

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Риск развития *Clostridium difficile* инфекции, связанный с применением различных групп антибиотиков и их сочетаний, у детей в онкологическом стационаре

М. Г. Швыдкая^{1#}, А. М. Затевалов¹, Д. Т. Джандарова², С. Д. Митрохин³

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия.

² ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 ДЗМ», Москва, Россия.

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

Для корреспонденции: Швыдкая Мария Геннадьевна, e-mail: mshvidkaya@mail.ru

Ключевые слова: *Clostridium difficile* инфекция, детская онкология, антибиотики

DOI: 10.18527/2500-2236-2020-7-1-49-53

Получена 21 октября 2020

Принята к печати 19 ноября 2020 г.

Опубликована 21 ноября 2020 г.

АННОТАЦИЯ

Пациенты детского онкологического стационара находятся в группе риска развития *Clostridium difficile* инфекции. Цель данного исследования состояла в определении степени риска развития *Clostridium difficile* инфекции в детском онкологическом стационаре при применении различных групп антибиотиков и их сочетаний. В результате было показано, что применение антибактериальных химиотерапевтических препаратов, принадлежащих к группам нитрофуранов (энтерофурил), сульфаниламидов (бисептол), цефалоспоринов и макролидов/азалидов, достоверно повышало риск развития *Clostridium difficile* инфекции у детей – пациентов стационара. Применение таких антибиотиков, как линезолид, колистин и метронидазол, достоверно снижало риск развития *Clostridium difficile* инфекции. Применение пенициллинов, аминогликозидов, фторхинолонов, гликопептидов, карбапенемов не было связано с риском развития *Clostridium difficile* инфекции у детей, находящихся на лечении в онкологическом стационаре. Применение одного или двух антибактериальных химиотерапевтических препаратов, принадлежащих к разным группам, увеличивало риск развития *Clostridium difficile* инфекции по сравнению с применением препаратов трех групп.

The risk of developing a *Clostridium difficile* infection from the administration of different classes of antibiotics and their combinations to children in an oncological hospital

Mariya G. Shvydkaya^{1#}, Aleksandr M. Zatevalov¹, Dzhamilya T. Dzhandarova², Sergey D. Mitrokhin³

¹ G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

² Diagnostic Clinical Center No. 1, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Maria G. Shvydkaya, e-mail: mshvidkaya@mail.ru

Keywords: *Clostridium difficile* infection, pediatric oncology, antibiotics

ABSTRACT

Patients in pediatric oncological hospitals are at risk of developing a *Clostridium difficile* infection. The purpose of this study was to determine the risk of developing a *Clostridium difficile* infection in patients who are treated with antibiotics of different classes and their combinations by way of a retrospective analysis of 122 patient records. It was shown that the administration of antibacterial chemotherapeutic drugs that belong to the classes of nitrofurans (enterofuryl), sulfonamides (biseptol), cephalosporins, and macrolides/azalides significantly increased the risk of developing a *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. On the contrary, treatment with antibiotics of different classes, such as linezolid, colistin, and metronidazole, significantly reduced the risk of developing a *Clostridium difficile* infection. The use of penicillins, aminoglycosides, fluoroquinolones, glycopeptides, and carbapenems was not associated with the risk of developing a *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. The administration of one or two antimicrobial drugs of different classes increased the risk of developing a *Clostridium difficile* infection while a combination of three different types of antimicrobial drugs lowered the rate of this infection in pediatric patients.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из побочных эффектов применения антибиотиков является развитие полирезистентности условно-патогенной микрофлоры и угнетение роста индигенных представителей нормальной микрофлоры человека. На этом фоне представители условно-патогенной микрофлоры человека могут стать причиной тяжелых заболеваний. Так, преобладание *Clostridium difficile* (*C. difficile*) в микробиоте кишечника может вызывать как заболевание легкой степени тяжести, так и псевдомембранозный колит, токсический мегаколон, перфорацию кишки и кишечное кровотечение [1]. Диарея, вызванная *C. difficile*, является причиной повышенной заболеваемости и смертности среди госпитализированных пациентов во всем мире начиная с 2000 г. [2, 3]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), только в США инфекция *C. difficile* каждый год вызывает более 400 000 случаев заболевания, из них 29 000 смертельных [4]. Примерно две трети из этого числа составляют инфекции, приобретенные в стационарах. *C. difficile* – вид анаэробных спорообразующих грамположительных бактерий семейства *Peptostreptococcaceae* класса *Clostridia*, относящийся к условно-патогенным микроорганизмам, присутствующим в толстой кишке, которые развиваются при дисбиозе [5]. Развитие *C. difficile* инфекции связано с продукцией клеточных токсинов А (энтеротоксин) и В (цитотоксин), которые связываются с поверхностью эпителиальных клеток кишечника, вызывая их гибель и приводя к местному воспалению [6].

Снижение иммунного статуса организма, нарушение слизистой оболочки и сниженное преобразование первичных солей желчных кислот во вторичные, отмечающееся у пациентов с нарушениями нормальной микрофлоры кишечника, служат основными факторами, способствующими заболеванию [7]. Высокий риск развития *C. difficile* инфекции наблюдается у онкологических больных, которые проходят противоопухолевую химиотерапию и лечение антимикробными препаратами при длительной госпитализации [8-10]. По данным Garzotto *et al.*, лечение антибиотиками, а не тип опухоли или противоопухолевой терапии является одним из основных факторов развития *C. difficile* инфекции [11]. Однако Anand *et al.* показали, что цитотоксические химиотерапевтические агенты сами по себе способны вызвать развитие *C. difficile* инфекции в отсутствие антибиотиков [12].

Общепринятой практикой лечения детей в онкологическом стационаре при длительном пребывании, помимо основного лечения, является назначение одновременно нескольких групп антибиотиков [13], что значительно повышает риск развития *C. difficile* инфекции у пациентов с иммуносупрессией [14]. Задача настоящего исследования состояла в выявлении влияния групп используемых антибиотиков или их сочетаний на заболеваемость *C. difficile* инфекцией у детей в условиях стационара онкологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты

Ретроспективное обсервационное исследование проводилось в онкологическом стационаре – ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева г. Москвы (Россия). Проведен ретроспективный анализ 122 историй болезни пациентов – детей в возрасте от 0 до 18 лет, у 48 из которых был диагностирован и подтвержден *C. difficile* антибиотико-ассоциированный энтероколит; контрольная группа была представлена 74 пациентами, прошедшими лечение в том же стационаре в то же время, но без симптомов поражения кишечника и с отрицательным тестом на наличие токсинов А и В в кале. На момент выявления *C. difficile* инфекции пациенты находились на лечении основного заболевания с добавлением следующих антимикробных химиотерапевтических препаратов: нитрофуранов (энтерофурил), сульфаниламидов (бисептол), цефалоспоринов, макролидов/азалидов, аминогликозидов, карбапенемов, пенициллинов, фторхинолонов, гликопептидов, метронидазола, полипептидных циклических (колистин), оксазолидинов (линезолид). Контрольная группа получала те же самые препараты.

Подтверждение инфекции *C. difficile* у пациентов проводили путем определения токсинов А и В в кале с помощью конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы RIDASCREEN (R-Biopharm, Германия).

Наименование и количество препаратов, применяемых в ходе лечения основного заболевания, выписывали из истории болезни пациентов. Все данные собирались и вносились в лабораторно-информационную систему (SGM Analytix Explorer, Швеция). Статистическую значимость результатов оценивали методами вариационной статистики. Для оценки статистической достоверности использовали критерий Пирсона (χ^2) при уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя результаты лечения детей – пациентов онкологического стационара ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, рассчитывали частоту встречаемости применяемых антибактериальных препаратов у больных с установленным наличием А и В токсинов *C. difficile* в кале. Результаты анализа, представленные в Таблице 1, демонстрируют, что достоверная связь между использованием антибактериальных препаратов и наличием *C. difficile* инфекции показана для нитрофуранов, сульфаниламидов, цефалоспоринов и макролидов/азалидов.

С наибольшей частотой (66%) у пациентов встречался препарат класса нитрофуранов – энтерофурил. По данным Kumar *et al.* показана высокая частота образования устойчивых мутантов *C. difficile* под воздействием нитрофуранов [15]. Таким образом, лечение больных препаратами класса нитрофуранов объясняет возможность изменения состава микробиоты

у этих больных за счет образования устойчивых форм *C. difficile*, которые могут вызвать развитие патологического процесса.

На втором месте (55.1%) в нашем исследовании находились сульфаниламиды, включающие бисептол. По данным И. Н. Захаровой *et al.*, сульфаниламиды относятся к группе низкого риска развития *C. difficile* инфекции. Данное расхождение может быть связано с более широким применением бисептола у детей, находящихся на лечении в онкологическом стационаре, по сравнению с другими группами [16].

Третьей по частоте встречаемости у детей была группа антибиотиков класса цефалоспоринов с частотой 54.5%. Этот результат согласуется с данными литературы, основанными на результатах мета-анализа большого числа исследований, показавших наличие наиболее сильной взаимосвязи между цефалоспоридами третьего поколения и инфекцией *C. difficile*, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [17, 18].

К четвертой группе, показавшей статистически достоверную связь с проявлением *C. difficile* инфекции у пациентов, относились антибиотики макролиды/азалиды с частотой 46.2%, что также хорошо согласуется с данными литературы [18]. Применение карбапенемов, по нашим данным, в отличие от данных Vardakas *et al.*, не имело статистической достоверности в появлении *C. difficile* инфекции, что, вероятно, связано с выбором в нашем исследовании в качестве препарата для лечения пациентов меропенема, который обладает антианаэробной активностью [19].

Таким образом, мы показали, что применение таких antimicrobных химиотерапевтических препаратов, как нитрофураны, сульфаниламиды, цефалоспорины и макролиды/азалиды, у детей – пациентов стационара онкологического профиля – было связано с развитием *C. difficile* инфекции. Выявленные различия, возможно, связаны с особенностями возраста пациентов и лечения основного заболевания.

Применение линезолида (группа оксазолидинов) и колистина (полипептидный циклический антибиотик), по нашим данным, достоверно снижало риск развития *C. difficile* инфекции, что согласуется с данными литературы об активности линезолида *in vitro* против штаммов *C. difficile* [20] и низком риске развития *C. difficile* инфекции при использовании колистина [21]. Кроме того, необходимо отметить, что в нашем исследовании колистин использовали совместно с анти-анаэробными препаратами, что способствует снижению риска возникновения *C. difficile* инфекции.

В настоящее время в России применяются 2 antimicrobных препарата, зарегистрированных для лечения и профилактики *C. difficile* инфекции в детском онкологическом стационаре: ванкомицин и метронидазол [22]. Следует отметить, что у 2 пациентов из исследованной группы отмечено развитие *C. difficile* инфекции на фоне приема метронидазола и у 9 пациентов – при лечении основного заболевания ванкомицином. Возможно, это связано с появлением штаммов *C. difficile*, резистентных к данным препаратам, а также со способом введения препаратов [23]. Данный вопрос требует отдельного изучения. Так как проблема лечения

Таблица 1. Частота встречаемости осложнений в виде *C. difficile* инфекции в зависимости от класса antimicrobных химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении основного заболевания по сравнению с контрольной группой

| Классы антибиотиков | Численность группы | | Частота встречаемости <i>C. difficile</i> инфекции, % | Статистическая значимость, p |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|
| | <i>C. difficile</i> инфекция | Контрольная группа | | |
| Нитрофураны (энтерофурил) | 4 | 2 | 66.7*** | 0.000035 |
| Сульфаниламиды (бисептол) | 27 | 22 | 55.1** | 0.0017 |
| Цефалоспорины | 12 | 10 | 54.5** | 0.0020 |
| Макролиды/азалиды | 6 | 7 | 46.2* | 0.022 |
| Аминогликозиды | 7 | 10 | 41.2 | 0.07 |
| Карбапенемы | 11 | 17 | 39.3 | 0.12 |
| Пенициллины | 7 | 17 | 29.2 | 0.7 |
| Фторхинолоны | 4 | 11 | 26.7 | 1 |
| Гликопептиды | 9 | 26 | 25.7 | 0.8 |
| Метронидазол | 2 | 32 | 5.9*** | 0.00027 |
| Полипептидные циклические (колистин) | 0 | 6 | 0*** | 0.00000024 |
| Оксазолидины (линезолид) | 0 | 5 | 0*** | 0.00000024 |

* – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001, статистически значимое увеличение частоты встречаемости *C. difficile* инфекции при применении антибактериальных препаратов по сравнению с контрольной группой.

*** – p<0.001, статистически значимое уменьшение частоты встречаемости *C. difficile* инфекции при применении антибактериальных препаратов по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Частота встречаемости *C. difficile* инфекции в зависимости от количества антимикробных химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении основного заболевания

| | Частота встречаемости <i>C. difficile</i> инфекции в зависимости от количества применяемых препаратов, % | | | |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | 0 АХП | 1 АХП | 2 АХП | 3 АХП и более |
| Риск развития <i>C. difficile</i> инфекции, % | 26.6 n=15 | 53.3 n=30 p=0.0029 ^a | 50.0 n=32 p=0.0077 ^a p=0.74 ^b | 27.2 n=44 p=0.93 ^a p=0.0037 ^b p=0.0036 ^a |

n – численность группы

^a – значение p, соответствующее повышению частоты встречаемости *C. difficile* инфекции при применении антимикробных химиотерапевтических препаратов по сравнению с группой, в которой такие препараты не применялись.

^b – значение p, соответствующее снижению частоты встречаемости *C. difficile* инфекции при применении антимикробных химиотерапевтических препаратов по сравнению с группой, в которой применялся 1 препарат.

^a – значение p, соответствующее снижению частоты встречаемости *C. difficile* инфекции при применении антимикробных химиотерапевтических препаратов по сравнению с группой, в которой применялось 2 препарата.

АХП – антимикробный химиотерапевтический препарат.

и профилактики *C. difficile* инфекции в детской онкологической клинике остается актуальной, необходим поиск нового подхода для борьбы с данной нозологией.

Для оценки риска сочетанного применения препаратов в отношении развития *C. difficile* инфекции сравнили группы пациентов, у которых применяли 1 или 2, 3 антимикробных химиотерапевтических препарата различных групп одновременно или совсем не использовали данные препараты при лечении. Как видно в Таблице 2, применение в лечении 1 или 2 препаратов достоверно повышало риск развития *C. difficile* инфекции, а применение 3 препаратов его снижало. По данным Lopes Cançado *et al.*, количество антибиотиков, используемых в течение госпитализации, играло значительную роль в развитии *C. difficile* инфекции [24]. Снижение риска развития *C. difficile* инфекции в нашем случае при использовании трех и более антибиотиков может объясняться также включением анти-анаэробного компонента.

Таким образом, применение антимикробных химиотерапевтических препаратов групп нитрофуранов (энтерофурил), сульфаниламидов (бисептол), цефалоспоринов и макролидов/азалидов достоверно повышало риск развития *C. difficile* инфекции у детей – пациентов онкологического стационара. Применение колистина, линезолида и метронидазола достоверно снижало риск развития *C. difficile* инфекции. Применение пенициллинов, аминогликозидов, фторхинолонов, гликопептидов, карбопенемов не было связано

с риском развития *C. difficile* инфекции у детей в онкологическом стационаре. Сочетанное применение 1 или 2 групп антимикробных химиотерапевтических препаратов увеличивало риск развития *C. difficile* инфекции по сравнению с применением 3 групп.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не преследуют коммерческих или финансовых интересов.

ЦИТИРОВАНИЕ

Швыдкая МГ, Затевалов АМ, Джандарова ДТ, Митрохин СД. Риск развития *Clostridium difficile* инфекции, связанный с применением различных групп антибиотиков и их сочетаний, у детей в онкологическом стационаре. *MIR J.* 2020; 7(1), 49-53. doi: 10.18527/2500-2236-2020-7-1-49-53.

АВТОРСКИЕ ПРАВА

© 2020 Швыдкая. Эта статья публикуется в свободном доступе в соответствии с лицензией Creative Commons AttributionNonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии, что указываются автор и источник публикации, а материал не используется в коммерческих целях.

ЛИТЕРАТУРА

- Lin HJ, Hung YP, Liu HC, Lee JC, Lee CI, Wu YH, et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic *C. difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48(2), 183-9. doi: 10.1016/j.jmii.2013.08.003.
- Czepiel J, Drozd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38(7), 1211-21. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359(18), 1932-40. doi: 10.1056/NEJMra0707500.
- Lessa FC, Mu Y, Bامberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium*

- difficile infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372(9), 825-34. doi: 10.1056/NEJMoa1408913.
5. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994; 330(4), 257-62. doi: 10.1056/NEJM199401273300406.
 6. Huelsenbeck J, Dreger SC, Gerhard R, Fritz G, Just I, Genth H. Upregulation of the immediate early gene product RhoB by exoenzyme C3 from Clostridium limosum and toxin B from Clostridium difficile. *Biochemistry* 2007; 46(16), 4923-31. doi: 10.1021/bi602465z.
 7. Taur Y, Pamer EG. Harnessing microbiota to kill a pathogen: Fixing the microbiota to treat Clostridium difficile infections. *Nat Med* 2014; 20(3), 246-7. doi: 10.1038/nm.3492.
 8. Ofori E, Ramai D, Dhawan M, Mustafa F, Gasperino J, Reddy M. Community-acquired Clostridium difficile: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *J Hosp Infect* 2018; 99(4), 436-42. doi: 10.1016/j.jhin.2018.01.015.
 9. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353(23), 2442-9. doi: 10.1056/NEJMoa051639.
 10. Hautmann MG, Hipp M, Kolbl O. Clostridium difficile-associated diarrhea in radiooncology: an underestimated problem for the feasibility of the radiooncological treatment? *Radiat Oncol* 2011; 6, 89. doi: 10.1186/1748-717X-6-89.
 11. Rodriguez Garzotto A, Merida Garcia A, Munoz Unceta N, Galera Lopez MM, Orellana-Miguel MA, Diaz-Garcia CV, et al. Risk factors associated with Clostridium difficile infection in adult oncology patients. *Support Care Cancer* 2015; 23(6), 1569-77. doi: 10.1007/s00520-014-2506-7.
 12. Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993; 17(1), 109-13. doi: 10.1093/clinfids/17.1.109.
 13. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2020; 71(1), 226-36. doi: 10.1093/cid/ciz1082.
 14. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for Clostridium difficile infections – an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health* 2017; 7(1), 010417. doi: 10.7189/jogh.07.010417.
 15. Kumar M, Adhikari S, Hurdle JG. Action of nitroheterocyclic drugs against Clostridium difficile. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(4), 314-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.021.
 16. Захарова ИН, Бережная ИВ, Мумладзе ЭБ. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: как выявить, что делать, как лечить? *Медицинский Совет* 2016; 1, 78-87.
 17. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(4), 881-91. doi: 10.1093/jac/dkt477.
 18. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(9), 1951-61. doi: 10.1093/jac/dkt129.
 19. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48(1), 1-10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.03.008.
 20. Valerio M, Pedromingo M, Munoz P, Alcalá L, Marin M, Pelaez T, et al. Potential protective role of linezolid against Clostridium difficile infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(5), 414-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.01.005.
 21. Pereira JB, Farragher TM, Tully MP, Jonathan Cooke J. Association between Clostridium difficile infection and antimicrobial usage in a large group of English hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(5), 896-903. doi: 10.1111/bcp.12255.
 22. Шельгин ЮА, Алёшкин ВА, Сухина МА, Мионов АЮ, Брико НИ, Козлов РС и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI). *Клинические рекомендации. М.: Ремедиум Приволжье, 2019.*
 23. Banawas SS. Clostridium difficile Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms. *Biomed Res Int* 2018; 2018, 8414257. doi: 10.1155/2018/8414257.
 24. Lopes Cancado GG, Silveira Silva RO, Rupnik M, Nader AP, Starling de Carvalho J, Miana de Mattos Paixao G, et al. Clinical epidemiology of Clostridium difficile infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. *Anaerobe* 2018; 54, 65-71. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.08.005.