

# Інфекція *Clostridium difficile* у немовлят і дітей

Рекомендації Американської академії педіатрів<sup>1</sup> (січень 2013 р.)

**C***lostridium difficile* – це грам-позитивна анаеробна бактерія, яка утворює спори. Зараження відбувається фекально-оральним шляхом. Кишкове ураження спричинюють токсини А і В бактерії. *C. difficile* є найчастішою причиною антибіотикоасоційованої діареї та поширеним патогеном у медичній практиці. Клінічні симптоми значно варіюють: від безсимптомної колонізації до псевдомембранозного коліту з кривавою діареєю, лихоманкою і тяжким абдомінальним болем.

Захворюваність на інфекцію *C. difficile* (ICD) серед госпіталізованих дітей у США зростає з 1997 р. J. Kim et al. (2008) оцінювали щорічну частоту захворювань, асоційованих з *C. difficile*, з 2001 по 2006 рр. в 22 дитячих лікарнях і відзначили збільшення частоти госпіталізацій (2,4-4,0/1000 госпіталізацій;  $P = 0,04$ ) та кількості випадків на пацієнто-день в лікарні (4,4-6,5 випадків/10 000 пацієнто-днів;  $P = 0,06$ ). С.М. Nylund et al. (2011), вивчаючи дані за 1997, 2000, 2003 і 2006 рр., показали збільшення кількості випадків ICD з 3565 в 1997 р. до 7779 в 2006 р. (загальна кількість випадків 21 274;  $P < 0,01$ ). М.Д. Zilberberg et al. (2006) також показали збільшення частоти госпіталізацій, пов'язаних з *C. difficile*, з 7,24 до 12,80 на 10 000 випадків госпіталізацій. Поширення останніми роками епідемічного штаму токсинопродукуючого *C. difficile* (NAP1 [North American pulsed field type 1]), можливо, спричинило зміни в епідеміологічних показниках у дитячій популяції. Оpubліковані керівництва щодо ведення ICD у дорослих підтверджують наявність певних пробілів у знаннях про ICD в немовлят і дітей.

## Захворювання у новонароджених, немовлят, дітей віком від 0 до 3 років

Епідеміологічні дослідження показали, що серед дітей, госпіталізованих з ICD, 26% становили немовлята до 1 року, а 5% – новонароджені. Нез'ясованим, однак, лишається питання про те, що відображує цей показник: частоту випадків клінічних проявів ICD чи частоту безсимптомного носійства.

Кишечник новонародженого немовляти є стерильним, проте вже до 12-місячного віку кишкова мікрофлора у дитини стає майже такою, як у дорослого. Частота носійства *C. difficile* становить 37% у немовлят віком до 1 міс. і 30% у дітей 1-6 міс. життя. Пологи через природні родові шляхи, передчасний розрив плідних оболонок або введення антимікроб-

них препаратів мало впливають на імовірність розвитку ICD, проте наявність патогену в середовищі (наприклад, у відділенні інтенсивної терапії) є клінічно значущим фактором. Наявність бактерії ідентифіковано при дослідженні змивів з поверхонь рук персоналу лікарні, дитячих ванночок для купання, оксиметрів, електронних термометрів та підлоги. Серед немовлят на грудному вигодовуванні частота носійства є нижчою, ніж серед немовлят, які отримують суміші (відповідно 14 і 30%). У віці 6-12 міс. близько 14% дітей колонізовані *C. difficile*, до 3-річного віку частота колонізації стає порівнянною з такою у негоспіталізованих дорослих (0-3%). У старших дітей факторами ризику розвитку ICD вважаються антимікробна терапія, вживання інгібіторів протонної помпи, неодноразове застосування клізм, використання підгузків, тривале введення речовин через назогастральний зонд, застосування гастростомічних і єюностомічних трубок, захворювання кишечника, хірургічні операції кишково-шлункового тракту, ниркова недостатність і порушений гуморальний імунітет. Частота носійства у госпіталізованих дітей і дорослих сягає близько 20%. Багато з цих факторів ризику часто спостерігаються у госпіталізованих дітей; наявність цих чинників у окремого пацієнта ще не доводить того, що вони спричинили ICD.

Клінічні прояви інфекції рідко спостерігаються у дітей до 12-24 міс. Можливо, у новонароджених/немовлят ще не розвинулися клітинні механізми зв'язування та процесування токсинів, які виробляють представники *Clostridium*. Дуже мало досліджень з контролем, у яких вивчали зв'язок *C. difficile* та діареї. За даними D.A. Voening et al., у відділенні невідкладної допомоги 7% пацієнтів із діареєю і 15% з групи контролю були колонізовані *C. difficile*. У двох інших дослідженнях, в які були включені діти до 2 років зі стаціонару, 11 і 59% пацієнтів з діареєю та 24 і 33% пацієнти групи контролю були колонізовані *C. difficile*. Серед хворих віком до 34 міс., які перебували на стаціонарному лікуванні, носійство *C. difficile* мали 21% пацієнтів з діареєю і 33% з групи контролю. Серед дітей до 12 років колонізацію *C. difficile* виявили у 2,9% амбулаторних хворих, у 4,6% стаціонарних хворих і у 6,6% осіб контрольної групи. Отже, з огляду на високу поширеність безсимптомного носійства виявлення токсинів *C. difficile* не може вважатися підтвердженням того, що цей патоген є причиною діареї у пацієнтів доплідкового віку, особливо маленьких дітей.

<sup>1</sup>American Academy of Pediatrics (AAP)

## Ізолят *C. difficile* NAP1

Штами *C. difficile* NAP1 можуть спричинювати тяжкі захворювання, зокрема описано взаємозв'язок колонізації патогеном з підвищеною частотою симптоматичних інфекцій, повторних захворювань, сепсису, токсичного мегаколону, перфорацій кишечника і смертності. Серед дитячої популяції штам NAP1 трапляється не так часто (10-19% ізолятів *C. difficile*), як у дорослих (> 50%). NAP1-асоційовану ICD виявляють у дітей, які не перебували в закладах охорони здоров'я та не вживали антимікробних препаратів. Потрібні подальші дослідження для того, щоб з'ясувати, чи штам NAP1 насправді призводить до тяжких інфекцій у дітей. Ізольовано також більш нові штамми *C. difficile* (наприклад, NAP7, NAP8), їх роль у розвитку захворювань у людини ще слід встановити. Більшість лабораторій не в змозі проводити визначення штаму *C. difficile* NAP1, переважно його ідентифікація не впливала б на лікування окремого пацієнта.

## Діагностика

Діагноз ICD базується на наявності діареї та токсинів *C. difficile* у зразках діарейних випорожнень. Діарею зазвичай визначають як 3 або більше неоформлених випорожнень протягом 24 год. У зв'язку з тим, що виділення патогену зі зразків випорожнень потребує часу, цей метод не є клінічно корисним діагностичним тестом, а також не є доцільним для оцінки зразків від безсимптомних пацієнтів. У зв'язку з цим аналіз цитотоксичності в клітинній культурі (ЦКК) був заміщений іншими більш чутливими діагностичними методами. На сьогодні найпоширенішими є наявні в продажу тести на основі імуноферментного аналізу (ІФА), за допомогою яких можна визначити токсин *C. difficile* A і/або В. Середня чутливість цього методу – 72-82%, середня специфічність – 97-98%. З огляду на низьку поширеність ICD серед дітей така чутливість і специфічність призводить до неприйнятно низької позитивної прогностичної цінності тесту, обмежуючи таким чином його користь. Виявлення глютаміндегідрогенази, яку продукує *C. difficile*, можна використовувати тільки як етап у 2-кроковому алгоритмі із підтвердженням позитивних результатів методом ІФА для виявлення токсину А/В чи ЦКК.

Молекулярні тести на основі методу ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) затверджені Управлінням з контролю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA), чимало лабораторій віддають йому перевагу. МАНК поєднує добру чутливість і специфічність, час його виконання є порівнянним з таким для ІФА. Крім того, МАНК не потребує включення в 2- або 3-кроковий діагностичний алгоритм. У дослідженні, нещодавно проведеному в дитячій лікарні Техасу, чутливість методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реально-го часу переважала над чутливістю ІФА щодо визначення токсину А/В (відповідно 95 vs 35%), а специфічність цих методів була однаковою (100%).

При використанні ІФА кількість позитивних зразків становила 7,9-8,3%, а після впровадження ПЛР вона зросла вдвічі і сягала 14,9-18,1%; крім того, при проведенні ПЛР зменшилася кількість повторних зразків. Багато дитячих лікарень вже переходять на МАНК для діагностики ICD, проте для того, щоб цей метод був впроваджений для рутинного використання в клінічній практиці, потрібно більше даних.

Оскільки носійство *C. difficile* трапляється досить часто, доцільно уникати рутинного визначення *C. difficile* у дітей до 1 року. Тести для ідентифікації *C. difficile* можуть бути розглянуті у дітей від 1 до 3 років, які мають діарею, проте найперше рекомендовано провести дослідження на виявлення інших причин діареї, особливо вірусів. У дітей від 3 років діагностичні тести мають проводитися таким самим чином, як у старших дітей і дорослих. Виявлення псевдомембран, гіперемованої, пухкої слизової при ендоскопічному обстеженні прямої кишки вказує на псевдомембранозний коліт і є достатнім для діагностики ICD у будь-якому віці.

Поширеною помилкою є використання ІФА та МАНК для оцінки результатів лікування ICD. *C. difficile*, його токсини і геном є тривалий час «прихованими» після зникнення симптомів діареї. Жоден з цих аналізів не ліцензований і не рекомендований для оцінки результатів лікування. Рівень виділення токсинів становить 13-24% через 2 тижні та 6% через 4 тижні після лікування. З огляду на те, що чутливість МАНК є вищою за чутливість тесту на визначення токсину, для проведення повторного аналізу треба вичекати інтервал більший ніж 4 тижні.

## Лікування

У лікуванні ICD найпершим кроком є відміна антимікробного препарату, зазвичай цього достатньо. У пацієнтів із помірною або тяжкою інфекцією слід емпірично призначити антибіотик одразу ж після того, як виникла підозра щодо ICD. Антиперистальтиків необхідно уникати, оскільки вони можуть приховати симптоми і прискорити розвиток ускладнень, наприклад мегаколону. Хоча пероральний ванкоміцин – це єдиний лікарський засіб, затверджений FDA для лікування ICD у дітей, з 1990-х років він вже не є препаратом вибору через стурбованість щодо поширення ванкоміцинорезистентних ентерококів. З урахуванням ефективності, ціни і стратегії використання антибіотиків на сьогодні препаратом вибору для початкової терапії у дітей і дорослих з легкою або помірно вираженою ICD обрано метронідазол. Ванкоміцин перорально або за допомогою клізми з або без внутрішньовенного введення метронідазолу показаний як початкове лікування у пацієнтів з тяжкою ICD або у хворих, які не відповіли на терапію метронідазолом перорально. Тяжкі або летальні випадки ICD більш імовірні у дітей з нейтропенією на фоні лейкемії, кишковим стазом (наприклад, хворобою Гіршпрунга), у пацієнтів із запальним захворюванням ки-

шечника. Щодо жодного з препаратів не проводили проспективного дослідження для оцінки лікування тривалістю понад 10 днів. У минулому випадки резистентності *C. difficile* були рідкісними, і немає даних стосовно того, що новий епідемічний штам NAP1 є більш стійким до метронідазолу, ніж неепідемічні штами. Результати рандомізованого контрольованого дослідження, в якому аналізували дані підгрупи пацієнтів з тяжкою ICD, наводять на думку, що ванкоміцин перевершував метронідазол, навіть у хворих, інфікованих штамом NAP1. Екстраполювати ці дані на дітей і немовлят складно, потрібні подальші дослідження.

До 30% хворих, яким проводили лікування проти ICD, зазнавали рецидиву після припинення терапії. Такий повторний епізод ICD свідчить про «рецидив» первинного штаму або про реінфекцію новим штамом, цього не можна розрізнити в клінічній практиці. Зазвичай пацієнти з рецидивами відповідають на другий курс такого самого лікування. Метронідазол не слід використовувати для лікування другого рецидиву (третього епізоду) або як тривалу терапію (через імовірність нейротоксичності). У таких ситуаціях рекомендовано ванкоміцин – терапію з поступовим зниженням дози або переривчасте лікування. Ванкоміцин рекомендовано дорослим пацієнтам із першим рецидивом, якщо кількість лейкоцитів становить 15 000/мкл або більше або якщо концентрація креатиніну в сироватці крові підвищена, оскільки за таких умов ризик розвитку ускладнень ICD зростає. Ці питання у дітей не вивчалися. Препаратами, які також мають активність проти *C. difficile*, є нітазоксанид, фідаксоміцин (у 2011 затверджено FDA для лікування ICD у дорослих) і рифаксимін. Критерії оптимального застосування цих лікарських засобів у дітей невідомі. Через брак достатньої кількості даних з контрольованих досліджень пробіотики не рекомендують ні для профілактики, ні для лікування ICD у дітей. У рідкісних випадках у пацієнтів з тяжким перебігом може виникнути потреба цекостомії для іригації або колектомії. Пересадка фекалій (введення в кишечник донорської мікрофлори з випорожнень) описана в поодиноких випадках.

## Контроль

Передача збудника відбувається фекально-оральним шляхом. Інфікування відбувається через контакт із хворим або його забрудненим оточенням. Контроль *C. difficile* у середовищі є необхідним для контролю ICD у закладах охорони здоров'я. Під час ведення хворих із *C. difficile*-асоційованою діареєю протягом усього часу наявності у них симптомів персонал має дотримуватися особливих запобіжних методів. Тести для оцінки лікування не рекомендовані; одразу після припинення діареї пацієнт може вже не перебувати в ізоляції. Використання рукавичок є найкращим підтвердженим методом для запобігання передачі інфекції від пацієнта до пацієнта через руки медичного персоналу. Миття

рук з милом і водою є більш ефективним підходом, ніж обробка рук антисептиком, для видалення спор збудника. 10% гіпохлорит натрію є цінним допоміжним засобом для бактерицидної обробки приміщень, особливо під час епідемії.

## Рекомендації

1. Виявлення *C. difficile* слід проводити тільки у дітей з діареєю, які за клінічним станом і віком відповідають критеріям, про які йдеться нижче.

2. Оцінка тестів у немовлят (віком до 12 років) є складною через високу частоту безсимптомної колонізації. Тому в дітей цієї вікової категорії аналіз слід проводити тільки за наявності хвороби Гіршпрунга чи інших тяжких порушень моторики кишечника або під час епідемії. Навіть за наявності позитивних результатів щодо *C. difficile* слід проводити пошук альтернативних причин захворювання.

3. У дітей віком 2-3 роки складно інтерпретувати результати тестування, необхідно проводити пошук альтернативних причин захворювання. Позитивні результати вказують на можливу інфекцію *C. difficile*.

4. Позитивні результати у дітей віком від 3 років вказують на можливу інфекцію *C. difficile*. До факторів ризику, які збільшують імовірність цієї інфекції, належать антимікробна терапія, лікування інгібіторами протонної помпи, захворювання кишечника, ниркова недостатність та порушений гуморальний імунітет.

5. Псевдомембранозний коліт, виявлений за результатами ендоскопічного або гістологічного дослідження, чітко вказує на інфекцію *C. difficile*.

6. Тестування для оцінки лікування не рекомендується. Аналіз на виявлення рецидиву раніше, ніж через 4 тижні після початкового аналізу, є корисним тільки у разі негативних результатів повторного тестування.

7. Відміна антимікробного препарату – перший крок у лікуванні інфекції *C. difficile*, зазвичай цього достатньо. Антиперистальтиків слід уникати.

8. Для початкового лікування першого епізоду помірно вираженої інфекції і для терапії першого рецидиву препаратом вибору є метронідазол (перорально, 30 мг/кг/добу за 4 прийоми; максимальна доза – 2 г/добу).

9. Ванкоміцин перорально (40 мг/кг/добу за 4 прийоми; максимальна доза – 2 г/добу) з або без метронідазолу рекомендовано для лікування тяжкої інфекції і для терапії другого рецидиву.

10. Використання рукавичок при контакті з пацієнтами, які мають діарею, миття рук з милом і водою, санітарна обробка приміщень хлористими засобами є заходами контролю. Після припинення діареї пацієнт вже не підлягає ізолюванню.

*Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами G.E. Schutze, R.E. Willoughby «Clostridium difficile infection in infants and children» (Pediatrics. 2013; 131 (1): 196-200)*