

*На правах рукописи*

**ЯРУШИНА**

**Ядвига Николаевна**

**ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ *CLOSTRIDIUM*  
*DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ПАЦИЕНТОВ  
МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**

**14.01.04 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент

**КОЛОТОВА Галина Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**БАКУЛИНА Наталья Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**ОСИПЕНКО Марина Федоровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_02\_» \_\_марта\_\_ 2021 г. в «\_10.00\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В. Н. Климова ФГОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также на сайте ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.102.02  
доктор медицинских наук, профессор

**ГРИШИНА**  
Ирина Федоровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность исследования

Антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*, представляет одну из актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины в связи с широким применением антибиотиков в клинической практике.

Ряд исследований свидетельствуют об относительно высокой частоте и не всегда рациональном использовании системных антибактериальных препаратов в стационарах, что может осложниться развитием антибиотикоассоциированной диареи (Гайнуллина Ю. И. и соавт., 2015; Рачина С. А. и соавт., 2017). По данным ряда авторов, в 10-25% случаев этиологическим фактором антибиотикоассоциированной диареи является *Clostridium difficile* (DePestel D. D. et al. 2015; Rodriguez C. et al. 2016; Wistrom S. R. et al. 2015).

В течение последних двух десятилетий во многих странах мира отмечается устойчивый рост заболеваемости, увеличение доли тяжелых и летальных случаев среди пациентов с *Clostridium difficile* инфекцией, что влечет за собой повышение расходов на оказание медицинской помощи со стороны системы здравоохранения и увеличение экономических потерь, обусловленных утратой трудоспособности (Kurti Z. et al. 2015; Lessa F. C. et al. 2015; Lynen J. P. et al. 2014).

В отечественной литературе представлены единичные исследования о частоте *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи среди пациентов круглосуточных стационаров. Следует отметить, что результаты исследований сложно интерпретировать и сопоставлять, так как они выполнены на разном контингенте пациентов и имеют разный дизайн (Дмитриева Н. В. и соавт., 2017; Волчкова Е. В. И соавт., 2014; Муляр Н. Ф. и соавт., 2012).

Согласно зарубежным исследованиям, наиболее значимыми факторами риска развития CD-ассоциированной диареи являются: применение антибиотиков широкого спектра действия, применение комбинации нескольких

антибиотиков и длительность антибиотикотерапии (Stevens V. et al. 2011; Brown K. A. et al. 2013; Slimings C. et al. 2014).

В качестве других факторов риска обсуждается возраст, длительность пребывания в стационаре, нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии, зондовое питание, применение ингибиторов протонной помпы, операции на органах желудочно-кишечного тракта, наличие коморбидных заболеваний, хроническая почечная недостаточность и особенно проведение хронического диализа, онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекция (Ramesh M. S. et al. 2019; Aldrete S. D. et al. 2017; Singh H. et al. 2017; Oldfield IV E.C. et al. 2014; Khanafer N. et al. 2015; Trifan A. et al. 2017).

В то же время, недостаточно изучены предикторы *Clostridium difficile* инфекции среди пациентов многопрофильного стационара в разрезе отделений различного профиля в условиях отечественной системы здравоохранения.

Остается дискуссионным вопрос оптимальных схем ее лечения у российской когорты пациентов. Подходы к терапии CD-ассоциированной диареи в разных странах несколько отличаются, в то же время в отечественной литературе отсутствуют сведения по оценке эффективности используемых схем лечения.

Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволит уточнить факторы риска развития CD-ассоциированной диареи у пациентов многопрофильного стационара, осуществлять профилактику и усовершенствовать методику лечения и динамического наблюдения за указанной категорией больных.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность проведения настоящего диссертационного исследования.

## **Цель исследования**

Определить факторы риска развития и уточнить клинико-лабораторные особенности течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*.

## **Задачи исследования**

1. Выявить связь между развитием CD-ассоциированной диареи, преморбидным фоном пациентов, характером основного заболевания и проводимой терапией у пациентов многопрофильного стационара.

2. Установить предикторы развития CD-ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля.

3. Уточнить клинико-лабораторные особенности течения CD-ассоциированной диареи.

4. Провести сравнительную оценку эффективности различных схем антибактериальной терапии антибиотикоассоциированной диареи, обусловленной *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтического стационара.

## **Научная новизна исследования**

Определен удельный вес пациентов с антибиотикоассоциированной диареей, вызванной *Clostridium difficile* инфекцией, в структуре пролеченных в многопрофильном стационаре в целом и терапевтической клинике.

Дана комплексная характеристика клинических и лабораторных особенностей течения CD-ассоциированной диареи в сравнении с антибиотикоассоциированной диареей без выявления данного возбудителя.

Установлены клинико-лабораторные параметры, сопряженные с риском развития CD-инфекции у пациентов круглосуточного стационара. Выявлены (по данным многофакторного анализа) независимые факторы риска диареи, вызванной *Cl. difficile*.

Показана негативная роль наличия некорригированной анемии (при уровне гемоглобина менее 95 г/л), применения ингибиторов протонной помпы более 7 суток, цефалоспоринов 3-го поколения.

Проведена сравнительная оценка эффективности монотерапии метронидазолом и комбинированной терапии метронидазолом с ванкомицином CD-ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля. Показано преимущество комбинированной схемы лечения.

### Практическая значимость

Результаты исследования показали высокий риск развития CD-ассоциированной диареи у пациентов в возрасте старше 65 лет, при наличии нескольких коморбидных заболеваний, анемии (при уровне гемоглобина менее 95 г/л), проведении хирургического вмешательства, заместительной почечной терапии в виде хронического гемодиализа, госпитализации пациентов более 5 суток, пребывании в ОРИТ более 1 суток, применении ингибиторов протонной помпы свыше 7 суток, проведении более чем одного курса антибиотиков, использовании цефалоспоринов 3-го поколения, продолжительности антибактериальной терапии более 5 суток. Знание выявленных факторов позволит оптимизировать подходы к диагностике, выбору антимикробной терапии и уменьшить возможность возникновения CD-инфекции.

Установленные клинико-лабораторные особенности антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, позволят ускорить диагностику заболевания и своевременно начать этиотропное лечение.

Показано преимущество комбинированной схемы лечения, что позволяет рекомендовать ее как приоритетную в терапии пациентов с CD-ассоциированной диареей.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Риск развития CD-ассоциированной диареи в круглосуточном стационаре сопряжен с возрастом пациентов, тяжестью коморбидности, особенностями течения основного заболевания и проводимой терапией.

2. Диарея, вызванная *Clostridium difficile*, характеризуется более тяжелым течением по сравнению с антибиотикоассоциированной диареей без выявления данного возбудителя.

3. У пациентов с CD-ассоциированной диареей комбинированная схема лечения (метронидазол с ванкомицином) эффективнее, чем монотерапия метронидазолом.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были представлены на медицинском Совете МАУ «ГКБ № 40» (октябрь 2016 года), XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, апрель 2017), Всероссийском конгрессе «Боткинские чтения-2018» (г. Санкт – Петербург, май 2018), Всероссийской научно-практической конференции специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с международным участием «ИСМП – междисциплинарный подход к профилактике» (г. Екатеринбург, апрель 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения-2019» (г. Санкт – Петербург, апрель 2019), XI Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, апрель 2019).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику работы отделений МАУ ГКБ № 40, МБУ ЦГБ № 7, ООО МО «Новая больница» г. Екатеринбурга.

## Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 145 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии. Список литературы состоит из 21 отечественного и 119 зарубежных источников. Диссертация включает 28 таблиц, 11 рисунков и 4 клинических примера.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Работа является когортным исследованием и состоит из двух частей: ретроспективной и проспективной.

Для диагностики *Clostridium difficile* использован двухступенчатый алгоритм. При развитии диарейного синдрома всем пациентам проводилось исследование копрофильтрата с помощью бесприборного одношагового иммунохроматографического экспресс-анализ на токсины А и В *Clostridium difficile* One-step Assay (Novamed Ltd, Израиль) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *Clostridium difficile* (CD) с помощью Амплификатора «Терцик» («ДНК-технология», Москва) с реактивами «АмплиСенс® *Clostridium difficile*-EPh» фирмы АмплиСенс. Кроме того, всем пациентам выполнено комплексное исследование на патогенные кишечные инфекции (*Rotavirus A*, *Adenovirus F*, *Norovirus*, *Astrovirus*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Campilobacter spp.*), а также бактериологический посев кала на условно-патогенную микрофлору (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Peptococcus*, *Yersinia*, *Proteus*, *Klebsiella*, грибы рода *Candida*, *Aspergillus*) и исследование на гельминты.

При ретроспективном исследовании проведена оценка



зарегистрированных в истории болезни и прошедших через официальную статистику случаев диареи на фоне антибактериальной терапии. В медицинской документации проанализированы анамнез, клиническая картина (частота и характер стула, наличие патологических примесей в кале и болей в животе), объективные данные (температура, частота дыхательных движений и сердечных сокращений, уровень артериального давления, болезненность при пальпации живота), результаты лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, экспресс – анализ на токсины А и В *Clostridium difficile*, ПЦР кала на *Clostridium difficile*), преморбидный фон (пол, возраст, сопутствующие соматические заболевания). Оценивалась длительность стационарного лечения и пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, профиль отделения, где находился пациент, проведение хронического диализа и оперативного вмешательства. Проанализирована информация о полученной терапии в период госпитализации (в т.ч. проведение искусственной вентиляции легких, использование энтерального питания, применение ингибиторов протонной помпы и глюкокортикостероидов). Подробно изучен анамнез в отношении антибактериальной терапии (наименование препаратов, дата начала и длительность терапии, доза препарата, количество курсов антибиотиков у каждого пациента до развития диареи).

На первом этапе ретроспективного исследования проведен анализ 131 истории болезни пациентов различных отделений многопрофильного стационара МАУ ГKB № 40 за 2014 год, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 71 пациент с положительным результатом исследования на *Clostridium difficile*: 21 (29,6%) мужчина и 50 (70,4%) женщин, медиана возраста пациентов 42,0 (28,0;60,7). Во вторую группу были включены 60 пациентов с отрицательным результатом исследования на *Clostridium difficile*: 23 (38,3%) мужчины и 37 (61,7%) женщин, медиана возраста 37,5 (29,0;52,0).

На втором этапе ретроспективного исследования проведен анализ 110 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля МАУ ГKB № 40 в 2014 – 2015 годах, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. Первую группу составили 60 пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile*, вторую группу - 50 пациентов с отрицательным результатом на CD (таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов терапевтического профиля с антибиотикоассоциированной диареей

(n = 110)

Характеристика	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	P
Мужской пол, n (%)	20 (33,3%)	19 (38,0%)	0,757
Женский пол, n (%)	40 (66,6%)	31 (62,0%)	0,757
Возраст, лет, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	42,0 (27,0;63,5)	34 (28,0;50,0)	0,131
Индекс Charlson, балл, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	5,0 (3,0;6,0)	4,0 (2,0;4,3)	0,112
Болезни сердечно-сосудистой системы, n (%)	34 (56,7%)	19 (38,0%)	0,078
Болезни органов дыхания, n (%)	35 (58,3%)	28 (56,0%)	0,958
Болезни почек, n (%)	25 (41,7%)	12 (24,0%)	0,080
Болезни органов желудочно-кишечного тракта, n (%)	7 (11,7%)	6 (12,0%)	0,808
Болезни крови, n (%)	34 (56,7%)	18 (36,0%)	0,048
Сепсис, n (%)	2 (3,3%)	4 (8,0%)	0,408
ВИЧ инфекция, n (%)	5 (8,3%)	3 (6,0%)	0,725

Критериями включения в исследование являлись: пребывание пациентов на лечении в любом отделении круглосуточного стационара МАУ ГКБ № 40; начало и проведение АБТ в период госпитализации; развитие диареи на фоне и после антибактериальной терапии. Критериями исключения явились: проведение АБТ на амбулаторном этапе в течение 8 недель, предшествовавших госпитализации в стационар; применение ванкомицина и метронидазола на амбулаторном этапе в течение 8 недель, предшествовавших госпитализации в стационар.

При выполнении проспективной части исследования проведено сравнительное исследование эффективности двух схем антибактериальной терапии CD-ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля: монотерапия метронидазолом и комбинированная терапия метронидазолом с ванкомицином. Отбор больных в группы исследования проводился среди пациентов терапевтических отделений МАУ ГКБ № 40 в период с января 2014 г. по апрель 2019 г. Всего в исследование было включено 60 пациентов. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу коморбидности Charlson и по степени тяжести CD-инфекции (Ивашкин В. Т. и соавт., 2016).

Дизайн проспективной части исследования представлен на рисунке 1.

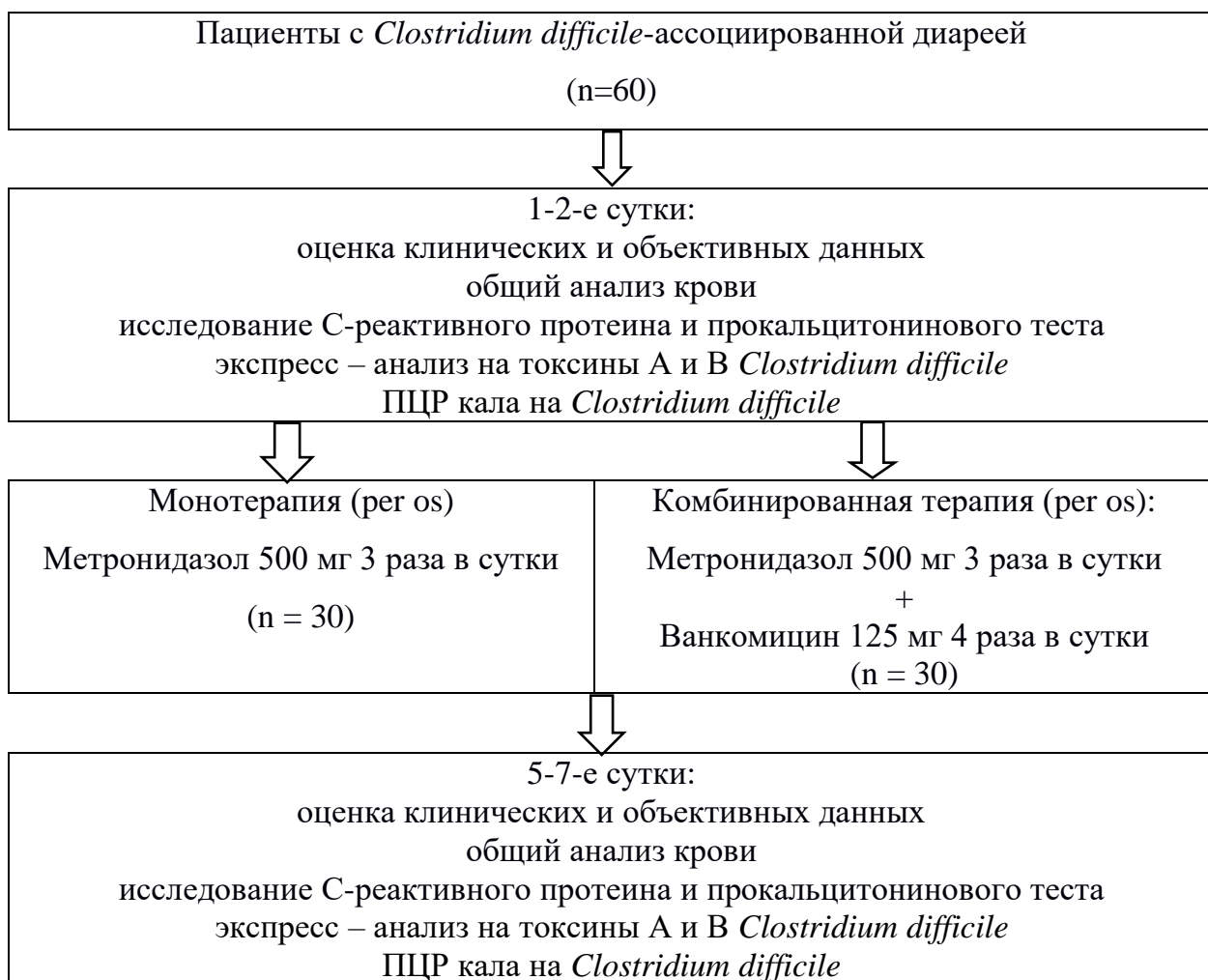


Рисунок 1 - Дизайн проспективной части исследования

Критериями излечения CD-ассоциированной диареи у пациентов явились: нормализация частоты и характера стула; нормализация температуры тела; нормальные показатели периферической крови; отрицательный анализ копрофильтрата на *Clostridium difficile*.

Для обработки данных использовалась статистическая программа EZR v. 3.2.2. При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ , в случае необходимости использовали поправку Yates' или точный критерий Fisher. При анализе непрерывных данных для проверки наличия нормального распределения использовался тест Shapiro–Wilk. Для сравнения непрерывных данных использовался Student's T-test или Mann-Whitney U-test. Для оценки факторов

риска CD-инфекции проводилось определение отношения шансов (ОШ) и 95-процентного доверительного интервала (95%ДИ) при помощи однофакторного анализа. С целью выявления независимых факторов риска нами проведен многофакторный логистический регрессионный анализ по методу пошагового отбора переменных на основе критерия Р (Stepwise). Для сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05. Для определения прогностической значимости некоторых показателей нами был применен ROC-анализ.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

По результатам исследования установлено, что удельный вес больных с *Clostridium difficile* инфекцией в структуре пациентов многопрофильного стационара за 2014 год составил 0,14%. Частота CD-ассоциированной диареи среди пациентов терапевтического профиля за 2014 – 2015 годы достигла 0,42%.

### **Факторы риска развития антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile***

Для выявления предикторов риска CD-ассоциированной диареи использовался метод расчета отношения шансов. Факторы риска мы условно поделили на 3 группы: особенности преморбидного фона пациентов, показатели, отражающие тяжесть и особенности течения основного заболевания, особенности проводимой терапии.

Из характеристик преморбидного фона значимыми факторами риска развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов многопрофильного стационара в целом и терапевтической клиники в частности, явились возраст старше 65 лет (ОШ=3,43, 95% ДИ 1,06-11,08) и наличие нескольких коморбидных заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов) (ОШ=2,92, ДИ 1,33-6,44) (рисунок 2). Наличие анемии способствовало развитию CD-ассоциированной диареи у пациентов любого профиля (ОШ=4,35, 95% ДИ 1,98-9,54). При этом методом ROC-анализа установлено, что уровень гемоглобина 95

г/л явился пограничным в отношении вероятности развития CD-инфекции.

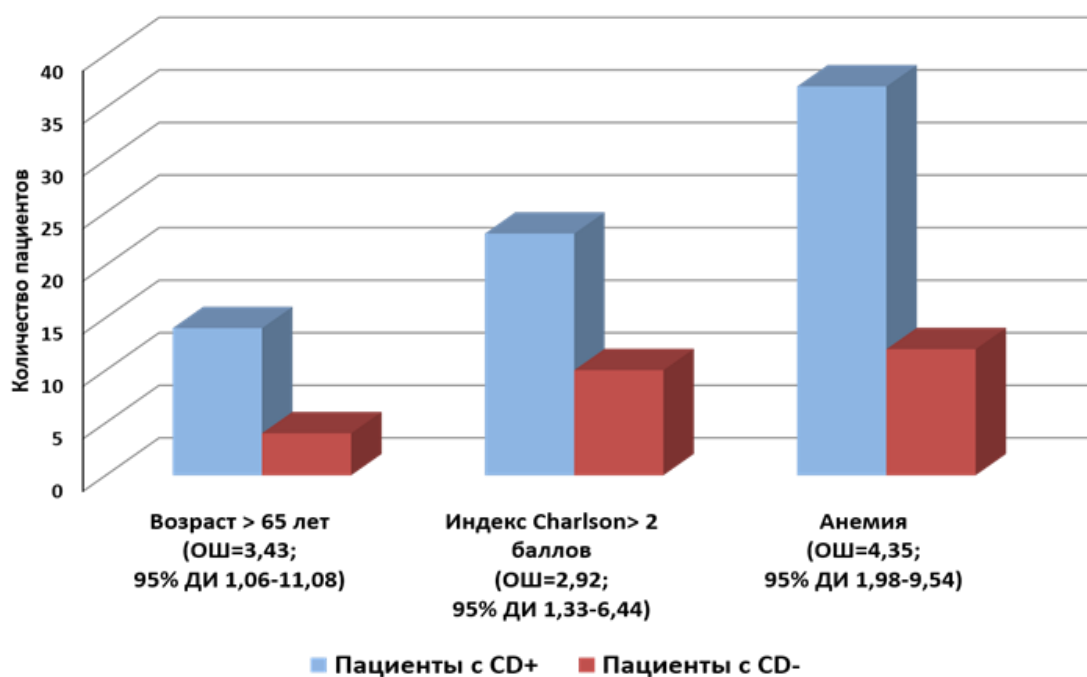


Рисунок 2 – Факторы риска развития CD-ассоциированной диареи, связанные с особенностями преморбидного фона

Среди показателей, отражающих тяжесть и особенности течения основного заболевания, значимую роль в возникновении CD-ассоциированной диареи играло пребывание пациента в ОРИТ более 1 суток (ОШ=10,59, 95% ДИ 2,35-47,69) (таблица 2). Риск развития CD-инфекции возрастал при продолжительности стационарного лечения более 5 суток вне зависимости от профиля отделения (ОШ=3,87, 95% ДИ 1,87-8,01). При сопоставлении особенностей проводимой терапии у пациентов обеих групп установлено, что применение ингибиторов протонной помпы более 7 суток увеличивало число случаев диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (ОШ=7,76, 95% ДИ 1,69-35,53). Вероятность развития CD-инфекции нарастала при проведении более, чем одного курса антибактериальной терапии (ОШ=3,66, 95% ДИ 1,64-8,17).

Таблица 2 - Факторы риска развития CD-ассоциированной диареи, связанные с течением основного заболевания и особенностями терапии  
(n = 131)

Факторы	Пациенты с CD+ (n=71)	Пациенты с CD – (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Длительность госпитализации в ОРИТ >1 суток, n (%)	19 (26,8%)	2 (3,3%)	10,59 (2,35-47,69)	<0,001
Общая длительность госпитализации до развития диареи > 5 суток, n (%)	48 (67,6%)	21 (35,0%)	3,87 (1,87-8,01)	<0,001
ИПП > 7 суток, n (%)	15 (21,1%)	2 (3,3%)	7,76 (1,69 – 35,53)	0,003
Необходимость более, чем в 1 курсе АБТ, n (%)	32 (45,0%)	11 (18,3%)	3,66 (1,64 – 8,17)	0,002

С целью выявления независимых факторов риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, нами проведен многофакторный логистический регрессионный анализ по методу пошагового отбора переменных на основе критерия P (Stepwise).

На основании проведенного многофакторного анализа установлено, что независимыми факторами риска развития антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Cl. difficile*, у пациентов многопрофильного стационара являются: длительность антибактериальной терапии более 5 суток, применение цефалоспоринов 3-го поколения, проведение хронического гемодиализа, госпитализация в хирургические отделения (таблица 3).

Таблица 3 - Независимые факторы риска развития CD-ассоциированной диареи

Фактор	Многофакторный анализ	
	ОШ (95%ДИ)	P
Применение цефалоспоринов 3 поколения	3,28 (1,25-8,57)	0,015
АБТ более 5 суток	4,47 (1,96-10,20)	0,003
ХПН 3А проведение хронического диализа	12,10 (1,40 – 105,00)	0,023
Госпитализация в хирургические отделения	3,92 (1,66 – 9,24)	0,002

У пациентов терапевтического профиля независимыми предикторами CD-ассоциированной диареи служат применение цефалоспоринов 3-го поколения (ОШ=6,55, 95% ДИ 1,18-36,40) и длительность антибактериальной терапии (ОШ=1,89, 95% ДИ 1,50-2,38).

### **Клинико-лабораторные особенности течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile***

Сопоставление клинических проявлений CD-инфекции и диареи, без ассоциации с *Clostridium difficile*, продемонстрировало более тяжелое течение диареи у пациентов группы CD+ с высокой частотой акта дефекации и длительностью диареи (рисунок 3). Так, в группе пациентов с CD-инфекцией частота акта дефекации была достоверно выше, медиана кратности дефекации 9,0 (8,0;10,0), чем у больных с диареей без ассоциации с *Clostridium difficile*, медиана кратности дефекации 4,0 (3,0;5,0),  $p < 0,001$ . У пациентов группы CD+ медиана продолжительности диареи составила 6,0 (5,0;7,0) против 3,0 (3,0;4,0) у пациентов CD-,  $p < 0,001$ .



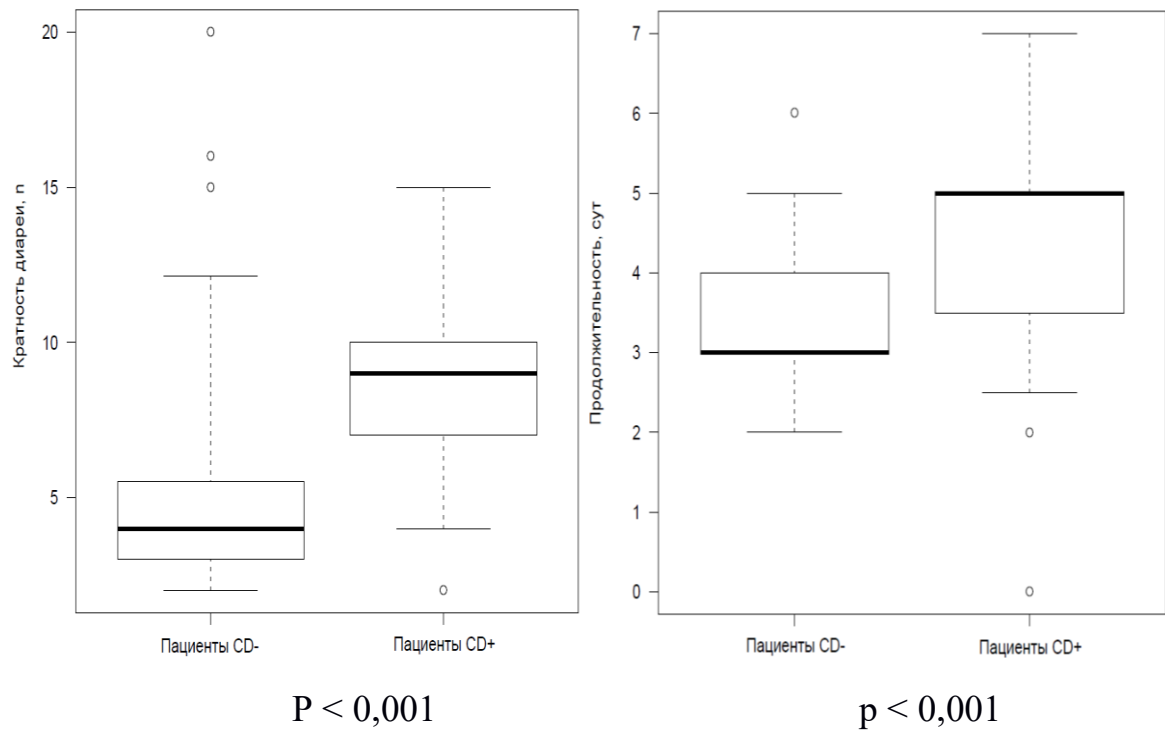


Рисунок 3 – Клинические особенности течения антибиотикоассоциированной диареи

Диарея, вызванная *Clostridium difficile* чаще, чем диарея без ассоциации с CD сопровождалась фебрильной лихорадкой (57,7% против 6,7%,  $p < 0,001$ ).

Лабораторные изменения при антибиотикоассоциированной диарее, вызванной *Clostridium difficile*, в сравнении с пациентами, у которых данный возбудитель не выявлен, характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом (рисунок 4).

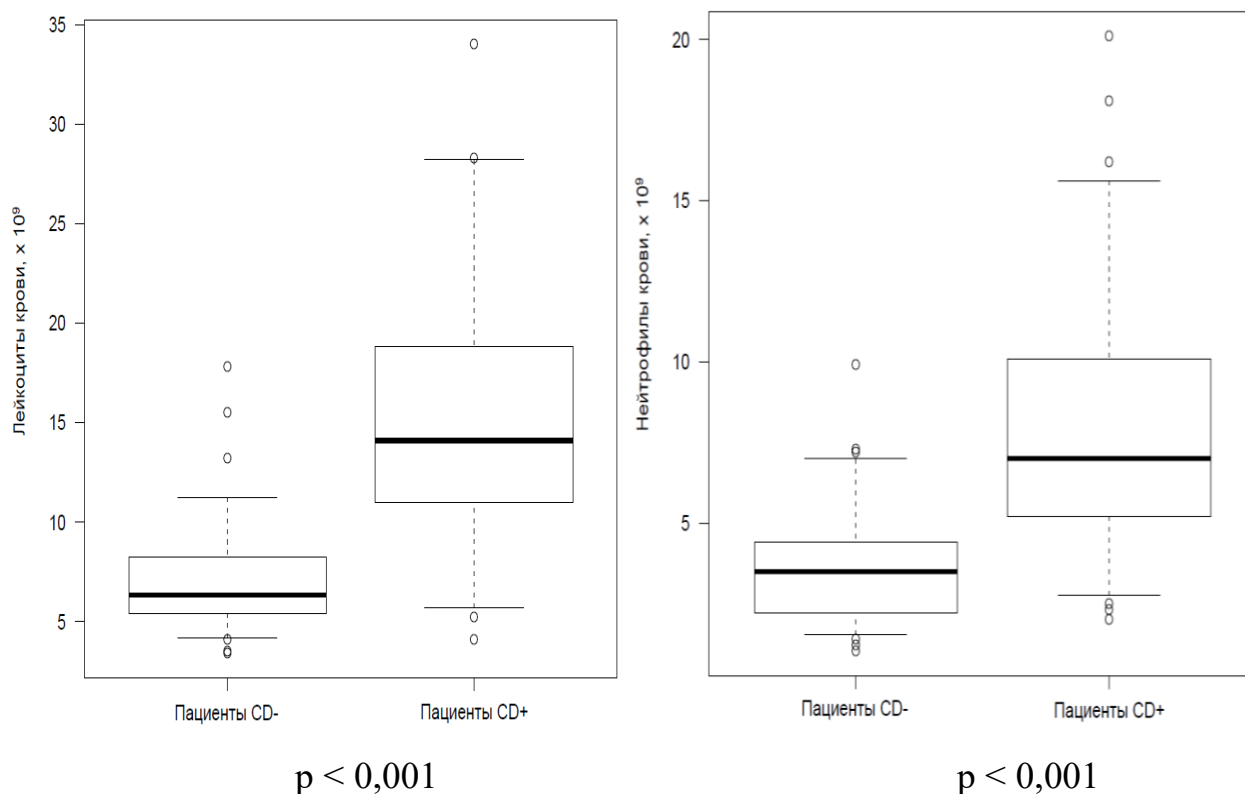


Рисунок 4 – Показатели периферической крови у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей.

**Сравнительный анализ эффективности монотерапии метронидазолом и комбинированной терапии метронидазолом и ванкомицином антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтического профиля**

При выполнении проспективной части исследования проведено сравнительное исследование эффективности двух схем антибактериальной терапии CD-ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля: монотерапия метронидазолом и комбинированная терапия метронидазолом с ванкомицином.

Исходно основные клинические проявления заболевания, в виде частоты акта дефекации и уровня повышения температуры, у пациентов сравниваемых групп не имели существенных различий ( $p > 0,05$ ).

По результатам исследования установлено, что использование комбинированной терапии метронидазолом с ванкомицином приводило к более быстрому разрешению клинических симптомов в виде нормализации температуры тела и частоты акта дефекации по сравнению с применением монотерапии метронидазолом (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика основных клинических проявлений CD-инфекции у пациентов изучаемых групп  
(n = 60)

Клинические проявления	Пациенты основной группы (n=30)	Пациенты группы сравнения (n=30)	P
Длительность диареи, сутки, Me (Q1;Q3)	4,0 (3,0;5,0)	2,5 (2,0;3,0)	< 0,001
Длительность температуры, сутки, Me (Q1;Q3)	3,0 (2,0;4,0)	2,0 (2,0;4,0)	0,002

Комбинированная терапия также способствовала укорочению сроков госпитализации больных при развитии CD-ассоциированной диареи (таблица 5).

Таблица 5 - Длительность госпитализации пациентов изучаемых групп  
(n=60)

Показатель	Пациенты основной группы (n=30)	Пациенты группы сравнения (n=30)	p
Общая длительность госпитализации (сутки), Me (Q1;Q3)	16,0 (15,0;18,0)	15,0 (11,0;16,0)	0,001
Длительность госпитализации с момента развития CD-инфекции до выписки (сутки), Me(Q1;Q3)	12,0 (10,0;13,0)	8,0 (8,0;10,0)	< 0,001

У пациентов, получающих монотерапию метронидазолом, в 16,7% случаев на 5-7-е сутки отмечалось сохранение клинических симптомов CD-инфекции и выявление *Clostridium difficile*, что потребовало коррекции схемы лечения.

Таким образом, представленные результаты проведенного исследования показали преимущество комбинированной схемы лечения CD-инфекции по сравнению с монотерапией метронидазолом.

## ВЫВОДЫ

1. Вероятность развития CD-ассоциированной диареи увеличивается у лиц старше 65 лет, при наличии нескольких коморбидных заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов), анемии (при уровне гемоглобина менее 95 г/л), пребывание пациентов в стационаре более 5 суток или в ОРИТ более 1 суток, применении ингибиторов протонной помпы более 7 суток, проведении более, чем одного курса антибиотиков.

2. По данным многофакторного анализа установлено, что независимыми факторами риска CD-ассоциированной диареи у пациентов многопрофильной клиники являются: длительность антибактериальной терапии более 5 суток, применение цефалоспоринов 3-го поколения, проведение хронического диализа, госпитализация в хирургические отделения. У пациентов терапевтического профиля независимыми предикторами CD-ассоциированной диареи служат применение цефалоспоринов 3-го поколения и длительность антибактериальной терапии.

3. У больных с CD-инфекцией, по сравнению с больными без *Clostridium difficile*, наблюдается более частая кратность дефекации и продолжительность диареи, в также выраженный общевоспалительный синдром в виде лихорадки и нейтрофильного лейкоцитоза.

4. Применение комбинированной схемы лечения (ванкомицин с метронидазолом) обеспечивает более быстрый регресс клинических симптомов в виде нормализации температуры тела и частоты акта дефекации, высокий уровень эрадикации возбудителя и укорочение сроков госпитализации больных по сравнению с использованием монотерапии метронидазолом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении антибактериальной терапии пациентам необходимо проводить оценку факторов, предрасполагающих к развитию CD-ассоциированной диареи.

В случае наличия вышеуказанных факторов необходим особо тщательный контроль за обоснованностью и длительностью антибактериальной терапии.

2. При развитии диареи на фоне антибактериальной терапии обязательной диагностической процедурой является проведение экспресс-тестирования копрофильтрата на токсины А и В *Clostridium difficile* и исследование методом ПЦР на *Clostridium difficile*.

3. Пациентам с CD-ассоциированной диареей обосновано назначение комбинированной схемы лечения: метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки с ванкомицином в дозе 125 мг 4 раза в сутки до полного регресса клинических симптомов. При легком течении CD-ассоциированной диареи возможно использование монотерапии метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в сутки.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ярушина, Я. Н. *Clostridium difficile* инфекция – новая междисциплинарная проблема /Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов //Уральский медицинский журнал. – 2016. - № 8(141). – С. 125-131.

2. Ярушина, Я. Н. Антибактериальная терапия как особый фактор риска диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов многопрофильной клиники / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // Сборник материалов XXIV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – Москва, 2017. – С. 187.

3. Ярушина, Я. Н. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь у пациентов многопрофильного стационара и факторы риска ее развития / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2017. - № 5(27). – С. 20-28.

4. Ярушина, Я. Н. Диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // Сборник тезисов Всероссийского конгресса Боткинские чтения. – Санкт – Петербург, 2018. – С. 457-458.

5. Ярушина, Я. Н. Факторы риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи в терапевтическом стационаре / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов // **Вестник уральской медицинской академической науки.** – 2018. - № 5(15). – С. 724-732.

6. Ярушина, Я. Н. Распространенность и предикторы развития *Clostridium difficile* инфекции у пациентов терапевтического стационара / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // **Медицинский альманах.** – 2018. – № 1 (58). – С. 37-40.

7. Ярушина, Я. Н. Особенности преморбидного фона у пациентов как фактор риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Руднов, В. А. Багин // Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, 2019. – С. 237-238.

8. Ярушина, Я. Н. Факторы риска *Clostridium difficile* инфекции, обусловленные особенностями проводимой терапии, у пациентов в крупном многопрофильном стационаре / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Руднов, В. А. Багин // Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным

болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, 2019. – С. 238.

9. Ярушина, Я. Н. Клинико-лабораторные особенности течения диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов многопрофильного стационара / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // Сборник тезисов Всероссийского конгресса Боткинские чтения. – Санкт – Петербург, 2019. – С. 297-298.

10. Ярушина, Я. Н. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея в практике терапевта. Описание клинического случая / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // Сборник тезисов Всероссийского конгресса Боткинские чтения. – Санкт – Петербург, 2019. – С. 298.

11. Ярушина, Я. Н. Факторы риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара / Я. Н. Ярушина, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // **Терапевтический архив.** – 2019. – № 11 (91). – С. 25-30.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РГА - Российской гастроэнтерологической ассоциации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

CD - *Clostridium difficile*



CD+ - пациенты с положительным результатом на *Clostridium difficile*

CD- - пациенты с отрицательным результатом на *Clostridium difficile*

CD-инфекция – *Clostridium difficile* инфекция

Me - медиана

PCT – Procalcitonin (прокальцитонин)

ROC-анализ – от англ. Receiver Operating Characteristic analysis (анализ диагностической эффективности метода на основе построения ROC кривой)

Ярушина Ядвига Николаевна

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ *CLOSTRIDIUM*  
*DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ПАЦИЕНТОВ  
МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 30.12.2020 г.

---