease Among Inpatients at Children's Hospitals in the United States, 2001– 2006/ J. Kim, S. A. Smathers, P. Prasad, K. H. Leckerman, S. Coffin, T. Zaoutis// Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, iss. 4. – P. 1266-1270.

7 Немцов, Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л. М. Немцов // Вестн. Витебск. Гос. ун-та. – 2014. – №3. – С. 6-19.

8 Fahmi, Y. K. Epidemiological features of Clostridium difficile infection among inpatients at Hamad General Hospital in the state of Qatar, 2006–2009/

Y. K. Fahmi, M. Abu-Khattab, D.Anand, K.Baager, A. Alaini, M. A.Siddique,

S. F. Mohamed, M. I. Ali, M. M. Al bedawi, M. S. Naser// Travel Medicine and Infectious Disease. -2012. – Vol. 10, iss. 4. – P. 179-185.

9 Zhou, Y. Epidemiology of Clostridium difficile infection in hospitalized adults and the first isolation of C. difficile PCR ribotype 027 in central China/ Y. Zhou, L. Mao, J. Yu // BMC Infect Diseases. – 2019. – Vol. 19, iss. 232. – P. 5-7.