

© Зінчук О.М., Зубач О.О., Столяр Г.Л., 2014
УДК 616.981.58:616.348-002]-02-092-036-036.22-08-084

О.М. Зінчук, О.О. Зубач, Г.Л. Столяр

СУЧАСНІ АСПЕКТИ CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ІНФЕКЦІЇ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Обласне патологоанатомічне бюро, м. Львів



Набув поширення термін «хвороби цивілізації», які є, по суті, платою людини за цивілізованість.

Широке застосування антибіотиків в останні роки стало причиною різкого зростання у всіх країнах світу, зокрема і в Україні, захворюваності на *Clostridium difficile*-інфекцію (CDI). Поширення цієї хвороби набуло загрозливих масштабів,

Наведено дані літератури про історію вивчення *Clostridium difficile*-інфекції, а також про етіологію, епідеміологію, патогенез, клініку, лабораторну діагностику, принципи лікування цієї інфекційної хвороби.

Ключові слова: інфекція, *Clostridium difficile*, антибіотики, псевдомембранозний коліт, фібринозне запалення, метронідазол, ванкоміцин.

Внаслідок безперервно еволюції інфекційного процесу відбувається модифікація епідеміологічних закономірностей і клінічного перебігу багатьох інфекційних хвороб – суспільне значення деяких із них зменшується, інші інфекційні хвороби актуалізуються [1]. В останні десятиріччя медична наука і практика зіштовхнулися з низкою нових інфекційних хвороб, які становлять серйозну небезпеку людству, а клінічний перебіг відомих хвороб став більш несприятливим. Технологічний прогрес людства сприяв успішній боротьбі з багатьма інфекційними хворобами, проте, як не дивно, саме він став причиною поширення багатьох інфекційних хвороб та їх несприятливого перебігу. Серед них – вірусні гепатити (переливання крові та медичні маніпуляції), поліомієліт (вакцинальні штами вірусу), ботулізм (широке застосування методів консервації продуктів), сальмонельоз (розвиток великих тваринницьких ферм), легіонельоз (системи кондиціювання повітря) тощо.

турбує збільшення питомо частки тяжких форм, зростання показників летальності. За даними Федерального агентства з охорони здоров'я і якості США, кількість ушпиталених пацієнтів із діагнозом CDI у стаціонарах США зростає з 85,7 тис. осіб в 1993 р. до 346,8 тис. осіб у 2010 р., причому летальність у стаціонарах досягла 9 % [2]. Особливо вразливі до CDI особи старших вікових груп – захворюваність серед ушпиталених пацієнтів із різними діагнозами віком понад 85 років у США зростає з 300 випадків на 100 тис. населення в 1996 р. до 1100 випадків у 2008 р. [3]. Смертність від CDI в США зростає, за даними CDC, із 1999 по 2010 рр. у 10 разів [4]. Щорічно в США від CDI помирає 15-20 тис. пацієнтів [5]. Починаючи з 2000 р., тільки в США на діагностику та лікування CDI щороку витрачається близько 3 млрд доларів [6].

В 1893 р. J. Finney уперше виявив у хворого, який помер від тяжко діареї після операції на шлунку, зміни, які він назвав «дифтеритичним колітом». Ця назва хвороби тривало використовувалась медиками, проте згодом була замінена терміном «псевдомембранозний коліт». У 50-ті роки ХХ століття помилково вважали, що причиною такого ураження є *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans*. Тільки в 1978 р. W. George та співавт. з'ясували, що збудником хвороби є анаеробна паличка *Clostridium difficile*, і довели, що цей патоген є причиною більшості тяж-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ких нозокоміальних діарей [7]. Сам мікроб був відомий і раніше – в 1935 р. його виділили I. Hall та E. O'Toole з вмісту кишки немовляти [8], проте довгий час він уважався представником умовно-патогенно флори і йому не надавали значення у розвитку патології людини.

У відповідності з МКХ-10 CDI входить у рубрику K.91.9 «Антибіотикоасоційована діарея». Така рубрикація не зовсім вдала, адже відомі випадки CDI, які не пов'язані з прийомом антибіотиків, а дисбаланс мікробно флори кишки зумовлений іншими факторами. Діагноз «псевдомембранозний коліт», який ще часто використовується клініцистами, доцільно було б вважати діагнозом морфологічним і використовувати в практиці ендоскопістів і патоморфологів, адже фібринозне запалення на слизовій оболонці товстої кишки розвивається далеко не у всіх хворих на CDI.

Збудником хвороби є грампозитивна анаеробна бактерія, яка утворює спори і за сприятливих умов здатна синтезувати цілий ряд факторів вірулентності – гідролітичних ензимів, однак найважливішу роль у розвитку патологічного процесу відіграють екзотоксини типу А (TCDA) і В (TCDB) [9]. Значення цих токсинів у патогенезі CDI було з'ясоване на початку 80-х років збіглого століття [10]. Ураження товстої кишки спричиняють тільки токсигенні штами *C. difficile*, які становлять до 75 % всіх ізолятів.

Важливою подією у дослідженні CDI стало відкриття у 2001 р. нового епідемічного штаму збудника NAP1/027, який у більшій кількості продукує ентеротоксини у зв'язку з мутацією гальмівного гена TCDC. Цей штам виробляє в 16 разів більше токсину А і в 23 рази більше токсину В, ніж інші штами *C. difficile* [11]. Він поширений як у Північній Америці, так і в різних країнах Європи. У 2003 р. NAP1/027 спричинив епідемію CDI у 8 штатах США і канадській провінції Квебек, де померло більше ніж 200 осіб [12]. Вважається, що цей штам володіє великим епідемічним потенціалом і набув розповсюдження після широкого використання фторхінолонів у клінічній практиці.

Нині описано третій, бінарний, токсин *C. difficile* – трансферазу (CDT), який подібний до токсину *C. perfringens* [13-15]. Він продукується лише 5 % ізолятів *C. difficile* і сприяє поглибленню патологічного процесу.

Джерелом збудника є хворі на різні форми CDI, які в переважній більшості випадків вчасно не діагностуються. Такі пацієнти, перебуваючи на стаціонарному лікуванні, вчасно не ізолюються і підтримують безперервність епідемічного процесу. *C. difficile* у вигляді спор часто виявляється в медичних закладах, забруднюючи середовище перебування хворих

[16]. Спори вельми стійкі до високих температур, ультрафіолетового опромінювання, дезінфектантів та антибіотиків, що дозволяє м тривалий час зберігатися в навколишньому середовищі. Встановлено, що епідемічному штаму NAP1/027 притаманна активніша спорюючість за несприятливих умов, що інтенсифікує епідемічний процес [17, 18]. Зараження відбувається при проковтуванні спор із жов, водою, контактним шляхом через брудні руки і предмети спільного користування. Присутність у стаціонарах пацієнтів із різноманітною патологією, яка часто перебігає на тлі імуносупресії, підвищує ризик захворювання на CDI.

Хоча традиційно CDI вважалася нозокоміальною хворобою, дослідження останніх років свідчать про переважання і подальше збільшення випадків позалікарняного зараження CDI [19-21]. Важливим є почастішання випадків, коли хворі не тільки не перебували в госпітальному середовищі, але й не отримували антибіотиків протягом останніх 90 днів [19; 22-27]. Тобто, особливістю сучасного епідемічного процесу є те, що у багатьох випадках єдиним доведеним фактором ризику був безпосередній контакт із хворим на CDI, що вказує на важливість прямої передачі збудника. P. Stark et al. (1982) запропонували гіпотезу [28], яка в останні роки має все більше і більше прихильників [29], про те, що одним із факторів ризику зараження є тісний контакт із дітьми віком до 2 років, оскільки у них часто формується безсимптомне носійство *C. difficile* (в окремих колективах до 84 % дітей). Іншим фактором ризику зараження є високий рівень носійства *C. difficile* і серед дорослих, який на окремих територіях може сягати 50 % [30]. Таким чином, формується стійкий резервуар збудника.

Оскільки хвороба спричиняється специфічним збудником, хворі є гострозаразними і потребують суворого ізоляції, реалізуються всі ланки епідемічного процесу, складається враження, що CDI є типовою інфекційною хворобою, а значить, повинна бути предметом діяльності інфекціоністів та епідеміологів. За умов спорадично захворюваності, яка мала місце в минулому, інфекціоністи та епідеміологи не приділяли достатньо уваги цій нозологічній формі. Верифікація хвороби проводилася ендоскопістами і проктологами, які після встановлення діагнозу продовжували діагностично-лікувальну роботу у кожному конкретному випадку. Непорозумінню щодо природи псевдомембранозного коліту сприяла і підміна понять – нечітке розмежування причини хвороби (антибіотикотерапія) та етіологічного фактора (*C. difficile*).

Потрапляючи в кишковий тракт, спори проростають і перетворюються у вегетативні форми [31]. Для

розвитку коліту, зумовленого *C. difficile*, необхідні певні передумови. Основною з них є дисбаланс фекальної флори, яка за нормальних умов обмежує розмноження *C. difficile* [32]. Серед найважливіших причин порушень мікробіоти є застосування антибіотиків, причому встановлена пряма кореляція між частотою виникнення хвороби і дозою та тривалістю курсу антибіотикотерапії [33]. Найвищий ризик виникнення CDI пов'язаний із застосуванням кліндаміцину і цефалоспоринів (особливо третього покоління), помірний ризик – із прийомом амоксициліну, ампіциліну, макролідів, фторхінолонів, бісептолу, тетрацикліну і низький – пеніцилінів, левоміцетину, аміноглікозидів, іміпенему, протигрибкових і противірусних препаратів, метронідазолу, ванкоміцину. Ризик зростає при тривалому застосуванні двох і більше антибіотиків [34, 35], хоча описані випадки виникнення CDI після коротких курсів лікування (навіть одноразове введення препарату), особливо цефалоспоринами, які широко застосовуються в клінічній практиці.

Оскільки випадки псевдомембранозного коліту описані ще в доантибіотичний період, логічно припустити, що не тільки антибіотики є пусковим механізмом CDI. Доведено, що на мікробіоту впливають й інші чинники – серед них природжені і набуті імунodefіцитні стани, зокрема у хворих після трансплантації органів, прийом кортикостероїдів, протипухлинних препаратів та інших імуносупресантів. Установлена пряма кореляція між ризиком виникнення CDI і віком хворих [12, 36]. Більшість хворих на CDI становлять особи вікової групи понад 65 років. 90 % всіх випадків смерті від CDI припадає саме на цю вікову категорію [35]. Проте в останні роки зросла кількість випадків CDI серед тих контингентів, які раніше не вважалися групою ризику, – молодих, до того здорових людей без ознак імуносупресії, яким проводилася антимікробна терапія, або які зазнали контакту в госпітальному середовищі. Велику стурбованість викликає почастищення виділення у молодих хворих на CDI високовірulentного штаму BI/NAP1/027 [37]. В університетській клініці Пітсбурга (США) протягом 2000–2001 рр. мали місце декілька спалахів CDI, спричинених штамом BI/NAP1/027. Хвороба у більшості випадків мала тяжкий перебіг – 10 % пацієнтів проведено екстрену колектомію [38]. Описані тяжкі випадки CDI у молодих жінок у допологовому або післяпологовому періоді, спричинених BI/NAP1/027, із летальним завершенням [37, 39].

Хвороба частіше виникає на тлі прийому інгібіторів протонно помпи, які сприяють подоланню *C. difficile* кислотного бар'єру шлунка. Має значення і преморбідний фон – онкологічні хвороби, хвороба Крона,

виразковий коліт, ішемія кишки, оперативні втручання на кишці, гемолітично-уремічний синдром, ниркова недостатність.

На тлі дисбалансу мікробної флори кишки відбувається колонізація товстої кишки токсигенними штамми *C. difficile*, інтенсивне розмноження збудника із виробленням токсинів. Екзотоксини типів А та В здійснюють прямий цитотоксичний ефект на ентероцити товстої кишки, що призводить до змін цитоскелета, розходження з'єднань між клітинами, порушення бар'єрної функції та апоптозу [9]. Окрім цього, токсини А та В провокують запальні реакції, які сприяють пошкодженню тканин і призводять до серйозних клінічних наслідків. Підвищується продукція фактора некрозу пухлин α і прозапального інтерлейкіну IL-1 β , збільшується проникність стінок судин, що зумовлює міграцію нейтрофілів і моноцитів. Це призводить до некрозу епітеліоцитів, проникнення через слизову оболонку на поверхню фібриногену і перетворення його у фібрин з формуванням фібринозного запалення [40].

Тяжкість ураження товстої кишки пов'язана не тільки з вірulentністю штамів *C. difficile*, але й зі зниженням імунної відповіді організму на токсини, зокрема зі зниженням синтезу IgG. Високий рівень у сироватці крові антитіл класу IgG до токсинів А та В *C. difficile* забезпечує захист від ураження ентероцитів. Такий антитоксичний імунітет виявляється у 60 % здорових осіб, які не хворіють на CDI або хворіють у легкій формі, проте часто є безсимптомними носіями *C. difficile* [41, 42]. Антитоксичний імунітет формується у дитячому віці, коли *C. difficile* колонізує товсту кишку 60-70 % здорових новонароджених і грудних дітей у час формування нормальної мікрофлори кишки [43]. Такі діти дуже рідко хворіють на CDI через відсутність на ентероцитах кишки рецепторного апарату для зв'язування з токсинами *C. difficile*, хоча збудник часто у великій кількості виявляється у випорожненнях таких дітей, що становить епідемічну небезпеку. Уявлення про протективну роль антитоксичного імунітету (антитіла класу IgG) до токсинів А та В лягло в основу розробки анатоксинів для використання з метою вакцинації.

Серйозною проблемою CDI є рецидивуючий перебіг. Ризик рецидиву після перенесеного первинно CDI складає 20 %. Ризик другого і наступного рецидивів збільшується до 60-65 % [44-47]. Причиною рецидивного перебігу CDI є труднощі у відновленні мікробіоти, нездатність забезпечити адекватну імунну відповідь. Крім цього, спори збудника стійкі до антибіотиків, вони можуть залишатися в шлунково-кишковому тракті і, можливо, сприяють рецидиву

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

захворювання після лікування та ерадикації вегетативних форм *C. difficile* [48].

Важливим є те, що 30-50 % рецидивів CDI зумовлені іншими штамми *C. difficile*, відмінними від штамів, які спричинили первинну хворобу, що свідчить про повторне зараження [46, 48, 49]. Якщо повторна маніфестація хвороби з'являється протягом двох тижнів після лікування CDI, слід думати про рецидив хвороби, якщо більше двох тижнів – про повторне зараження, в тому числі іншим штамом збудника.

У більшості випадків CDI клінічна картина розвивається через 3-10 днів після антибіотикотерапії, хоча цей період може скорочуватися до 1 дня і подовжуватися до 6 тижнів. У частини пацієнтів хвороба розвивається під час антибіотикотерапії. Типовими для CDI є часті неоформлені випорожнення, біль в животі, гарячка, прояви інтоксикації. За клінічним перебігом розрізняють легкий, середньотяжкий та тяжкий перебіг CDI [44]. Легкий перебіг характеризується відсутністю лейкоцитозу, частотою випорожнень до 3 разів на добу, 5-7 типом х за брістольською шкалою. У разі середньотяжкого перебігу спостерігається лейкоцитоз до 15×10^9 /л; частота випорожнень 3-10 разів на добу. Тяжкий перебіг характеризується лейкоцитозом понад 15×10^9 /л, підвищенням сироваткового креатиніну більше 50 % від нормального рівня, температурою понад 38,5 °С. Частота дефекації більше 10 разів на добу, проте вона далеко не завжди корелює з тяжкістю перебігу. Свідченням тяжкого перебігу коліту при CDI є метеоризм. Блискавичний перебіг CDI характеризується тотальним ураженням слизово оболонки товсто кишки [50]. Летальність може сягати 34-57 % [51-53]. У цих випадках запалення поширюється на глибші шари кишки, що може призводити до дегенеративних змін м'язово оболонки, порушення моторики і подальшо дилатації кишки. Небезпечний для життя перебіг CDI характеризується гіпотензією, частковою або повною непрохідністю кишки, токсичним мегаколоном, внаслідок чого можлива перфорація кишки і перитоніт.

При ендоскопічному дослідженні при CDI виявляють гіперемію і набряк слизово оболонки товсто кишки, на якій виявляють жовто-білі бляшки – фібринозні плівки («псевдомембрани», «дифтерія» кишки), розміром від 2 до 15 мм, які легко знімаються з поверхні слизової, оскільки слизова оболонка представлена одношаровим епітелієм [54]. У перші дні хвороби плівка (нальоти) драглеподібна, прозора. У тяжких випадках нашарування зливаються на більшій площі. Частота виявлення фібринозних плівок становить 14-25 % при легких формах і 85-90 % – при тяжких і блискавичних формах. Переважно уражена вся

товста кишка, проте, якщо уражені лише проксимальні відділи товсто кишки, а ендоскопічне дослідження було обмежене сигмоскопією, діагноз може бути не встановлений. При сигмоскопії фібринозні плівки виявляють у половини хворих. У разі правобічного коліту клініка може обмежуватися болем у правій частині живота, а типова діарея трапляється далеко не у всіх випадках. Колоноскопії слід уникати при клініці блискавичного коліту через ризик токсичного мегаколона і перфорації, у таких хворих доцільно обмежитися ректоскопією.

Специфічна діагностика CDI ґрунтується на виявленні у фільтраті калу токсинів А та В або клостридійного білка глутаматдегідрогенази. Використовують наступні методи [49, 55, 56]:

- імуноферментний аналіз для виявлення токсинів А і В у фільтратах калу. Дослідження проводиться протягом кількох годин, чутливість методу 65-80 %, специфічність 95-98 %. Метод знайшов найширше використання;
- імуноферментний аналіз для виявлення глутаматдегідрогенази клостридій. Чутливість 85-100 % і специфічність 85-98 %;
- визначення цитотоксичності для культури фібробластів під впливом токсинів збудника у фільтраті калу. Позитивний результат – нейтралізація цитопатичного ефекту специфічною сироваткою. Чутливість 90-100 % і специфічність 99-100 %. В оперативності метод поступається ІФА;
- тест латекс-аглоїтинації для виявлення глутаматдегідрогенази клостридій. Чутливість методу відносно низька – 48-68 %, а специфічність – 90-96 %. Через низьку чутливість багато авторів не рекомендують його практичне застосування;
- 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.

Бактеріологічні методи не використовуються через повільний ріст бактерій і технічні складнощі у зв'язку з необхідністю забезпечення анаеробних умов.

В Україні специфічна лабораторна діагностика CDI практично не використовується. Методом підтвердження клінічного діагнозу залишається лише ендоскопічне дослідження товсто кишки.

Першим кроком лікування CDI є відміна антибіотика, який спричинив хворобу. Також необхідно відмінити (якщо було застосовано) препарати, які послаблюють перистальтику кишки (імодіум) [44].

У разі легкого та середньотяжкого перебігу застосовують метронідазол по 500 мг 3 рази на добу усередину 10-14 днів.

У разі тяжкого перебігу застосовують такі схеми лікування [55, 56]:

- ванкоміцин по 125 мг 4 рази на добу усередину 10-14 днів;
- ванкоміцин по 125 мг 4 рази на добу усередину + метронідазол по 500 мг 4 рази на добу в/в – хворим без ознак мегаколону (метеоризму), які протягом 5 днів не відповідають на монотерапію ванкоміцином;
- ванкоміцин по 500 мг 4 рази на добу усередину і 500 мг (на 100 мл води) ректально 4 рази на добу + метронідазол по 500 мг 4 рази на добу в/в – хворим з токсичним мегаколоном (метеоризм), кишковою непрохідністю.

При непереносимості ванкоміцину або метронідазолу можна використовувати рифампіцин по 300 мг 2 рази на добу. Хороші результати отримують від призначення імуноглобуліну в/в 400 мг/кг.

Після першого рецидиву використовують ті ж самі схеми лікування, що і при первинній хворобі.

Лікування другого рецидиву доцільно проводити ванкоміцином усередину з поступовим зниженням дози [39]: 125 мг 4 рази на день 14 днів; 125 мг 2 рази на день 7 днів; 125 мг раз на день 7 днів; 125 мг через добу 8 днів; 125 мг кожні 72 год. 15 днів .

Третій рецидив лікують ванкоміцином по 125 мг 4 рази на добу 14 днів, потім рифаксиміном по 400 мг 2 рази на день 14 днів поспіль.

Як альтернативні схеми нині розглядають лікування тейкопланіном (таргоцид) і фідаксоміцином.

У США проводиться робота по впровадженню для лікування рецидивних форм CDI анатоксину. Випробовування на добровольцях продемонструвало безпечність і результативність такого лікування [43].

Ефективним методом лікування рецидивних форм хвороби є фекальні трансплантації – перенесення мікробіоти від здорових донорів, проте на заваді широкого застосування цього методу є етичні аспекти [46, 57].

У попередні роки резистентність *C. difficile* до антибіотиків вважалася рідкісним явищем, проте все частіше трапляються штами мікроорганізму, резистентні до метронідазолу [58] або/і ванкоміцину [59]. У 80-90 % для лікування CDI з успіхом використовувалися фторхінолони, проте на сьогодні більшість ізолятів *C. difficile* резистентні до цієї групи протимікробних засобів [60].

У 2013-2014 рр. в обласній інфекційній клінічній лікарні м. Львова ми спостерігали 10 хворих на CDI. Всі хворі були жінки. Середній вік (40,70±6,55) років; мінімальний – 19 років, максимальний – 81 рік. 6 із 10 хворих були віком до 40 років. У 7 хворих хвороба асоційована з отриманням цефтриаксону (у одні

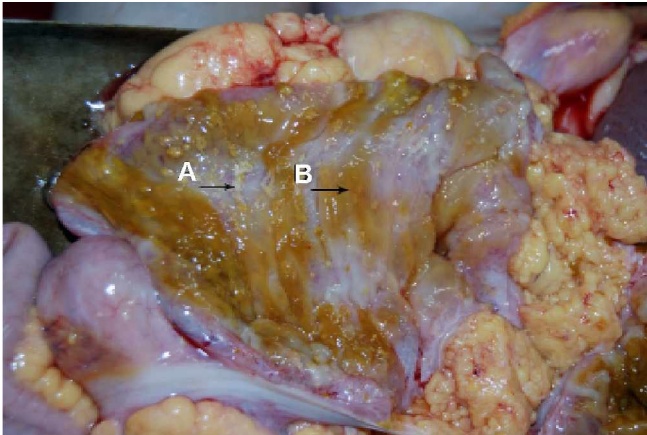
пацієнтки хвороба розвинулася після одноразового введення 2 г цефтриаксону перед оперативним втручанням з приводу пупково кили). У решти хворих факт прийому антибіотиків з'ясувати не вдалося. Середньотяжкий перебіг хвороби був у 6 хворих, тяжкий – у 4. Ендоскопічно діагноз підтверджений у 5 хворих із 10 (картина, характерна для псевдомембранозного коліту). В однієї хворої діагноз підтверджено патанатомічно. Для лікування застосовувався метронідазол та/або ванкоміцин. Рецидивний перебіг спостерігався у 4 хворих: у 3 – по одному рецидиву, в 1 – два рецидиви.

В однієї пацієнтки віком 81 рік діагностовано фульмінантний перебіг CDI з тотальним ураженням товстої кишки. Поступила 27.03.2014 р. в діагностичне відділення Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні зі скаргами на високу температуру тіла (38-39 °С), болі в животі, рідкі випорожнення до 10 разів на добу. Відомо, що хвора у лютому 2014 р. знаходилася на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу двобічної пневмонії. Отримувала цефтриаксон і левофлоксацин протягом 1 тижня. Виписана з покращенням. 21.03.2014 р. стан хворої різко погіршився – піднялася температура тіла до 38 °С, з'явилися болі в животі, рідкий кал до 10-12 разів на добу, з приводу чого хвора була ушпиталена. Виявлено лейкоцитоз $34,1 \times 10^9/\text{л}$ (п. 25 %, с. 64 %, лім. 4 %, мон. 4 %), ШОЕ 40 мм/год. Азотемія (сечовина 25,6 ммоль/л; креатинін 0,591 ммоль/л). Клінічний діагноз: *C. difficile*-інфекція (псевдомембранозний коліт). Тяжка форма. Поліорганна недостатність (серцево-судинна, дихальна, ниркова), двобічна пневмонія. Призначено метронідазол, ванкоміцин, дезінтоксикаційну терапію. У подальшому у хворої прогресувала поліорганна недостатність. Померла від тромбоемболії легеневої артерії на четвертий день перебування в лікарні.

Патологоанатомічний діагноз: I. Псевдомембранозний коліт, тотальна форма. II. Дистрофічні зміни внутрішніх органів. Ниркова недостатність. Асцит. Двобічний гідроторакс. Дрібновогнищева гнійна пневмонія. Два інфаркти селезінки. Флеботромбоз лівої гомілки. Тромбоемболія гілок легеневої артерії середнього калібру. III. Дрібновогнищевий кардіосклероз. Стенозуючий (60 %) атеросклероз коронарних судин.

Макроскопічне дослідження: на усьому протязі (з деяким переважанням у правій половині) стінка товстої кишки дуже набрякла (товщиною до 1 см), слизова із поверхневими дефектами 5-10 мм та нашарованими брудно-сірими та блідо-коричневими плівками, а також драглеподібними нальотами, які відносно щільно фіксовані (мал. 1). Поза зонами ураження слизова тьмяно-сіра.

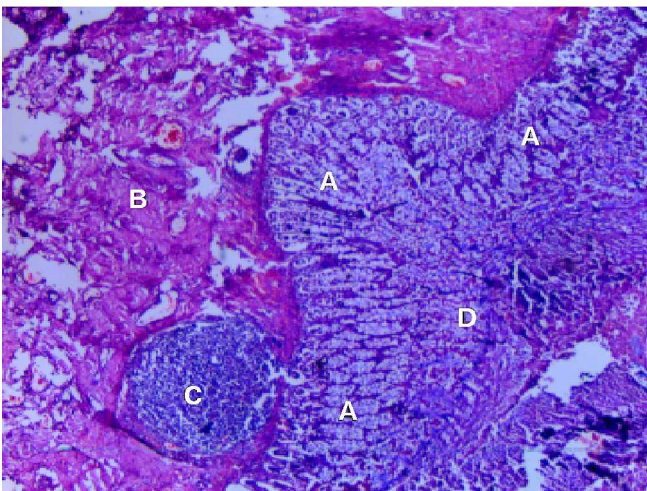
ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 1. Патологоанатомічний препарат товстої кишки хворої на CDI (фульмінантний перебіг):

A – острівці консолидованої фібринозної плівки;
B – драглеподібний наліт.

При гістологічному дослідженні виявлені поверхневі некрози слизової оболонки з нашаруваннями фібрину, лейкоцитів, слизу (мал. 2). Келихоподібні клітини переповнені слизом, дно крипт збережене та розширене. Значний набряк підслизового шару із круглоклітинною інфільтрацією. Лімфатичні фолікули ареактивні, дилатація судин, вакуолізація окремих міоцитів, повнокрів'я судин серозної оболонки.



Мал. 2. Гістологічна картина товстої кишки хворої на CDI (фульмінантний перебіг). Мікрофотографія: фарбування гематоксилін-еозином. Збільшення в 100 разів:

A – циліндричний епітелій із вогнищами некрозів;
B – підслизовий шар із ознаками набряку і круглоклітинної інфільтрації;
C – лімфоїдний фолікул;
D – фібринозна плівка (фібрин, лейкоцити, десквамований епітелій, слиз).

Висновки

1. За останні 10-15 років різко зросла захворюваність на *C. difficile*-інфекцію, що пов'язано з широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотиків.

2. Актуалізація *C. difficile*-інфекції (хвороби цивілізації) пов'язана з прогресом медико-біологічних технологій (антибіотикотерапі).

3. Якщо в попередні роки реєструвалися переважно спорадичні випадки хвороби, то на сьогодні почастішали епідемічні спалахи, особливо в стаціонарах.

4. Оскільки хвороба спричиняється специфічним збудником, хворі є гострозаразними і потребують ізоляції. *C. difficile*-інфекція як типова інфекційна хвороба повинна бути об'єктом уваги інфекціоністів та епідеміологів.

5. Необхідно переглянути програми з інфекційних хвороб та епідеміології для навчання студентів медичних вузів, інтернів, а також слухачів факультетів післядипломної освіти з включенням у лекційний матеріал та практичні заняття проблематики *C. difficile*-інфекції.

6. У підручники з інфекційних хвороб слід додати розділ, присвячений *C. difficile*-інфекції.

Література

1. Богадельников И.В. Этюды о человеке и микроорганизмах / И.В. Богадельников. – Симферополь, 2014. – 156 с.
2. Federa Agency for Healthcare Research and Quality 2007–2009. – Available at <http://usatoday30.usatoday.com/news/health/story/2012-08-16/deadly-bacteria-hospital-infections/57079514/1>.
3. National Hospital Discharge Survey, Annual Files, 1996–2009. – Available at <http://www.cdc.gov/nchs/nhds.htm>.
4. CDC National Center for Health Statistics, 2012. Available at <http://www.aacc.org/publications/cfn/2012/april/Pages/CDifficile.aspx>
5. Rupnik M. Clostridium difficile infection: New developments in epidemiology and pathogenesis / M. Rupnik, M.H. Wilcox, D.N. Gerding // Nat. Rev. Microbiology. – 2009. – Vol. 7. – P. 526-536.
6. Vedantam G. Clostridium difficile infection: Toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response / G. Vedantam, A. Clark, M. Chu // Gut Microbes. – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 121-134.
7. Aetiology of antimicrobial – agent associated colitis / [W.L. George, V.L. Sutter, E.J. Goldstein et al.] // Lancet. – 1978. – Vol. 1. – P. 802-803.
8. 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. – N 49. – P. 390.
9. Super toxins from a super bug: structure and function of Clostridium difficile toxins / [A.H. Davies, A.K. Roberts, C.C. Shone et al.] // Biochem. J. – 2011. – Vol. 436. – P. 517-526.
10. Taylor N.S. Comparison of two toxins produced by Clostridium difficile / N.S. Taylor, G.M. Thorne, J.G. Bartlett // Infect. Immun. – 1981. – Vol. 34. – P. 1036-1043.

11. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile* / [L.C. McDonald, G.E. Kilgore, A. Thompson et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2433-2441.
12. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality / [V.G. Loo, L. Poirier, M.A. Miller et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2442-2449.
13. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection / S. Bacci, K. Molbak, M.K. Kjeldsen, K.E. Olsen // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 976-982.
14. Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) is the host receptor for the binary toxin *Clostridium difficile* transferase (CDT) / [P. Papatheodorou, J.E. Carette, G.W. Bell et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 16422-16427.
15. Membrane translocation of binary actin-ADP-ribosylating toxins from *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* is facilitated by cyclophilin A and Hsp90 / [E. Kaiser, C. Kroll, K. Ernst et al.] // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 79. – P. 3913-3921.
16. Gerding D.N. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection / D.N. Gerding, C.A. Muto, R.C. Owens // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46 (Suppl. 1). – P. 43-49.
17. Merrigan M. Hypervirulent *Clostridium difficile* strains: Adherence, toxin production and sporulation / M. Merrigan // *Microbiology and Immunology.* – 2010. – Available at http://ecommons.luc.edu/luc_diss/178
18. Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* Type 027/NAP1 / [T. Akerlund, I. Persson, M. Unemo et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1530-1533.
19. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults / H. Pituch // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 33. – P. 42-45.
20. Surveillance for community-associated *Clostridium difficile* – Connecticut 2006 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2008. – Vol. 57. – P. 340-343.
21. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk – four states 2005 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1201-1205.
22. *Clostridium difficile* strains from community-associated infections / [B.M. Limbago, C.M. Long, A.D. Thompson et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 3004-3007.
23. Cohen M.B. *Clostridium difficile* infections: emerging epidemiology and new treatments / M.B. Cohen // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48. – P. 63-65.
24. 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 et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122. – P. 1266-1270.
25. Peripartum *Clostridium difficile* infection: case series and review of the literature / [K.W. Garey, Z.D. Jiang, Y. Yadav et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – P. 332-337.
26. Zilberberg M.D. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States 1997-2006 / M.D. Zilberberg, G.S. Tillotson, C. McDonald // *Emerg. Infect. Dis.* – Vol. 16. – P. 604-609.
27. Presence of the epidemic North American Pulsed Field type 1 *Clostridium difficile* strain in hospitalized children / [P. Toltzis, J. Kim, M. Dul et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154. – P. 607-608.
28. Stark P.L. Colonization of the large bowel by *Clostridium difficile* in healthy infants: quantitative study / P.L. Stark, A. Lee, B.D. Parsonage // *Infect. Immun.* – 1982. – Vol. 35. – P. 895-899.
29. Colonization by *Clostridium difficile* of neonates in a hospital and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan / [S. Matsuki, E. Ozaki, M. Shozu et al.] // *Int. Microbiol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 43-48.
30. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents / [M.M. Riggs, A.K. Sethi, T.F. Zabarsky et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 992-998.
31. Viswanathan V.K. *Clostridium difficile* infection: An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions / V.K. Viswanathan, M.J. Mallozzi, G. Vedantam // *Gut Microbes.* – 2010. – Vol. 1. – P. 234-242.
32. Stoddart B. *Clostridium difficile* / B. Stoddart, M.H. Wilcox // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 15. – P. 513-518.
33. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection / J. Shannon-Lowe, N.J. Matheson, F.J. Cooke, S.H. Aliyu // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 1296.
34. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults / [D.N. Gerding, M.M. Olson, L.R. Peterson et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 146. – P. 95-100.
35. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea / [E. Brown, G.H. Talbot, P. Axelrod et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 11. – P. 283-290.
36. Crogan N.L. *Clostridium difficile*: an emerging epidemic in nursing homes / N.L. Crogan, B.C. Evans // *Geriatr. Nurs.* – 2007. – Vol. 28. – P. 161-164
37. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk // *MMWR Morbid. Mortal. Wkly Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1201-1205.
38. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use / [C.A. Muto, M. Pokrywka, K. Shutt et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 273-280.
39. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* – more difficult than ever / C.P. Kelly, J.T. LaMont // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1932-1940.
40. *Clostridium difficile* toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome / [J. Ng, S.A. Hirota, O. Gross et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139. – P. 542-452.
41. Serum antibody response to toxins A and B of *Clostridium difficile* / [R. Viscidi, B.E. Laughon, R. Yolken et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1983. – Vol. 148. – P. 93-100.
42. Systemic antibody response to *Clostridium difficile* in colonized patients with and without symptoms and matched controls / [K. Sanchez-Hurtado, M. Corretge, E. Mutlu et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57. – P. 717-724.
43. Leffler D.A. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease / D.A. Leffler, J.T. Lamont // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 1899-1912.
44. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. – 2013. – 29 p.
45. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada / J. Pepin, S. Routhier, S. Gagnon, I. Brazeau // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 758-764.
46. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments and outcomes / S. Johnson // *J. Infect.* – 2009. – Vol. 58. – P. 403-410.
47. McFarland L.V. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease /

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

L.V. McFarland, G.W. Elmer, C.M. Surawicz // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 1769-1775.

48. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism / [S. Johnson, A. Adelman, C.R. Clabots et al.] // J. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 159. – P. 340-343.

49. Wilcox M.H. *Clostridium difficile* infection: responses, relapses and re-infections / M.H. Wilcox, R.C. Spencer // J. Hosp. Infect. – 1992. – Vol. 22. – P. 85-92.

50. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality / [E.A. Sailhamer, K. Carson, Y. Chang et al.] // Arch. Surg. – 2009. – Vol. 144, N 5. – P. 433-439.

51. Gujja D. Predictors of serious complications due to *Clostridium difficile* infection / D. Gujja, F.K. Friedenbergl // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 635-642.

52. Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome / A.R. Marra, M.B. Edmond, R.P. Wenzel, G.M. Bearman // BMC Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7. – P. 42.

53. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications / [R.M. Dallal, B.G. Harbrecht, A.J. Boujoukas et al.] // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 235, N 3. – P. 363-372.

54. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 334-339.

55. Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of *Clostridium difficile* Infections / [C.M. Surawicz, L.J. Brandt, G. David et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 478-498.

56. Cohen S.H. 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) / S.H. Cohen, D.N. Gerding,

S. Johnson // Infect. Control Hospital. Epidemiol. – 2010. – Vol. 31, N. 5. – P.431-455.

57. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? / E. van Nood, P. Speelman, E.J. Kuijper, J.J. Keller // Euro Surveill. – 2009 – Vol. 14, N. 34. – P. 388-402.

58. Pelaez T. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin / [T. Pelaez, L. Alcalá, R. Alonso et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46. – P. 1647-1650.

59. Dworzynski A. Antibiotic resistance of *Clostridium difficile* isolates / A. Dworzynski, B. Sokol, F. Meisel-Mikolajczyk // Cytobios. – 1991. – Vol. 65. – P. 149-153.

60. Razavi B. *Clostridium difficile*: emergence of hypervirulence and fluoroquinolone resistance / B. Razavi, A. Apisarnthanarak, L.M. Mundy // Infection. – 2007. – Vol. 35. – P. 300-307.

MODERN ASPECTS OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFECTION

O.M. Zinchuk, O.O. Zubach, H.L. Stoliar

SUMMARY. *Presents a review of Clostridium difficile-infection history study, modern information about its etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory diagnostics, principles of treatment and also prospect of fight with this infectious disease.*

Key words: *infection, Clostridium difficile, antibiotics, pseudomembranous colitis, fibrinous inflammation, metronidazole, vancomycin.*

Отримано 17.07.2014 р.