



О.А. Радутна

**ІНФЕКЦІЙНО-ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ КИШКОВИХ УСКЛАДНЕНЬ  
ПІД ЧАС АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ**

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** діти, антибіотикоасоційована діарея, інфекція *Clostridium difficile*.**Ключевые слова:** дети, антибиотикоассоциированная диарея, инфекция *Clostridium difficile*.**Key words:** children, antibiotic-associated diarrhea, infection *Clostridium difficile*.

Розвиток антибіотикоасоційованої діареї і коліту зумовлений порушенням функціонування нормальної кишкової мікрофлори. На фоні антибактеріальної терапії пригнічується кишкова мікрофлора і починається прогресуюче розмноження патогенної мікрофлори, зокрема *Clostridium difficile*. У дітей, які отримували антибіотикотерапію, вивчили можливості ранньої діагностики, поширеність, етіологію, клінічні особливості та деякі патогенетичні механізми появи діареї, що асоціюється з *Clostridium difficile*-інфекцією.

Развитие антибиотикоассоциированной диареи и колита обусловлено нарушением функционирования нормальной кишечной микрофлоры. На фоне антибактериальной терапии угнетается кишечная микрофлора и начинается прогрессирующее размножение патогенной микрофлоры, а именно *Clostridium difficile*. У детей, которые получали антибиотикотерапию, изучили возможности ранней диагностики, распространенность, этиологию, клинические особенности и некоторые патогенетические механизмы появления диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*-инфекцией.

Development of antibiotic-associated diarrhea and colitis is conditioned by violation of functioning of normal intestinal microflora. On a antibacterial therapy background an intestinal microflora is oppressed and making reproduction progress of pathogenic microflora begins, namely *Clostridium difficile*. Studied for children that got antibiotic therapy, possibilities of early diagnostics, prevalence, etiology, clinical features and some nosotropic mechanisms of appearance of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection.

Одним із ускладнень лікування антибіотиками у дітей і дорослих є гостра діарея. Поняття антибіотикоасоційована діарея (ААД), включає всі діареї, що виникають на фоні призначення антибактеріальної терапії та після її відміни строком до 4-х тижнів, у тих випадках, коли не виявлено інших причин [1]. Майже усі антимікробні препарати можуть сприяти виникненню ААД. Сучасні дослідження довели, що на діарею можуть хворіти від 5 до 30% пацієнтів, які отримували антибіотикотерапію [2].

За даними спеціальної літератури, можливими чинниками розвитку антибіотикоасоційованої діареї є зміни мікрофлори кишечника під дією антимікробних препаратів, осмотична діарея у результаті порушення метаболізму жовчних кислот і вуглеводів у кишечнику та пряма дія антимікробних препаратів на слизову оболонку кишечника (токсичний, фармакологічний, алергічний та інші побічні ефекти) [1,2,5,7].

Найбільш відчутною, за даними більшості науковців, є проблема змін мікробної екології, що виникають під впливом антибіотиків на нормальну мікрофлору кишечника та сприяють розвитку ААД [3–5]. Сучасними дослідженнями доведено, що одним із найбільш важливих етіологічних чинників діарей, пов'язаних із застосуванням антибіотиків, є кишкова інфекція *Clostridium difficile* [1–3,6].

Кількість зареєстрованих випадків цієї інфекції складає в різних країнах від десятків тисяч до декількох мільйонів на рік. Міжнародний клінічний досвід свідчить, що ААД, спричинена *Clostridium difficile*, викликає значні матеріальні збитки і численні людські втрати. Щорічно в США витрати на лікування *Clostridium difficile*-асоційованих захворювань складають 1,1 млрд доларів. У Євросоюзі на терапію таких пацієнтів щороку витрачають 3 млрд євро [9,10].

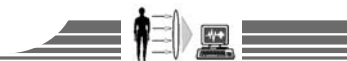
У країнах Західної Європи і в Америці в останні три десятиріччя активно вивчають *Clostridium difficile*-асоційовані захворювання. Клінічні спостереження останніх років дали змогу виділити самостійну клінічну форму інфекції – ентероколіт, викликаний *Clostridium difficile* – А04.7 (МКХ-10).

Основними ланками патогенезу *Clostridium difficile*-інфекції є порушення мікробної екології в кишечнику під дією антибіотиків, виникнення екологічної ніші для розмноження *Clostridium difficile* і перехід її у токсигенну форму, колонізація кишечника токсигенними штамми *Clostridium difficile*, продукція збудником токсинів А і/або В, пошкодження слизової оболонки кишечника та розвиток запального процесу [1,3,5]. Клінічно маніфестні форми *Clostridium difficile*-інфекції реалізуються тільки за наявності всіх основних патогенетичних чинників.

*Clostridium difficile* у кишечнику утворює кілька токсинів, серед яких найбільш повно вивчено токсин А (ентеротоксин), що викликає водянисту діарею, і токсин В (цитотоксин), що має некротичну дію. Вплив токсинів на слизову оболонку кишечника викликає глибокі зміни, що включають, в особливо важких випадках, утворення мембран, некрози та перфорації.

Клінічний перебіг інфекції *Clostridium difficile* може варіювати в дуже широких межах: від асимптомного носійства до тяжких форм захворювання з летальністю до 40% випадків. Серйозною проблемою інфекції *Clostridium difficile* є можливий розвиток її рецидивів. Частота рецидивів, за даними різних авторів, складає від 5 до 60% [1,5].

Діагностика *Clostridium difficile*-асоційованих хвороб ґрунтується на комплексній оцінці анамнестичних, клінічних і лабораторних даних. Провідну роль у встановленні та під-



твердженні діагнозу інфекції *Clostridium difficile* відіграють специфічні лабораторні методи дослідження з виявлення самого збудника та його токсинів. Загальноклінічні й інструментальні методи дослідження мають обмежене значення в діагностиці цієї інфекції і можуть застосовуватись як додаткові орієнтовні методи. Бактеріологічний метод не дозволяє ідентифікувати токсигенні штами *Clostridium difficile*, тоді як відомо, що саме токсинам А і В належить ключова роль в розвитку хвороби. Вважають, що «золотим стандартом» діагностики *Clostridium difficile*-інфекції є факт прийому антибіотиків, наявність дисфункції кишечника та виявлення токсинів *Clostridium difficile* у випорожненнях [1, 7].

В Україні *Clostridium difficile*-інфекція вивчено мало у зв'язку з тим, що не впроваджено методи ефективної лабораторної діагностики. Однак тільки своєчасна діагностика і визначення етіологічних чинників гострих кишкових інфекцій визначають правильну лікарську тактику, ефективність лікування, протиепідемічні заходи з профілактики виникнення та розповсюдження інфекції.

#### МЕТА РОБОТИ

Вивчити у дітей, які отримували антибіотикотерапію, роль інфекційно-залежних чинників кишкових ускладнень, зокрема можливості ранньої діагностики, розповсюдженість, клінічні особливості та деякі патогенетичні механізми виникнення діареї, асоційованою з *Clostridium difficile*-інфекцією.

#### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 116 дітей віком від 6 місяців до 18 років. Усі діти були розподілені на 2 клінічні групи.

Критерії включення: вік від 6 місяців до 18 років; згода брати участь у дослідженні; факт антибіотикотерапії; відсутність ознак гострої та хронічної діареї та інших захворювань травної системи в анамнезі; перебування під час дослідження на переважно на ентеральному харчуванні; відсутність вроджених і набутих імунодефіцитних станів.

Першу групу склали 84 дитини, які раптово важко захворіли (пневмонією, пієлонефритом, сепсисом, опіковою хворобою, ускладненими травмами кісток і м'язів) і потребували інтенсивної тривалої антибіотикотерапії в умовах стаціонарів, з переважно парентеральним шляхом введення медичних препаратів. Мінімальна тривалість динамічного спостереження за дітьми склала 21 день. Протягом цього часу фіксували початок діареї, яку визначено як гостру.

У другу клінічну групу ввійшли 32 дитини, які страждали на хронічну умовно антибіотикоасоційовану діарею, що виникла після багаторазового застосування антибіотиків в умовах поліклінік з приводу респіраторних і захворювань ЛОР-органів протягом останнього року, що передувало дослідженню. Ці діти також спостерігались у диспансерній групі «кишечний дисбактеріоз» в умовах КІЗ районних поліклінік. У переважній більшості випадків діти отримували антибіотикотерапію per os.

Дослідження дітей включали збір анамнестичних, клінічних, гематологічних, біохімічних, лабораторно-інструментальних даних у динаміці розвитку хвороби. Оці-

нено клінічний стан хворих, у тому числі тяжкість синдрому діареї. Консистенцію випорожнень оцінювали за допомогою Брістольської шкали форми калу. Бактеріологічні дослідження проводили за загальноприйнятими методиками. Тест на паразити проводили мікроскопічним дослідженням випорожнень. Вірусологічні дослідження включали виявлення ротавірусів та аденовірусів імунохроматографічним методом («Pharmasco», Іспанія). Ці дослідження необхідні для виключення можливих інших чинників діареї. Наявність токсинів *Clostridium difficile* А+В, досліджували у калі хворих імуноферментним методом за допомогою тест-системи ELISA (США), що давало можливість встановити активну клостридіальну інфекцію. Також вивчали наявність редуруючих речовин (насамперед, вуглеводів) у випорожненнях (за реакцією Бенедикта), що свідчить про порушення їх гідролізу ентероцитом і всмоктування у кишечнику [8]. За допомогою лакмусового паперу визначали рН калу. Вираженість синдрому мальабсорбції ліпідів визначали за надлишком жиру в зразках калу. Для цього вимірювали стеатокрит і досліджували вміст нейтрального жиру за реакцією з суданом III [8]. Наявність крові (гемоглобіну) у калі визначали за допомогою бензидинової проби (проби Грегерсена), а також за вмістом лейкоцитів у випорожненнях [8].

Обов'язковими критеріями діагнозу ААД, зумовленої *Clostridium difficile*-інфекцією, вважали факт прийому антибіотика; діарею, що виникає на фоні антибіотикотерапії, відсутність інших (інфекційних і неінфекційних) причин діареї, а також позитивний тест на токсини *Clostridium difficile* А+В у випорожненнях у сумарній кількості 1 нг/мл і більше.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 84 дітей першої групи, які отримували антибіотикотерапію з приводу гострої соматичної патології в умовах стаціонару, ААД спостерігалась у 21 пацієнта (25%), її визначено як гостру. У осіб цієї групи діарея значною мірою (на 76%) асоційована з появою у калі токсинів *Clostridium difficile*.

У випадках ААД інших 5 (24%) дітей її класифіковано як неспецифічну (ідеопатичну). На наш погляд, чинниками неспецифічної ААД можуть бути алергічні механізми, безпосередні хімічні подразнення антибіотиками кишечника тощо.

За нашими даними, в асоціації з токсинами *Clostridium difficile* як ентеральний патоген у генезі ААД може виступати *Staphylococcus aureus*, але його роль у проведених спостереженнях не доведено.

Проведені вірусологічні дослідження для виявлення ротавірусної та аденовірусної кишкових інфекцій у зразках калу 30 дітей з водянистою діареєю I та II клінічних груп в жодному випадку не виявили вірусних антигенів. Копрологічні дослідження також не виявили кишкових паразитів (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*).

За даними дослідження, виявлено тенденцію до збільшення випадків ААД, залежно від кількості отриманих курсів антибіотиків. Так, у I групі дітей з ААД, у тому числі зумовленою *Clostridium difficile*-інфекцією, значно частіше траплялись хворі, які отримували 3 і більше курсів антибіо-



тиків, у порівнянні з групою без проявів ААД ( $p < 0,05$ ).

За даними дослідження, найбільш часто випадки ААД спостерігались на фоні комбінованої антибіотикотерапії цефалоспоринами з аміноглікозидами ( $p < 0,05$ ), а також пеніцилінами (або цефалоспоринами) і макролідами. Слід зазначити, що комбінована інтенсивна антибіотикотерапія застосовувалась у хворих, які мали тяжкий стан за основним захворюванням, що також, можливо, сприяло появі ААД. У вибірці хворих з ААД, зумовленою *Clostridium difficile*, частіше траплялись діти, які отримували пеніциліни та цефалоспорини з аміноглікозидами.

Кількість випадків ААД, зумовленої *Clostridium difficile*-інфекцією, збільшується у групі хворих, які отримували антибіотикотерапію 21 день і більше ( $p < 0,05$ ).

Розподіл дітей I групи спостереження за проявами ААД і токсинуванням *Clostridium difficile* не залежить від віку хворих.

За клінічним перебігом гостра ААД, зумовлена *Clostridium difficile*-інфекцією у дітей I групи спостереження, крім ознак діареї різного ступеня тяжкості, найбільш поширеними були лихоманка, що спостерігалась у 14 (87,5%) дітей, абдомінальні болі – у 12 (75%), метеоризм кишечника – у 11 (69%), лейкоцитоз – у 11 (69%), зрушення лейкоцитарної формули вліво – у 10 (62,5%), прискорення ШОЕ – у 12 (75%) осіб.

За клінічною симптоматикою діти з кишковою інфекцією *Clostridium difficile* у більшості випадків (44%) страждали на ентероколіт. Інші форми інфекції склали ентерит (25%) і коліт (31%).

За тяжкістю виділяли такі форми ААД, зумовленої токсінами *Clostridium difficile*: легкий перебіг відзначено у 4 хворих (25%), середньо-тяжкий – у 9 (56%), тяжкий перебіг – у 3 осіб (19%).

Для дослідження патогенетичних механізмів розвитку ААД на фоні інфекції *Clostridium difficile* проведено копрологічні дослідження випорожнень дітей I групи спостереження.

У дітей з ААД, зумовленою клостридіальною інфекцією, підвищений рівень вуглеводів у випорожненнях відзначено у 8 (50%) хворих, зрушення рН реакції випорожнень у кислий бік у 13 (81%).

Встановлено, що 10 (62,5%) хворим з діареєю, зумовленою *Clostridium difficile*-інфекцією, притаманні ознаки стеатореї ( $p < 0,05$ ), виявлялись показники підвищення нейтрального жиру у випорожненнях.

Для визначення глибини пошкодження стінки кишечника при розвитку *Clostridium difficile*-інфекції вивчали наявність прихованої крові у випорожненнях. Доведено, що у 5 (31%) хворих з активною клостридіальною інфекцією були позитивні результати реакції Грегерсена. У 11 (69%) з цих пацієнтів був підвищений рівень лейкоцитів у випорожненнях.

З 32 дітей II групи всі страждали на хронічну умовно антибіотикоасоційовану діарею, що виникла після багаторазового застосування антибіотиків в умовах поліклінік з приводу респіраторних захворювань протягом року, що передувало дослідженню. Переважна більшість цих дітей – 23 (72%) – мали токсини *Clostridium difficile* у випорожненнях, тобто активну кишкову інфекцію.

У дітей цієї групи кишкові порушення не були поєднані з іншими бактеріальними збудниками, оскільки досліджені представники мікрофлори (*Candida albicans*, *Enterobacterocae spp.*, *Klebsiella sp.*, *Staphylococcus aureus*) не домінували, щоб їх можна було віднести до специфіки ААД.

Спостереження перебігу хронічної форми клостридіальної кишкової інфекції свідчать, що ці хворі страждали переважно на легку форму ААД. Її особливістю був інтермітуючий перебіг хвороби, коли періоди поліпшення стану випорожнень чергувались із загостреннями діареї, але загальний стан дітей був мало змінений.

З 23 (100%) дітей з хронічною ААД, зумовленою *Clostridium difficile*-інфекцією, 11 (47%) хворих мали підвищений рівень вуглеводів у випорожненнях, стеаторею – 13 (57%) хворих, лейкоцити – 9 (39%) хворих. У дітей цієї групи позитивні показники реакції Грегерсена на наявність гемоглобіну у калі не виявлені.

Отримані результати свідчать про легший перебіг цієї форми ААД.

Нашу увагу привернули хворі, у яких в контрольні строки спостереження, незважаючи на отримання достатньо інтенсивної антибіотикотерапії, не виникли кишкові ускладнення. З 84 дітей першої групи, які перебували в умовах стаціонару, 63 (100%) дитини не мали ознак діареї під час терапії антибіотиками, але у 19 (30%) з них у калі виявлялись токсини *Clostridium difficile*. Імовірно, що у цьому разі ситуація мала доклінічний, латентний характер.

За даними нашого дослідження, поява латентної форми клостридіальної інфекції не залежить від кількості курсів і тривалості антибіотикотерапії ( $p > 0,1$ ). Клострідіальні токсини у випорожненнях дітей без клінічних ознак ААД частіше з'являлись на фоні лікування пеніцилінами ( $p < 0,05$ ) та цефалоспоринами ( $p < 0,05$ ). Випадки латентної форми клостридіальної інфекції достовірно частіше спостерігали у дітей віком 14–18 років.

У цих хворих частіше відзначали абдомінальні болі ( $p < 0,05$ ), симптоми метеоризму ( $p < 0,05$ ) і лейкоцитоз периферійної крові ( $p = 0,05$ ). Тому ці ознаки, можливо, свідчать про наявність у хворих активної кишкової інфекції *Clostridium difficile* без симптомів діареї.

При проведенні копрологічних тестів у дітей з субклінічною формою клостридіальної інфекції виявлено, що підвищений рівень вуглеводів у випорожненнях мали 6 (32%) хворих, зрушення рН реакції випорожнень у кислий бік – 4 (21%) пацієнтів, підвищений рівень стеатокриту – 4 (21%), гемоглобіну – 2 (11%), лейкоцитів – 3 (16%) осіб. Це підтверджує думку, що кишковий клостридіоз, який виникає в умовах антибіотикотерапії, дійсно може мати латентний, субклінічний характер, але характеризується появою запальних змін у кишечнику, дисфункцією ентероциту та появою стеатореї, що відповідають патогенетичним ознакам маніфестної гострої ААД. Вірогідно, існує стадійність розвитку ААД, за якої зміни в кишечнику, що тривають певний час, призводять до поглиблення патологічних процесів і розвитку тяжкого перебігу діареї. На маніфестацію ААД можуть впливати загальний стан хворих, тяжкість перебігу основного захворювання та вік.



Як свідчать отримані дані, статистичних розбіжностей середніх рівнів вмісту токсинів у випорожненнях між маніфестною, хронічною та латентною формою ААД, зумовленою *Clostridium difficile*-інфекцією, не виявляється.

### ВИСНОВКИ

Гостра діарея, асоційована з прийомом антибіотиків, трапляється у 25% хворих, які отримують лікування в палатах інтенсивної терапії строком від 4 до 21 діб. Головним етіологічним фактором такої діареї слід вважати наявність активної інфекції *Clostridium difficile*, що проявляється позитивними тестами на ентеропатогенний і некротичний токсини у випорожненнях і трапляється у 76% хворих. Ризик розвитку антибіотикоасоційованої діареї залежить від інтенсивності й тривалості антибіотикотерапії. Гострий кишковий клостридіоз, що виникає на фоні антибіотикотерапії, характеризується найчастіше ентероколітним (44%) і колітним (31%) синдромами, з переважно легким (25%) і середньотяжким перебігом (56%).

Провідними патогенетичними механізмами діареї при гострій кишковій інфекції *Clostridium difficile* є пошкодження ентероциту з частковою втратою ним властивостей гідролізу вуглеводів, порушення утилізації ліпідів, запальні реакції кишечника. Тяжкість перебігу суттєво не залежить від рівня токсинів А+В *Clostridium difficile*, якщо вони перевищують сумарний рівень 1нг/мл/випорожнень.

Водночас з гострою формою кишкового клостридіозу існує хронічна клостридіальна діарея, що виявляється у дітей, які отримували багаторазові ентеральні призначення антибактеріальних препаратів в амбулаторних умовах. Ця форма характеризується легшим перебігом і незначними змінами процесів травлення і всмоктування у кишечнику за відсутності запальних змін.

У 30% хворих серед тих, хто отримують інтенсивну антибактеріальну терапію, розвивається маломаніфестна

форма кишкового клостридіозу без діареї, але зі схильністю до метеоризму кишечника й відчуття болю. При латентній формі інфекції *Clostridium difficile* у хворих виявляються накопичення вуглеводів у випорожненнях, стеаторея, ознаки інвазивного пошкодження кишкової стінки, що нагадує зміни при маніфестному клостридіозі, але ще не досягає критичного рівня.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Заплатников А.Л.* Clostridium difficile-інфекция у детей / *А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова, Н.А. Коровина* // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, №5. – С. 373–376.
2. *Малов В.А.* Антибиотикоассоциированные диареи / *В.А. Малов* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4., №1. – С. 22–32.
3. *Корнеева О.Н.* Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / *О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – №3. – С. 65–69.
4. *Крамарев С.А.* Защитные функции микрофлоры кишечника / *С.А. Крамарев, О.В. Выговская, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент* // Здоровье ребенка. – 2008. – №2 (11). – С. 83–90.
5. *Богун А.В.* Антибиотикоассоциированная диарея / *А.В. Богун* // Клиническая антибиотикотерапия. – 2006. – №3. – С. 40–43.
6. *Чернишова Л.И.* Гострі кишкові інфекції у дітей / *Л.И. Чернишова, Д.В. Самарін, С.О. Крамарів* – К., 2006. – 161с.
7. *Циммерман Я.С.* Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза / *Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман* // Клиническая медицина. – 2005. – №12. – С.12–19.
8. *Данилова Л.А.* Справочник по лабораторным методам исследования / *Л.А. Данилова* – СПб.: Питер, 2003. – 733 с.
9. *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, K.H. Leckerman, S. Coffin, T. Zaoutis* // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P. 1266–1270.
10. *Kuiper E.J.* Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe / *E.J. Kuiper, B. Coignard, P. Tull* // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. – Vol. 12 (6). – P. 2–18.

### Відомості про автора:

Радутна О.А., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб ЗДМУ.

### Адреса для листування:

Радутна Олена Анатоліївна. 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Тел.: (061) 233 15 46, (068) 452 93 72.