

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЯРУШИНА

Ядвига Николаевна

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

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
КОЛОТОВА Галина Борисовна

Екатеринбург - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ, ВЫЗВАННАЯ <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i> : СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Антибиотикоассоциированная диарея: частота встречаемости, механизм развития.....	11
1.2. Антибиотикоассоциированная диарея, вызванная <i>Clostridium difficile</i>	14
1.2.1. Микробиологические особенности <i>Clostridium difficile</i>	14
1.2.2. Эпидемиология антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i>	17
1.2.3. Факторы риска антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i>	21
1.2.4. Клинико-лабораторная картина антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i>	28
1.2.5. Диагностика антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i>	31
1.2.6. Лечение антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i>	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Дизайн исследования.....	38
2.2. Материалы и методы ретроспективной части исследования.....	40
2.3. Материалы и методы проспективной части исследования.....	45
2.4. Статические методы обработки материала.....	52
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ, ВЫЗВАННОЙ <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	54

3.1. Факторы риска антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i> , у пациентов многопрофильного стационара.....	54
3.1.1. Факторы риска <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи, связанные с преморбидным фоном пациентов.....	55
3.1.2. Факторы риска <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи, связанные с особенностями течения основного заболевания и его тяжестью.....	59
3.1.3. Факторы риска <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи, связанные с особенностями терапии.....	64
3.1.4. Многофакторный логистический регрессионный анализ риска развития антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i>	69
3.2. Факторы, способствующие развитию антибиотикоассоциированной диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i> , у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара.....	74
3.2.1. Факторы риска <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля, связанные с преморбидным фоном.....	75
3.2.2. Факторы риска <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля, связанные с особенностями течения основного заболевания и его тяжестью.....	79
3.2.3. Факторы риска <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля, связанные с особенностями терапии.....	85
3.2.4. Многопрофильный логистический регрессионный анализ факторов риска <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи у	

пациентов терапевтического профиля.....	89
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ, ВЫЗВАННОЙ <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	95
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ МЕТРОНИДАЗОЛОМ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕТРОНИДАЗОЛОМ И ВАНКОМИЦИНОМ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ, ВЫЗВАННОЙ <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i> , У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*, представляет одну из актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины в связи с широким применением антибиотиков в клинической практике. На долю антимикробных препаратов приходится до 30% всех назначений в стационарах [10], а на их приобретение расходуется до 50% бюджета лечебных учреждений [17].

Ряд исследований свидетельствуют об относительно высокой частоте и не всегда рациональном использовании системных антибактериальных препаратов в стационарах, что может осложниться развитием антибиотикоассоциированной диареи [5, 10].

По данным зарубежных авторов, в 10-25% случаев этиологическим фактором антибиотикоассоциированной диареи является *Clostridium difficile* [44, 52, 66].

Рост заболеваемости, увеличение доли тяжелых и летальных случаев среди пациентов с *Clostridium difficile* инфекцией (CD-инфекцией) влечет за собой повышение расходов на оказание медицинской помощи со стороны системы здравоохранения и увеличение экономических потерь, обусловленных утратой трудоспособности [31, 32, 54, 128].

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 [14, 18, 20].

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

антибиотиков и длительность антибиотикотерапии [49, 88, 123].

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 [74, 97, 103, 105, 109, 114].

В то же время, недостаточно изучены предикторы *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи 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 тоже 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, способствующие развитию клостридиальной инфекции 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 высокую вероятность 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 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.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 145 страницах 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ, ВЫЗВАННАЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. Антибиотикоассоциированная диарея: частота встречаемости, механизм развития

Современная медицина и стандарты оказания медицинской помощи предполагают достаточно частое использование антибактериальных препаратов различного спектра действия, в ряде случаев комбинированного их применения и повторных курсов [4, 12].

К сожалению, в части случаев имеет место нерациональная антибактериальная терапия [5], которая может осложниться развитием антибиотикоассоциированной диареи [1, 13].

По литературным данным, частота диареи среди пациентов, получающих антибиотики, варьирует от 5% до 30% [7, 66, 87].

Антибиотикоассоциированная диарея диагностируется при появлении неоформленного стула (5–7-й тип форм стула по Бристольской шкале) в сочетании с учащенной дефекацией (по оценке самого пациента) в течение 2 или более последовательных дней на фоне антибактериальных средств или в течение 8 недель после окончания их приема [6, 59].

В 75 – 80 % случаев диарея на фоне антибактериальной терапии имеет неинфекционную природу [11].

В основе патогенеза неинфекционной (идиопатической) антибиотикоассоциированной диареи лежит прямое или косвенное действие антибиотиков на моторику и функцию желудочно-кишечного тракта. Так, клавулановая кислота и ее метаболиты усиливают перистальтику тонкой кишки,

что является причиной гиперкинетической диареи [2].

Макролиды стимулируют мотилиновые рецепторы, что вызывает сокращение гладкой мускулатуры антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, приводя к развитию диареи [8].

Токсическое действие тетрациклина и неомицина на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта проявляется непосредственным разрушением эпителиальных клеток, укорочением кишечных ворсин, инфильтрацией собственной пластинки плазматическими клетками, эозинофилами и макрофагами, что сопровождается снижением абсорбции воды и электролитов. Пенициллин вызывает острый геморрагический колит, в основе которого лежит развитие аллергического васкулита в слизистой оболочке толстой кишки [87].

Опосредованное действие антибиотиков на развитие ААД проявляется в виде расстройства функционирования кишечной микробиоты. В состав нормальной микрофлоры кишечника входят анаэробные микроорганизмы, которые расщепляют углеводы и клетчатку до молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот [83].

Антибактериальные препараты подавляют рост анаэробов приводя к нарушению метаболизма углеводов, и как следствие к снижению синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). В результате дефицита КЦЖК происходит снижение местной иммунной защиты, формируются дистрофические изменения покровного эпителия, что сопровождается повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника для инфекционных агентов [7, 118]. Еще одним защитным механизмом КЦЖК является их участие в регуляции уровня рН в просвете кишки. При снижении концентрации КЦЖК увеличивается рН, что приводит к формированию среды, благоприятной для роста кишечных патогенов, в частности, *Enterobacteriaceae* и *Clostridium difficile* [55, 131].

В результате измененного состава микробиоты, желчные кислоты в тонкой кишке подвергаются избыточной деконъюгации, стимулируя секрецию хлоридов и воды в толстой кишке, приводя к развитию секреторной диареи [87].

Наряду с этим прием антибиотиков вызывает изменение соотношения

желчных кислот и их солей, что способствует активному росту условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [107]. Allegretti J.R. и соавторы (2016) показали, что у пациентов с *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей в копрофильtrate определяется повышенное содержание первичных желчных кислот по сравнению со здоровыми людьми [110].

Клинические проявления идиопатической ААД, как правило, исчезают после отмены антибактериальной терапии и не требуют специального лечения.

Антибиотикоассоциированная диарея инфекционной природы регистрируется в 20 – 25 % случаев [11].

Под действием антибиотиков нарушается гомеостаз облигатной микрофлоры толстой кишки, которая подавляет рост патогенных микроорганизмов путем конкуренции за рецепторы слизистой оболочки кишечника и питательные ресурсы. Изменение равновесия в пейзаже кишечной микрофлоры приводит к нарушению катаболизма моно- и олигосахаридов, в частности, фруктозы, лактозы, маннозы. Увеличение содержания углеводов и отсутствие конкуренции со стороны нормальной микрофлоры за питательный субстрат способствуют избыточному росту факультативных представителей биоценоза [90].

За счет сокращения разнообразия бактериального сообщества кишечника снижается местный иммунитет, в частности, уменьшается продукция лизоцима, иммуноглобулина А, интерлейкина 10 [121].

Расстройство защитной функции кишечного микробиома уменьшает колонизационную резистентность кишечника, что приводит к формированию «ниш» для роста условно - патогенных и патогенных микроорганизмов [29, 37, 127, 135].

В большинстве случаев антибиотикоассоциированная диарея инфекционной природы вызывается *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida species*, *Pseudomonas aeruginosa* [80, 89, 93, 106, 137].

1.2. Антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*

По данным ряда авторов, *Clostridium difficile* является причиной 10-25% всех случаев антибиотикоассоциированной диареи [44, 52, 66, 80].

1.2.1. Микробиологические особенности *Clostridium difficile*

Clostridium difficile – грамм-положительная, спорообразующая анаэробная бактерия, впервые описанная Hall и O'Toole в 1935 году [34].

Передача инфекции происходит фекально-оральным путем, главным образом в виде спор, в результате загрязнения окружающей среды, в том числе медицинского инвентаря и оборудования, а также рук медицинского персонала [45, 71]. Споровые формы микроорганизмов устойчивы к действию высоких температур и радиации. Многие дезинфицирующие средства, используемые в медицинских учреждениях, обладают недостаточной спороцидной активностью [84]. Все это способствует накоплению и циркуляции в лечебном учреждении внутрибольничной инфекции.

Заражение *Clostridium difficile* происходит в следствие заглатывания спор возбудителя. Споровые формы *Clostridium difficile* могут длительное время сохраняться в желудочно-кишечном тракте человека. Известно, что споры могут выделяться в окружающую среду до 4 недель после эрадикации вегетативных форм бактерии и разрешения симптомов CD-инфекции [101].

Вследствие нарушения нормального состава и функции микробиоты под воздействием антибиотиков, создаются благоприятные условия для колонизации толстой кишки вегетативными клетками *Clostridium difficile*. В дальнейшем для поддержания и расширения образованных «ниш» обитания микроорганизмы используют факторы вирулентности [62, 125].

Основными факторами вирулентности бактерии являются токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB), которые относятся к гликозилтрансферазам. Большинство токсигенных штаммов продуцируют оба токсина. Гены, кодирующие выработку TcdA и TcdB, находятся в пределах локуса патогенности (PaLoc), который занимает стабильное место в хромосоме *Clostridium difficile* и отсутствуют у нетоксигенных штаммов. Так же PaLoc кодирует синтез 3-х вспомогательных белков - TcdR, TcdC и TcdE, которые участвуют в регуляции выработки и транспорте основных экзотоксинов (TcdA и TcdB) из клетки. Однако установлено, что нетоксигенные штаммы *Clostridium difficile* могут приобретать способность продуцировать токсины в результате приобретения локуса патогенности от токсигенных штаммов путем горизонтального переноса отдельных генов [79].

Рецепторы для TcdA находятся на апикальных участках эпителиоцитов, а для TcdB – на базолатеральной поверхности. Попадая внутрь клетки токсины А и В дезактивируют клеточные сигнальные белки, принадлежащие к семейству Rho ГТФаз (гликозилтрансфераз), что приводит к дисфункции актинополимеразы. В следствие деполимеризации F-актина происходит разрушение структурной целостности цитоскелета, и как результат клеточный апоптоз. Гибель колоноцитов вызывает нарушение плотности межклеточных контактов и способствует дисфункции эпителиального барьера. TcdA способен связывать тирозинкиназу колоноцитов, что приводит к деструкции киназ фокальной адгезии и, как следствие, к снижению плотности соединений между актином эпителиальной клетки и базальной мембраной. В совокупности эти процессы приводят к повышению проницаемости кишечного барьера для форменных элементов крови, в частности нейтрофилов, и увеличению секреции жидкости и электролитов в просвет кишки [22, 45,139].

Наряду с этим, токсины *Clostridium difficile*, проникая в собственную пластинку слизистой оболочки, активируют секрецию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли (TNF-а), нейропептидов (нейротензин, кортикотропин-рилизинг-гормон), лейкотриена В4, что вызывает миграцию нейтрофилов и тучных клеток.

Выраженность воспалительного ответа обуславливает степень тяжести повреждения эпителиоцитов при развитии инфекции. Нарушение кишечного эпителиального барьера, интенсивная воспалительная реакция и связанное с этим повреждение тканей способствуют образованию псевдомембран при тяжелых случаях CD-инфекции [34].

Среди других факторов вирулентности *Clostridium difficile* выделяют: белок поверхностного слоя (surface-layer), жгутиковые белки FliC (flagellin structural monomer) и FliD (flagellar cap protein), адгезин, фибронектин-связывающий протеин Fbp 68 (fibronectin-binding protein 68), белок теплового шока GroEL. Роль некоторых из них в патогенезе заболевания окончательно не выяснена [19].

Дополнительно к факторам патогенности *Clostridium difficile* относится способность к росту организованными колониями, заключенными в полимерный матрикс, состоящий из полисахаридов и белка (био пленки). Бактерии в составе био пленки сохраняют способность к спорообразованию и устойчивость к действию метронидазола и ванкомицина, по сравнению со свободными колониями. Формирование био пленок повышает резистентность *Clostridium difficile* к факторам иммунной системы человека. Проращивание спор *Clostridium difficile* внутри био пленки снижено по сравнению с планктонной формой существования. Все эти факторы играют важную роль в развитии рецидива CD-инфекции, так как приводят к сохранению возбудителя на фоне антибиотикотерапии [40, 94]. Бактерии вырабатывают токсины в матрикс био пленки, где они накапливаются в большом количестве, а затем выделяются во внешнюю среду, разрушая эпителиальные клетки кишечника во время колонизации. Известно, что микроорганизмы внутри био пленки способны к обмену генетической информацией, в том числе генами антибиотикоустойчивости [126].

Штаммы *Clostridium difficile*, относящиеся к риботипу 027, продуцируют бинарный токсин, который обеспечивает усиление адгезии и колонизации бактерии [19]. Данные факторы способствуют развитию более тяжелых случаев CD-ассоциированной болезни.

1.2.2. Эпидемиология антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*

Clostridium difficile определяется у взрослых лиц без клинических симптомов в составе кишечного микробиома в количестве не более 10^7 КОЕ/мл (бессимптомное носительство) [15].

Бессимптомное носительство среди взрослых индивидуумов встречается в 5 – 15%, среди лиц старше 65 лет – в 16,4%, среди госпитализированных пациентов – в 20 – 30 %, среди больных, длительно находящихся в стационаре в 51 %, а среди медицинских работников – в 13% [28, 95].

Развитие бессимптомного носительства обусловлено активацией иммунной системы при контакте с *Clostridium difficile*, что сопровождается выработкой антител YgG к токсину А [120]. Проспективное исследование Nissle К. и соавторов (2016г.) продемонстрировало, что среди стационарных больных во время колонизации *Clostridium difficile* уровень сывороточного YgG к токсину А был в три раза выше у бессимптомных носителей, чем у пациентов с CD-ассоциированной диареей [95]. Таким образом, лица с бессимптомной колонизацией являются потенциальным источником *Clostridium difficile* и могут способствовать росту CD - инфекции.

Clostridium difficile ответственна за развитие 10 – 20 % случаев антибиотикоассоциированных диарей, 50 – 75 % антибиотикоассоциированных колитов и практически всех случаев псевдомембранозного колита [2, 81, 87].

С началом 21 века во многих регионах отмечается устойчивый рост заболеваемости инфекцией, вызванной *Clostridium difficile*, что влечет за собой повышение расходов на оказание медицинской помощи со стороны системы здравоохранения. Исследования, проведенные в США, продемонстрировали, что развитие CD-инфекции увеличивает продолжительность госпитализации пациентов на 4,7 – 9,7 дней, при этом расходы на лечение возрастают в 1,5 раза [48, 77]. Ежегодно на лечение CD-инфекции в США расходуется около 500

миллионов долларов, а экономические потери составляют порядка 800 миллионов долларов [48].

Исследование, проведенное в Квебеке (Канада) продемонстрировало рост заболеваемости внутрибольничной *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей с 35,6 случаев на 100 000 населения в 1991 году до 156,3 случаев на 100 000 населения в 2003 году. В возрастной группе пациентов старше 65 лет ежегодная заболеваемость с 1991 года увеличилась в 10 раз и составила 866, 5 случаев на 100 000 населения в 2003 году, а среди лиц старше 80 лет – 1681 случай на 100 000 населения. Доля тяжелых случаев CD-ассоциированных заболеваний увеличилась с 12 человек (7,1%) в 1991-1992 годах до 71 человека (18,2%) в 2003 году [39].

По результатам ряда исследований, в США заболеваемость CD-инфекцией среди пациентов, находившихся в стационаре, увеличилась с 82 000 случаев (31 случай на 100 000 человек) в 1996 года до 178 000 эпизодов (61 случай на 100 000 человек) в 2003 году и до 293 300 (95,3 случая на 100 000 населения) в 2011 году. На ряду с этим отмечался рост летальных случаев среди пациентов с CD-инфекцией с 793 случаев в 1999 году до 29 000 в 2011 году, при этом уровень смертности среди лиц старше 65 лет составил 55,1 случай на 100 000 населения [32, 86].

По данным Федерального статистического управления Германии в период с 2000 года по 2012 год распространенность CD-ассоциированной диареей выросла в 2 раза. В 2011 году *Clostridium difficile* явилась наиболее частой причиной госпитализации и составила 99 779 случаев. Число летальных исходов, связанных с данной инфекцией, среди госпитализированных больных возросло с 401 случая в 2000 году до 4 152 случаев в 2011 году [54].

В Великобритании *Clostridium difficile* является наиболее частой причиной внутрибольничной инфекции, связанной с приемом антибиотиков. В 2007 году в Англии и Уэльсе было выявлено 49 785 случаев заболевания и 8 324 смертельных исхода, что на 28% больше, чем в 2006 году [67].

Уровень заболеваемости внутрибольничной диареей, вызванной *Clostridium difficile* в Испании и Бельгии в 2014 году по опубликованным данным, составил 12,3% и 9,3%, соответственно [44].

Многоцентровое проспективное исследование EUCLID (the European, multicentre, prospective biannual point prevalence study of *Clostridium difficile* Infection in hospitalized patients with diarrhoea), проведенное при участии 482 больниц из 20 европейских стран за период с сентября 2011 года по август 2013 года продемонстрировало неуклонное увеличение заболеваемости CD-инфекции с 6,6 случаев на 10 000 койко-дней в 2011 году до 7,3 случаев на 10 000 койко-дней в 2013 году [134].

Исследование, проведенное в Западной Австралии, также продемонстрировало увеличение заболеваемости CD-инфекции с 2,2 случаев на 10 000 койко-дней в 1992 году до 16,3 на 10 000 койко-дней в 2012 году, при этом в 40% случаев отмечалось тяжелое течение заболевания, а уровень смертельных исходов составлял 2,5%. Низкий показатель летальности по сравнению с странами Северной Америки и Европы обусловлен отсутствием гипервирулентного штамма *Clostridium difficile* риботипа 027. Среди выявленных штаммов преобладали риботипы 014 (24,3%), 020 (5,7%), 056 (5,7%) и 070 (5,7%) [58].

По данным 2010 года наибольший уровень заболеваемости среди стран Азиатского региона отмечался в Корее и составил 71,6 случай на 100 000 пациенто-дней или 64,9 случаев на 10 000 госпитализаций. Наиболее часто выявлялись штаммы риботип 018 (26,4%), риботип 017 (15,7%) и риботип 001 (14,3%). Гипервирулентный штамм *Clostridium difficile* риботип 027 был диагностирован в 2,1% случаев [57]. В тот же период в Сингапуре было зафиксировано 4,2 случая на 10 000 пациенто-дней внутрибольничной CD-инфекции, а в апреле 2012 года – 12,1 случай на 10 000 пациенто-дней.

Наименьший показатель заболеваемости отмечался в 2007 году в Японии – 0,8 эпизодов на 10 000 пациенто-дней, при этом летальность составила 3,4%. К 2013 году данный показатель увеличился до 4,71 случаев на 10 000 пациенто-дней, уровень смертельных исходов вырос до 15,1% [113].

По результатам исследований, проведенных в период с 2008 г. по 2010 г. и в 2013 г. в Китае, *Clostridium difficile* как причина внутрибольничной антибиотикоассоциированной диареи была выявлена в 19,8% и в 30,6% случаев, соответственно [82, 140].

В странах Восточной Европы CD-ассоциированные заболевания регистрируются реже, чем в странах Европы и США. Низкий показатель заболеваемости зарегистрированы в Болгарии, Хорватии, Румынии, Словакии, Чешской Республики – 0,6 – 2,0 случаев на 10 000 пациенто-дней (2010 г – 2013 г). Частота выявления внутрибольничной CD-инфекции в Польше на 2013 год составила 12,5 случаев на 10 000 пациенто-дней. Один из самых высоких показателей заболеваемости за тот же период отмечался в Венгрии – 25,6 случаев на 10 000 пациенто-дней или 21,0 случаев на 1 000 госпитализаций. Уровень летальности составил 21,9%, при этом большее число смертельных исходов приходилось на лиц старше 60 лет (21,7%) [31].

Большинство российских клинических данных, посвященных эпидемиологии внутрибольничной *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи ограничены ретроспективно-проспективными одноцентровыми исследованиями. Необходимо отметить, что результаты исследований сложно интерпретировать и сопоставлять, так как они выполнены на разном контингенте пациентов и имеют разный дизайн. Однако, результаты этих исследований также свидетельствуют о росте заболеваемости. Так, в многопрофильном стационаре Иркутска за период 2008-2011 гг. частота выявления инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, составила 28,7%. Среди пациентов гастроэнтерологического стационара Москвы за 2012-2013гг на долю CD-ассоциированной диареи приходилось 39,1% случаев [18, 20].

В период с апреля 2016 года по апрель 2017 года проводилось проспективное многоцентровое исследование на базе 12 крупных стационаров, расположенных в Москве и Санкт-Петербурге. Распространенность *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи составила 21,7%. При этом доля инфекции среди пациентов хирургических отделений составила 26,2%, а терапевтических и

реанимационных отделений – 17,8% и 17,6% соответственно. Исследование также показало различие в распространенности заболевания в зависимости от профиля медицинской помощи: общий профиль – 27,2%, гастроэнтерологический – 15,0%, гнойная хирургия – 39,2%, онкогематологический – 17,2%, онкологический – 11,3%, трансплантологический профиль – 6,8%. *Clostridium difficile* диагностировалась чаще среди больных в возрасте старше 65 лет, при этом наиболее высокий процент наблюдался в группе пациентов в возрасте 75 – 84 лет (42,9%) [14].

Важно отметить, что наибольший уровень заболеваемости *Clostridium difficile* отмечается в странах, где самый высокий уровень инфекционного контроля за данной патологией и наибольшее число проводимых диагностических тестов.

1.2.3. Факторы риска антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*

Антибактериальная терапия (АБТ) в настоящее время рассматривается как наиболее значимый фактор риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, поскольку необходимым условием развития антибиотикоассоциированной диареи является нарушение микробиоценоза кишечника.

У пациентов на фоне проведения антибиотикотерапии вероятность возникновения CD-инфекции в 7-10 раз выше по сравнению с больными, которым данная терапия не проводилась. Подобная тенденция сохраняется и в течение месяца после отмены антибиотиков. На протяжении последующих 3 месяцев вероятность развития CD-ассоциированной диареи остается повышенной в 2-3 раза [73].

Наиболее неблагоприятным в плане риска возникновения клостридиальной инфекции считается комбинация нескольких антибиотиков и длительный курс

антимикробной терапии. Исследование Stevens V. и соавторов (2011г) продемонстрировало, что при использовании двух антибактериальных препаратов вероятность развития CD-инфекции возрастает в 2,5 раза, трех антибиотиков – в 3,3 раза, пяти или более антибиотиков – в 10 раз. Аналогичная ситуация прослеживается по мере увеличения длительности АБТ. Продолжительность АБТ в 10 дней увеличивает частоту развития клостридиальной инфекции в 3 раза, а курс более 18 дней – в 7 раз [49]. Также авторы отмечают, что риск заболевания возрастает с увеличением кумулятивной дозы антибиотика.

Однако, имеются сообщения, что даже введение одной дозы антибиотика во время хирургического вмешательства с целью профилактики инфекционных осложнений, в ряде случаев, создает благоприятное условие для развития CD-ассоциированной болезни. Частота развития заболевания может составлять 1,5%, а по данным некоторых авторов - 8,4% [115].

По данным ряда мета-анализов, наиболее часто развитие CD-ассоциированной болезни индуцировано применением антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспоринов 2-го и 3-го поколения, клиндамицина, карбапенемов, фторхинолонов, пенициллина), причем лидирующее место занимали клиндамицин и цефалоспорины 3-й генерации [88, 116, 123].

Вместе с тем, проспективное исследование EUCLID, проведенное в 482 госпиталях 20 европейских стран (в 2011 – 2013 гг.) поставило под сомнение наличие очевидной связи между частотой назначения цефалоспоринов 3 поколения и уровнем заболеваемости CD-инфекцией. Например, использование цефалоспоринов в стационарах Болгарии было самым высоким в Европе (0,75 DDD (a Defined Daily Dose) на 1 000 жителей в сутки), в то время как частота CD-инфекции была одной из самых низких (0,7 случаев на 10 000 койко-дней). Использование цефалоспоринов в Швеции было одним из самых низких (0,2 DDD на 1 000 жителей в сутки), а частота CD-инфекции была одной из самых высоких (13,3 случая на 10 000 койко-дней). А в странах с одинаковым уровнем заболеваемости, таких как Великобритания и Франция (3,3 - 3,7 случаев на 10 000 койко-дней), использование антибиотиков значительно различалось – 0,3 и 2,3 DDD

на 1 000 жителей в сутки соответственно. Аналогичная ситуация была отмечена и в отношении применения цефтриаксона. В Италии и Австрии частота назначения цефтриаксона в популяции отличалась более чем в 8 раз (17,7% и 2,0% от всех случаев назначения цефалоспоринов соответственно), в то время как частота CD-инфекции была схожей для этих стран (4 – 8 случаев на 10 000 койко-дней). Использование цефтриаксона в Румынии (9,9%) и Болгарии (12,7%) было одинаковым, в то время как частота клостридиальной инфекции различалась (4-8 и 1 случай на 10 000 койко-дней соответственно) [134].

Противоречивый характер имеют представленные в литературе данные о влиянии возраста на риск развития клостридиальной инфекции. По мнению ряда авторов, неблагоприятным фактором для развития антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, является пожилой возраст пациентов, причем для каждого дополнительного года возраста старше 18 лет риск внутрибольничной CD-инфекции возрастает на 2% [76]. У лиц старше 65 лет риск CD-инфекции увеличивается в 10 раз. У пациентов данной возрастной категории отмечается тяжелое течение заболевания с высоким риском неблагоприятных исходов. 90% всех смертей от CD-ассоциированной болезни приходится на пациентов старше 65 лет [97]. В пожилом возрасте происходит изменение физиологии и состава микробиоты желудочно-кишечного тракта. Исследования микробиоты пациентов пожилого возраста выявили уменьшение защитных видов бактерий, таких как *Bifidobacteria* и *Firmicutes*. Кроме того, у пожилых лиц, отмечается комплексные изменения в иммунной системе, связанные с уменьшением количества Т-клеток и В-клеток. Все это приводит к увеличению восприимчивости к инфекционным агентам [26, 29]. Однако, исследование Оуаго М. О. и соавторов (2018г.), проведенное среди госпитализированных пациентов, продемонстрировало высокий уровень CD-инфекции среди лиц молодого возраста, которые традиционно считались менее уязвимыми [75]. Согласно результатам исследования 64,3% случаев заболевания наблюдалось среди пациентов моложе 40 лет.

В ряде исследований показано, что вероятность развития CD-ассоциированной диареи повышается при наличии у пациента хронической болезни почек (ХБП) 4 - 5 стадии, при этом наибольшей опасности подвержены пациенты с терминальной стадией ХБП, требующей диализа. Уровень скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин является неблагоприятным в прогнозе внутрибольничной летальности и ответе на специфическую терапию инфекции [24, 109]. Повышенный риск CD-инфекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек может быть обусловлен неоднократными госпитализациями в круглосуточный стационар и частым проведением антибиотикотерапии в связи с развитием инфекционных осложнений, что приводит к дисфункции кишечной микрофлоры. Другими неблагоприятными факторами у данной категории больных могут быть изменения в иммунной системе, в частности, нарушение функции Т-лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток и дисбаланс в секреции цитокинов [27, 56].

Имеются указания, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), которые включают в себя болезнь Крона и язвенный колит, более восприимчивы к *Clostridium difficile* [42, 74]. Частота возникновения CD-инфекции среди пациентов с ВЗК составляет 1,7% - 6,7%, а, по данным некоторых авторов, – 17,3% [21]. Пациенты с язвенным колитом чаще страдали CD-инфекцией (2,8%), чем больные с болезнью Крона (1,0%) [138]. Однако, опубликованные Gillespie W. и соавторами в 2017 году данные, продемонстрировали отсутствие различия в частоте клостридиальной инфекции у пациентов обеих групп (40,1 – 49,0% с болезнью Крона, 51,0% - 59,9% с язвенным колитом) [41]. У большинства пациентов с ВЗК отсутствовали традиционные факторы риска CD-ассоциированной болезни. Если в общей популяции инфицированных *Clostridium difficile* преобладают лица старшего возраста, то среди больных с ВЗК средний возраст возникновения CD-инфекции составлял 37,8 – 42,7 года. Вероятно, данную тенденцию можно объяснить частым использованием иммуносупрессивных и антибактериальных препаратов, многократными госпитализациями и проведением инвазивных процедур.

Большинство случаев CD-инфекции у пациентов с ВЗК являются внебольничными. По данным разных авторов, на их долю приходится 56% - 84,8%, а на долю госпитальных случаев - 4,5% - 28%. Кроме того, только 30% пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона получали антибиотики и 16% больных использовали стероиды в течение 1 месяца до диагностирования CD-инфекции [21, 41]. При развитии CD-инфекции у пациентов с ВЗК отмечаются более высокие показатели смертности и колэктомии. Исследование Jen M. H. и соавторов (2011г.) продемонстрировало, что у данной группы пациентов уровень летальности в 5-7 раз выше, а частота колэктомии в 1,2 – 3 раза выше, чем у пациентов с ВЗК без CD-инфекции. Наряду с этим, у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом в сочетании с клостридиальной инфекцией прослеживалось увеличение сроков стационарного лечения (в среднем на 27 дней) [78]. Кроме того, эти пациенты чаще нуждались в биологической терапии, в связи с недостаточной эффективностью терапии салицилатами, по сравнению с больными с ВЗК без CD-инфекции [21, 41]. Высказывается предположение, что пациенты с ВЗК более чувствительны к *Clostridium difficile* вследствие генетически обусловленных нарушений иммунной системы и снижения разнообразия микробиоты кишечника, что приводит к снижению устойчивости против облигатных микроорганизмов [68, 85].

В литературе имеются указания, что пациенты с ослабленным иммунитетом, особенно перенесшие трансплантацию органов, представляют собой категорию повышенного риска для развития CD-ассоциированной диареи. Реципиенты подвержены более частому воздействию иммуносупрессивных и антибактериальных препаратов, регулярному влиянию среды медицинских учреждений. В 13% случаев у пациентов развивается тяжелая и/или молниеносная форма заболевания, с наибольшей частотой в течение первых 3-х месяцев после трансплантации [97].

У ВИЧ – инфицированных лиц имеется дисфункция иммунной системы в виде нарушения выработки антител к токсинам *Clostridium difficile*, что делает их особенно восприимчивыми к инфекции. В частности, снижение количества В-

лимфоцитов приводит к недостаточному синтезу антигенсвязывающих иммуноглобулинов против токсинов *Clostridium difficile*. ВИЧ – инфекция также связана с количественным истощением популяции CD4-лимфоцитов и, как следствие, с угнетением CD4-опосредованной выработки иммуноглобулинов В-клетками [108, 112].

Пациенты с онкологическими заболеваниями крови, получающие химиотерапию или перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, имеют высокий риск развития CD-инфекции [92, 114]. Это обусловлено частым и продолжительным применением антибиотиков широкого спектра с целью профилактики и лечения нейтропенической лихорадки, длительным пребыванием в стационаре, повреждающим действием химиотерапевтических агентов. Противоопухолевые средства блокируют митотическую активность колоноцитов, что вызывает некроз и десквамацию слизистой оболочки кишечника, а также изменяют микрофлору кишечника аналогично антибиотикам. Больных, инфицированных *Clostridium difficile*, с гематологическими злокачественными заболеваниями отличает более молодой возраст и отсутствие тяжелой соматической патологии.

Othman F. и соавторы установили, что В12-дефицитная анемия способствует развитию CD-ассоциированной болезни [99]. Это можно объяснить тем, что гипоксия, развивающаяся при анемии, приводит к дистрофии тканей и, в частности, к атрофическим изменениям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Атрофия слизистой желудка способствует развитию ахлогридри, и, как следствие, неспособности в достаточной степени уничтожать вегетативные формы *Clostridium difficile*. Экспериментальные данные указывают, что при анемии нарушается продукция и активация цитокинов, в частности интерлейкинов IL1 и IL6, которые играют важную роль в клеточном и гуморальном иммунитете и неспецифических защитных механизмах. Угнетение защитных иммунных реакций повышает риск заражения *Clostridium difficile* [50, 72].

В развитии внутрибольничной антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, значимую роль играет длительность госпитализации. В течение первой недели стационарного лечения 13 – 20% пациентов приобретают *Clostridium difficile*, а к концу 4 недели бактерия выявляется уже у 50 % больных [69]. С каждой следующей неделей госпитализации риск инфицирования возрастает на 8% [19].

По данным ряда зарубежных исследований, особую категорию повышенного риска для развития CD-инфекции представляют пациенты, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии, 1 – 2% из числа которых приобретают *Clostridium difficile* [102]. При этом среди пациентов ОРИТ в возрасте 65 лет и старше отмечаются более высокие показатели колонизации *Clostridium difficile* [46]. Уровень заболеваемости CD-ассоциированной диареей среди пациентов ОРИТ составляет 8,7 - 10,2 случая на 10 000 койко-дней, а по данным некоторых авторов – 53,9 случаев на 10 000 койко-дней [122]. В 25% - 37,5% случаев CD-инфекция имеет тяжелое течение, а частота смертельных исходов составляет 20-40% [103]. В доступной отечественной литературе отсутствуют данные, посвященные изучению заболеваемости *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей у пациентов, прошедших через ОРИТ.

Данные относительно влияния приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) на риск возникновения CD-ассоциированной диареи носят противоречивый характер. Несколько мета-анализов обнаружили существенную взаимосвязь между приемом ИПП и частотой развития CD-инфекции [38, 105]. Снижение кислотности желудочного сока позволяет спорам *Clostridium difficile* проходить «транзитом» через желудок и проникать в толстую кишку, где происходит их превращение в вегетативные формы [19, 97]. С другой стороны, ряд исследований продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между терапией ИПП и развитием CD-инфекции, в том числе и у госпитализированных пациентов [23, 81].

В литературе имеются указания на возможную роль длительного использования энтерального питания как еще одного фактора, повышающего

риск развития CD-инфекции [96, 97, 130]. При этом указанные авторы данное положение обосновывают тем, что, во-первых, питательные смеси не содержат сложных углеводов, таких как клетчатка и крахмал, что лишает нормальную микробиоту толстой кишки источника питания и подавляет ее рост. Кроме того, в условиях дефицита клетчатки снижается продукция КЦЖК приводя к нарушению пролиферации клеток эпителия. Во-вторых, энтеральное питание подавляет бактерицидное действие желудочного сока и способствует нарушению моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Все это создает благоприятные условия для колонизации толстой кишки *Clostridium difficile*.

По литературным данным, проведение операций на органах желудочно-кишечного тракта увеличивает опасность развития CD-ассоциированной болезни в 25 раз, в связи с нарушением моторики, использованием энтерального питания и предоперационным применением антибиотиков с целью профилактики инфекционных осложнений [97, 115].

1.2.4. Клинико-лабораторная картина антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*

Известно, что основным симптомом при *Clostridium difficile* инфекции является развитие диареи, т.е. неоформленного стула (5-7 тип форм стула по Бристольской шкале [30] в сочетании с учащенной дефекацией (по оценки самого пациента).

Клиническая картина CD-инфекции может варьировать от легкой диареи, как единственного симптома, до осложненного течения с летальным исходом. Течение заболевания легкой и умеренной тяжести характеризуется появлением диареи в сочетании с болью в животе и/или повышением уровня лейкоцитов не более $15 \times 10^9/\text{л}$ и креатинина крови менее 1,5 раз от исходного уровня. Тяжелый колит характеризуется появлением водянистой диарея более 10 раз в сутки,

гипоальбуминемией менее 30 г/л в сочетании с лейкоцитозом более $15 \times 10^9/\text{л}$ или болезненностью при пальпации живота, а также повышением креатинина крови более, чем в 1,5 раза от исходного уровня или наличием эндоскопической картины псевдомембранозного колита. При осложненном течении CD-ассоциированной диареи развиваются состояния, требующие дальнейшего лечения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии или проведения колэктомии: гипотензия с или без потребности в вазопрессорах, лихорадка более $38,5^\circ\text{C}$, нарушение сознания, лейкоцитоз $> 35 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$, развитие септического шока и полиорганной недостаточности, признаки острой кишечной непроходимости (рвота, отсутствие дефекации, рентгенологические признаки растяжения кишечника), развитие токсического мегаколона (признаки выраженной системной воспалительной реакции и рентгенологические признаки растяжения толстой кишки более 6 см в поперечной ширине ободочной кишки) [59, 70, 97, 122].

Уровень альбумина ниже 30 г/л, лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, повышение концентрации креатинина крови в $\geq 1,5$ раза от преморбидного (первоначального) уровня, возраст старше 65 лет и наличие тяжелых коморбидных заболеваний или иммунодефицита рассматриваются как предикторы тяжелого течения и неблагоприятного исхода CD-инфекции [15, 51].

Исследование Kulaylat A. и соавтор продемонстрировало, что у пациентов с CD-ассоциированной диареей наибольший риск смертности отмечался при уровне эозинофилов в периферической крови равном $0 \times 10^9/\text{л}$, вне зависимости от уровня лейкоцитоза [53].

В ряде исследований была показана корреляционная связь между тяжестью CD-инфекции и уровнем биомаркеров воспаления (прокальцитонина и С-реактивного белка) [33, 117, 129]. У пациентов с тяжелым течением заболевания определяются более высокие показатели прокальцитонина и С-реактивного белка

(СРБ).

Как известно, СРБ – универсальный маркер воспаления, оценка которого исходно и в динамике позволяет оценить тяжесть воспалительного процесса и ответ на проводимую противовоспалительную терапию [3].

Прокальцитонин (Procalcitonin – PCT) – биомаркер системного воспалительного процесса бактериальной этиологии, который по чувствительности и специфичности превосходит другие маркеры воспаления. Его синтез при системном воспалительном ответе достигает высоких цифр раньше, чем другие белки острой фазы. Уровень PCT является прогностическим критерием риска развития осложнений при тяжелых бактериальных инфекциях. Динамика содержания прокальцитонина в крови позволяет оценить адекватность и эффективность антибактериальной терапии [111].

В доступной литературе не представлено исследований по прогностической оценке тяжести течения CD-ассоциированной диареи, риска развития осложнений и неблагоприятных исходов у российской популяции пациентов в зависимости от уровня С – реактивного белка и прокальцитонина. Между тем, именно ранняя и правильная стратификация тяжести заболевания важна для выбора специфической антибактериальной терапии.

Серьезной проблемой современной медицины остается развитие рецидива CD-инфекции после успешного лечения первичного эпизода заболевания. У некоторых пациентов рецидивы инфекции могут возникать неоднократно, что приводит к сложности их ведения. По данным разных авторов частота рецидивов CD-ассоциированной диареи варьирует от 7 до 64%, средняя частота составляет 20% [32, 104, 124].

Рецидив CD-инфекции – это повторное развитие симптомов заболевания в течение 8 недель после начала предыдущего эпизода при завершении первоначального лечения (при условии полного разрешения симптомов предыдущего эпизода). К предикторам развития рецидива CD-инфекции относят: возраст старше 65 лет, одновременное применение ингибиторов протонной помпы, тяжелые коморбидные заболевания (особенно наличие почечной

недостаточности), наличие CD-ассоциированной диареи в анамнезе (более одного рецидива) и тяжелое течение первичного эпизода инфекции, продолжение применения антибактериальных препаратов не для лечения CD-инфекции при установленном диагнозе и/или после ее лечения [51].

1.2.5. Диагностика антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*

Диагностика *Cl. difficile*-ассоциированной диареи основана на наличии клинической картины, характерной для клостридиальной инфекции, и выявлении токсинов или токсигенных штаммов *Clostridium difficile* в копрофильtrate пациентов при отсутствии другой доказанной причины диареи или наличие псевдомембранозного колита, диагностированного при эндоскопическом исследовании, после колэктомии или на вскрытии [51].

В настоящее время в клинических рекомендациях предлагается двухступенчатый алгоритм диагностики *Clostridium difficile* инфекции [36, 43, 59].

На первом этапе исследования в качестве скринингового теста рекомендуется определение глутаматдегидрогеназы (фермента, продуцируемого как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами *Cl. difficile*) или определение токсина А и В *Clostridium difficile* с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Методика ИФА для детекции токсинов А и В *Cl. difficile* в настоящее время является широко распространенным диагностическим методом в большинстве медицинских учреждений, в связи с простотой использования и возможностью быстрого получения результата. Чувствительность этого метода составляет 66,7 – 95%, а специфичность 83 – 98% [59, 70]. Отрицательный результат экспресс-теста не требует дальнейшего обследования пациента на CD-инфекцию. В случае получения положительного результата необходимо проведение молекулярного теста для обнаружения специфических участков генома бактерии, кодирующих продукцию токсинов. Данный метод исследования

обладает высокой чувствительностью и специфичностью, которые составляют – 94,4% и 96,8% [36, 43]. Подобный алгоритм диагностики CD-инфекции позволит снизить вероятность ложноотрицательных результатов и в кратчайшие сроки диагностировать заболевание.

Используемые ранее бактериологический (культуральный) метод и анализ нейтрализации клеточной цитотоксичности являются трудоемкими, времязатратными (продолжительность инкубации составляет 24-48 часов) и в настоящее время в рутинной практике для диагностики инфекции не используются.

У пациента с клиникой CD-ассоциированной диареи эмпирическая терапия инфекции должна быть начата независимо от результата лабораторного тестирования, так как отрицательный результат тестов не исключает заболевания [70].

Согласно рекомендациям Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA), Американского общества эпидемиологии здравоохранения (Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA), Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни (РГА) нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования на *Clostridium difficile*, если результаты первого теста были отрицательными. Не рекомендуется повторное тестирование в отношении CD-инфекции для установления факта излечения, поскольку у 60% больных персистенция токсигенных штаммов *Clostridium difficile* сохраняется на протяжении 30 дней после успешного лечения. Для контроля эрадикации целесообразно использование тест-систем для определения токсинов *Clostridium difficile* [15, 36, 59].

Данные инструментальных методов исследования являются неспецифичными. При проведении ирригоскопии, компьютерной томографии органов брюшной полости примерно у 60% больных с CD-ассоциированной диареей выявляется локальное или диффузное утолщение стенки толстой кишки и

нарушение гаустрации. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости могут выявляться рентгенологические признаки тонко- и толстокишечной непроходимости [97].

Фиброколоноскопия является более информативным методом инструментального исследования. При легком течение инфекции отмечается отек и гиперемия слизистой оболочки пораженного участка толстой кишки. В случае тяжелого течения заболевания развивается псевдомембранозный колит, эндоскопическая картина которого имеет специфические макроскопические изменения. На фоне гиперемированной слизистой оболочки кишки располагаются псевдомембраны, которые состоят из некротизированного эпителия и фибрина. Наложения имеют вид серовато-желтых бляшек диаметром от нескольких миллиметров до 2 см на слегка приподнятом основании, кроме того, бляшки могут сливаться и полностью покрывать поверхность. Слизистая оболочка под псевдомембранами подвергается некрозу. На месте отторжения бляшки обнажается изъязвленная и кровоточащая слизистая.

При микроскопическом исследовании псевдомембрана содержит некротизированный эпителий, обильный клеточный инфильтрат и слизь.

Гистологическая картина псевдомембранозного колита характеризуется тремя сменяющими друг друга стадиями. Первоначально появляется мозаичный некроз эпителия, скопление фибрина, муцина и нейтрофилов на участках между криптами. На второй стадии появляются язвы, покрытые кратерообразными наложениями; поверхностная часть крипт оказывается включенной в мембрану, эпителий нижних отделов крипт сохранен, просвет крипт расширен. При третьей стадии слизистая оболочка и подслизистый слой некротизированы замещены массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, обломков энтероцитов и микробных клеток [2, 19, 97].

1.2.6. Лечение антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*

Для уменьшения риска развития CD-инфекции необходимо выполнение мер инфекционного контроля: санитарно-гигиенические мероприятия (изоляция пациентов в отдельной палате или размещение в палате, где находятся больные инфицированные *Clostridium difficile*; медицинский персонал должен использовать сменные халат и перчатки; обработка рук медицинского персонала и медицинского инвентаря; в медицинских учреждениях необходимо проводить ежедневную и генеральную уборку с применением спороцидных средств), оптимизация использования антибактериальных препаратов (минимизировать частоту и длительность применения антибиотиков высокого риска), по возможности сократить сроки госпитализации пациентов [9].

При развитии CD-ассоциированной диареи необходимо незамедлительно прекратить прием антибиотика, вызвавшего заболевание, и начать антибактериальную терапию инфекции [9, 70].

В качестве этиотропных средств для лечения клостридиальной инфекции широко применяются метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин [9, 36, 70]. Ряд исследований показали, что использование ванкомицина при легком и среднетяжелом течении CD-инфекции превосходит по показателям клинического излечения метронидазол. Кроме того, сообщается о росте резистентных к метронидазолу штаммов *Clostridium difficile* (терапия оказывается неэффективной в 20% случаев) [47,63, 119]. В литературе мы не нашли исследований, посвященных изучению уровня резистентности *Clostridium difficile* к метронидазолу и ванкомицину у отечественной популяции пациентов.

Фидаксомицин - новый антибиотик с бактерицидной активностью против *Clostridium difficile* относится к макролидам. В отличие от метронидазола и ванкомицина он обладает минимальной подавляющей активностью в отношении других представителей микробиоты толстой кишки, которые поддерживают колонизационную резистентность против *Clostridium difficile* [60]. Фидаксомицин

снижает частоту рецидивов CD-ассоциированной диареи на 40% по сравнению с использованием ванкомицина и метронидазола. Среди пациентов с тяжелым течением инфекции получающих фидаксомицин прослеживается меньшее число летальных исходов по сравнению с пациентами, получающими ванкомицин [64, 65]. В России основными препаратами для лечения CD-ассоциированной диареи остаются метронидазол и ванкомицин.

В литературе отсутствуют сведения по оценке эффективности различных схем лечения CD-ассоциированной диареи (монотерапия метронидазолом или ванкомицином, комбинированная терапия метронидазола с ванкомицином) у больных на территории Российской Федерации, что требует дальнейшего изучения сравнительной эффективности предлагаемых схем в конкретной популяции пациентов.

Трансплантация фекальной микробиоты (ФМТ) рассматривается как высокоэффективный метод лечения рецидивирующей *Clostridium difficile* инфекции. ФМТ – это процесс, с помощью которого комменсальные бактерии, полученные из образцов кала здоровых людей, вводятся больным через назогастральный зонд или при колоноскопии. Микроорганизмы колонизируют кишечник пациента и вытесняют патогенные бактерии.

Рандомизированное исследование Hvas C. L. и соавторов, опубликованное в 2019 году, показало, что трансплантация фекальной микробиоты более эффективна при лечении рецидивирующей CD-инфекции в сравнении с антибактериальной терапией. Среди пациентов, получивших ФМТ, выздоровление отмечалось в 92% случаев, что было выше по сравнению с больными получивших фидаксомицин – 42% и ванкомицин – 19% [61]. В России трансплантация фекальной микробиоты не одобрена стандартами оказания медицинской помощи.

Использование пробиотиков для профилактики CD-ассоциированной диареи остается дискуссионным. Однако, ряд исследований продемонстрировали эффективность *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus* в снижении частоты развития инфекции, в результате восстановления кишечной микрофлоры и

препятствия колонизации *Clostridium difficile* [25, 98, 100, 136].

Группа ученых под руководством Shen N. T. провели систематический обзор с мета-регрессионным анализом по изучению доказательств эффективности использования пробиотиков в профилактике CD-ассоциированной диареи у госпитализированных больных. В исследовании выявлено, что раннее использование пробиотиков совместно с антибиотиками снижает риск развития CD-инфекции на 50% [132].

Возрастающее число случаев рецидивов CD-ассоциированной диареи и формирование у микроорганизмов механизмов резистентности к ванкомицину и метронидазолу заставляют искать новые подходы к терапии. В рандомизированном исследовании Lowy I. и соавторов (2017г) показано, что совместное использование специфической антибактериальной терапии и моноклональных антител к токсинам А и В *Clostridium difficile* снижает уровень рецидивов (с 25% до 7%), но не уменьшает тяжесть заболевания и время купирования диареи [133].

Резюме

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*, является актуальной проблемой современной медицины в силу высокой распространенности, роста числа случаев тяжелых форм и рецидивов заболевания. Остаются недостаточно изученными факторы риска CD-ассоциированной диареи среди пациентов многопрофильного стационара в разрезе отделений различного профиля в условиях отечественной системы здравоохранения. Между тем, уточнение предикторов возникновения инфекции позволит профилировать данную патологию и, в конечном итоге, улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам круглосуточного стационара. В современной зарубежной литературе широко обсуждается вопрос об эффективности используемых схем лечения *Clostridium difficile* инфекции при

полном отсутствии в отечественной литературе сведений по данной проблеме. Остается нерешенным вопрос оптимизации схем лечения, обеспечивающих быструю и максимальную эффективность эрадикации *Clostridium difficile*, у российской когорты пациентов. Рост числа случаев тяжелых форм с летальными исходами диктует необходимость оценки их эффективности на российской когорте пациентов. Все вышеизложенное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре терапии ФПК и ПП Уральского медицинского университета (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Архипов М. В.), на базе МАУ «ГКБ № 40» города Екатеринбурга (главный врач – Прудков А. И.).

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга (протокол № 4 от 22 сентября 2017 г.).

МАУ ГКБ № 40 является крупным многопрофильным стационаром, в котором развернуто 1506 коек в составе 47 подразделений, где ежегодно получают лечение более 50 тыс. пациентов. Хирургическая служба представлена 413 койками, служба нейрохирургии и неврологии — 198, терапевтическая служба — 285, инфекционная – 265, акушерско-гинекологическая — 270, служба анестезиологии и реанимации — 75.

Терапевтическая служба представлена 8 отделениями: два общетерапевтических отделения (60 коек), ревматологическое отделение (25 коек), нефрологическое отделение (30 коек), гастроэнтерологическое отделение (50 коек), два эндокринологических отделения (80 коек) и специализированное отделение хронического диализа и детоксикации (40 коек). Ежегодно в терапевтических отделениях получает лечение около 10.000 человек.

Работа является когортным исследованием и состоит из двух частей: ретроспективной и проспективной (рисунок 1). При ретроспективном исследовании проведена оценка зарегистрированных в историях болезни и прошедших через официальную статистику, случаев диареи на фоне антибактериальной терапии. Во второй части работы проведено проспективное сравнительное исследование эффективности разных схем антибактериальной

терапии *Clostridium difficile* инфекции (монотерапия метронидазолом и комбинированная терапия метронидазолом с ванкомицином) у пациентов терапевтического стационара.

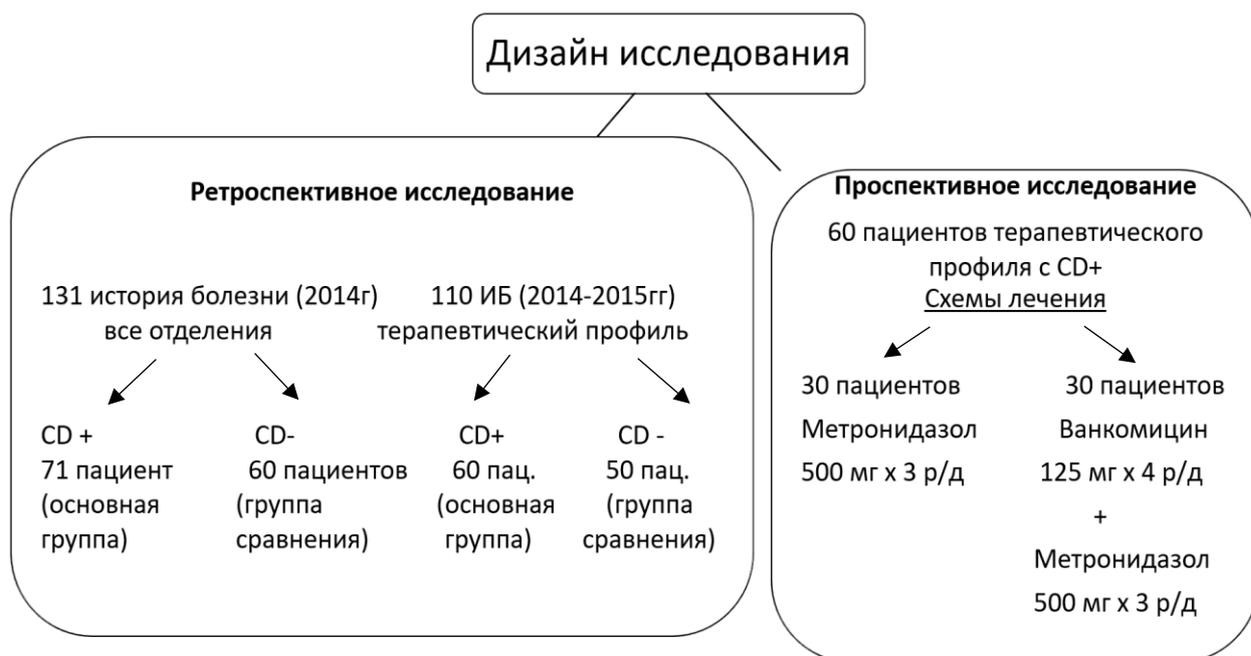


Рисунок 1 - Дизайн исследования

В данном исследовании мы использовали двухступенчатый алгоритм диагностики *Clostridium difficile* инфекции. 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 (производитель компания Novamed Ltd, Израиль) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *Clostridium difficile* (CD) с помощью Амплификатора «Терцик» (производитель «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.

Все пациенты, включенные в исследование, имели отрицательный результат анализа на острые кишечные инфекции, условно-патогенную микрофлору и гельминты.

2.2. Материалы и методы ретроспективной части исследования

В медицинской документации проанализированы анамнез (проведение антибактериальной терапии и пребывание в стационаре в предшествующие 8 недель), 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), данные лабораторных исследований (общий анализ крови, 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 лекарственный анамнез в отношении антибактериальной терапии (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 разных отделений многопрофильного стационара МАУ ГКБ № 40 за 2014 год, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Пребывание пациентов на лечении в любом отделении круглосуточного стационара МАУ ГКБ № 40.
2. Начало и проведение АБТ в период госпитализации.
3. Возникновение диареи на фоне и после антибактериальной терапии.

Критериями исключения явились:

1. Проведение антибактериальной терапии на амбулаторном этапе в течение 8 недель, предшествовавших госпитализации в стационар.
2. Применение ванкомицина и метронидазола на амбулаторном этапе в течение 8 недель, предшествовавших госпитализации в стационар.

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). Клиническая характеристика пациентов с антибиотикоассоциированной диареей представлена в таблице 1.

В группу болезней кишечника отнесены дивертикулез кишечника, рак кишечника, аппендицит, в группу болезней органов дыхания — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ), пневмония (внебольничная и внутрибольничная), грипп H1N1, в группу болезней почек — острый пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность (ХПН), в группу патологии ЛОР-органов — сфеноидит, тонзиллит, в группу болезней крови — анемия. В группу болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) вошли: гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), аневризма аорты и магистральных сосудов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в группу

других заболеваний — острый аднексит, панкреонекроз, гангрена и флегмона конечностей, остеомиелит, парапроктит.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов разных отделений многопрофильного стационара с антибиотикоассоциированной диарей (n = 131)

Характеристика	Пациенты с CD + (n = 71)	Пациенты с CD – (n = 60)	P
Мужской пол, n (%)	21 (29,6%)	23 (38,3%)	0,384
Женский пол, n (%)	50 (70,4%)	37 (61,7%)	0,384
Возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃)	42,0 (28;60,7)	37,5 (29;52)	0,253
Болезни кишечника, n (%)	13 (18,3%)	3 (5,0%)	0,030
Болезни органов дыхания, n (%)	19 (26,8%)	27 (45,0%)	0,046
Болезни сердечно-сосудистой системы, n (%)	17 (23,9%)	14 (23,3%)	0,901
Сепсис, n (%)	3 (4,2%)	4 (6,7%)	0,702
Болезни почек, n (%)	15 (21,1%)	10 (16,7%)	0,672
Болезни крови, n (%)	37 (52,1%)	12 (20,0%)	<0,001
ВИЧ инфекция, n (%)	6 (8,5%)	3 (5,0%)	0,507
Патология ЛОР органов, n (%)	3 (4,2%)	4 (6,7%)	0,702
Другие заболевания, n (%)	22 (31,0%)	12 (20,0%)	0,219
Индекс Charlson, балл, Me (Q ₁ ; Q ₃)	4 (2,5; 6,0)	3 (2;4)	0,116

При сопоставлении клинических параметров отмечалось преобладание пациентов с болезнями кишечника и крови в группе больных с диареей, вызванной *Clostridium difficile* инфекцией, в то время как среди пациентов с отрицательным результатом исследования на CD превалировала патология органов дыхания (p<0,05).

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.

Критериями включения явились:

1. Нахождение пациентов на лечении в отделениях терапевтического профиля круглосуточного стационара МАУ ГKB № 40.
2. Начало и проведение антибактериальной терапии в период госпитализации.
3. Развитие диареи на фоне и после антибактериальной терапии.

Критериями исключения явились:

1. Проведение антибактериальной терапии на амбулаторном этапе в предшествующие 8 недель до госпитализации в стационар.
2. Применение ванкомицина или метронидазола на амбулаторном этапе в предшествующие 8 недель до госпитализации в стационар.
3. Проведение любого вида хирургического вмешательства в период госпитализации и в предшествующие 8 недель до госпитализации.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 60 пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile*. Мужчин было 20 (33,3%) и женщин 40 (66,7%), медиана возраста пациентов составила 42,0 (27,0;63,5). Ко второй группе были отнесены 50 пациентов с отрицательным результатом на CD: 19 (38,0%) мужчин и 31 (62,0%) женщина, медиана возраста составила 34,0 (28,0;50,0). Клиническая характеристика пациентов терапевтического профиля с антибиотикоассоциированной диареей представлена в таблице 2.

Таблица 2 - 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 ₁ ;Q ₃)	42,0 (27,0;63,5)	34 (28,0;50,0)	0,131
Индекс Charlson, балл, Me (Q ₁ ;Q ₃)	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

В группу болезней органов желудочно-кишечного тракта отнесены гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (Hр), дивертикулит; в группу болезней органов дыхания – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония (внебольничная и внутрибольничная); в группу болезни почек – острый пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность (ХПН); в группу болезни крови – анемия. В группу болезней сердечно-сосудистой системы вошли гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), аневризма аорты и магистральных сосудов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

При вычислении индекса коморбидности Charlson суммировались баллы возраста и соматических заболеваний, выявленных у пациентов [35].

При сопоставлении клинических параметров отмечалось преобладание удельного веса пациентов с болезнями крови в группе больных с диареей, ассоциированной с CD-инфекцией ($p < 0,05$). По другим группам заболеваний статистически значимых отклонений не выявлено ($p > 0,05$).

У пациентов с отрицательным результатом исследования на *Clostridium difficile* терапия диареи не проводилась, за исключением возможной отмены антибактериальной терапии. У пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile* помимо отмены АБТ, проводилась терапия метронидазолом (500 мг 3 раза в день) или ванкомицином (125 мг 4 раза в день), или их комбинацией (метронидазол 500 мг 3 раза в день и ванкомицин 125 мг 4 раза в день), в зависимости от тяжести заболевания.

2.3. Материалы и методы проспективной части исследования

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 ГKB № 40 в период с января 2014 г. по апрель 2019 г. Всего в исследование было включено 60 пациентов. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, общий анализ крови, биохимическое исследование (общий белок, альбумин, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза,

креатинин), экспресс – анализ на токсины А и В *Clostridium difficile*, ПЦР кала на *Clostridium difficile*), комплексное исследование на патогенные кишечные инфекции, бактериологический посев кала на условно-патогенную микрофлору и исследование на гельминты.

Критериями включения явились:

1. Нахождение пациентов на лечении в отделениях терапевтического профиля круглосуточного стационара МАУ ГКБ № 40.
2. Начало и проведение антибактериальной терапии в период госпитализации.
3. Развитие диареи на фоне и после антибактериальной терапии.
4. Отрицательные результаты копрофильтрата на острые кишечные инфекции, условно-патогенную микрофлору и гельминты.

Критериями исключения явились:

1. Проведение антибактериальной терапии на амбулаторном этапе в предшествующие 8 недель до госпитализации в стационар.
2. Применение ванкомицина или метронидазола на амбулаторном этапе в предшествующие 8 недель до госпитализации в стационар.
3. Проведение любого вида хирургического вмешательства в период госпитализации и в предшествующие 8 недель до госпитализации.

Больные были разделены на 2 группы сопоставимые по полу, возрасту, индексу коморбидности Charlson и по степени тяжести CD-инфекции. Основную группу составили 30 пациентов, которым проводилась монотерапия метронидазолом (Метронидазол, Фармстандарт, Россия) 500 мг 3 раза в день. У пациентов группы сравнения (30 пациентов) была применена комбинированная схема лечения метронидазолом (Метронидазол, Фармстандарт, Россия) 500 мг 3 раза в день и ванкомицином (Ванкомицин, Красфарма, Россия) 125 мг 4 раза в день.

Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп на момент

включения в исследование представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Клиническая характеристика пациентов с антибиотикоассоциированной диареей, вызванной *Clostridium difficile* (n=60)

Характеристика	Пациенты, получавшие монотерапию (n=30)	Пациенты, получавшие комбинированную терапию (n=30)	P
Мужской пол, n (%)	9 (30,0%)	9 (30,0%)	1,000
Женский пол, n (%)	21 (70,0%)	21 (70,0%)	1,000
Возраст, лет, Me (Q ₁ ;Q ₃)	55,0 (32,8;61,8)	50,1 (32,0;60,8)	0,734
Индекс Charlson, балл, Me (Q ₁ ;Q ₃)	1,0 (0;3,75)	1,0 (0;4,0)	0,920
Болезни сердечно-сосудистой системы, n (%)	13 (43,3%)	12 (40,0%)	1,000
Болезни органов дыхания, n (%)	15 (50,0%)	14 (46,7%)	1,000
Болезни почек, n (%)	8 (26,7%)	12 (40,0%)	0,411
Болезни органов желудочно-кишечного тракта, n (%)	8 (26,7%)	6 (20,0%)	0,760
Болезни крови, n (%)	7 (23,3%)	12 (40,0%)	0,267
Сахарный диабет, n (%)	1 (3,3%)	0	1,000

В группу болезней сердечно-сосудистой системы вошли гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН); в группу болезней органов дыхания – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония (внебольничная и внутрибольничная); в группу болезни почек – острый пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность (ХПН); в группу болезни крови – анемия. В группу болезней органов желудочно-кишечного тракта отнесены гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (Hp), дивертикулит, язвенный колит.

Основную группу, как и группу сравнения, составили 9 мужчин (30,0%) и 21 (70,0%) женщина, $p = 1,000$. Медиана возраста пациентов основной группы составила 55,0 (32,8;61,8), группы сравнения – 50,1 (32,0;60,8), $p > 0,05$. Индекс Charlson в обеих группах не имел различий – 1,0 (0;3,75) и 1,0 (0;4,0) соответственно, $p = 0,920$.

Распределение больных с CD-инфекцией в зависимости от профиля отделений терапевтического стационара представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение случаев антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, по отделения терапевтического профиля в изучаемых группах пациентов
(n = 60)

Отделения	Пациенты, получавшие монотерапию (n=30)	Пациенты, получавшие комбинированную терапию (n=30)	P
Нефрологическое отделение, n (%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)	0,567
Гастроэнтерологическое отделение, n (%)	8 (26,7%)	6 (20,0%)	0,760
Отделение общей терапии, n (%)	14 (46,7%)	12 (40,0%)	0,795
Отделение хронического диализа и детоксикации, n (%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	1,000

В изучаемых группах пациентов, прошедших интенсивный этап лечения в ОРИТ, не было. Среди пациентов эндокринологического и ревматологического отделений случаев CD-ассоциированной диареи не зафиксировано.

Результаты распределения больных в зависимости от основного заболевания представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение случаев антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в зависимости от основного заболевания в

изучаемых группах пациентов

(n = 60)

Основное заболевание	Пациенты, получавшие монотерапию (n=30)	Пациенты, получавшие комбинированную терапию (n=30)	P
Острый пиелонефрит, n (%)	8 (2,67%)	10 (33,3%)	0,778
Проведение хронического диализа у пациентов с ХПН, n (%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	1,000
Внебольничная пневмония, n (%)	11 (36,7%)	11 (36,7%)	0,789
Обострение ХОБЛ, n (%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	1,000
Дивертикулит, n (%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1,000
Гастрит, ассоциированный с Нр – инфекцией, n(%)	4 (13,3%)	2 (6,67%)	0,671
Язвенный колит, обострение, n (%)	2 (6,67%)	2 (6,67%)	1,000

Достоверных различий в частоте развития CD-инфекции среди пациентов изучаемых групп в зависимости от основного заболевания (острый пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность, внебольничная пневмония, обострение ХОБЛ, дивертикулит, гастрит, ассоциированный с Нр-инфекцией, язвенный колит) не установлено, $p > 0,05$.

Все пациенты оценивались по степени тяжести CD-инфекции в соответствие с классификацией, принятой и рекомендованной к использованию Российской гастроэнтерологической ассоциацией [15].

Течение заболевания легкой степени характеризуется появлением диареи, отсутствием лихорадки и лейкоцитоза. Умеренная степень тяжести CD-инфекции проявляется водянистой диареей в сочетании с повышением уровня лейкоцитов не более $15 \times 10^9/\text{л}$ и креатинина крови менее 1,5 раз от исходного уровня. Симптомами тяжелого колита являются: водянистая диарея более 10 раз в сутки, гипоальбуминемия менее 30 г/л в сочетании с лейкоцитозом более $15 \times 10^9/\text{л}$ или болезненностью при пальпации живота, а также повышение креатинина крови более, чем в 1,5 раза от исходного уровня.

Распределение случаев CD-ассоциированной диареи в зависимости от ее тяжести у пациентов исследуемых групп на момент включения в исследование представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Распределение случаев антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в зависимости от степени тяжести
(n = 60)

Степень тяжести CD-инфекции	Пациенты, получавшие монотерапию (n=30)	Пациенты, получавшие комбинированную терапию (n=30)	P
Легкая степень	13 (43,3%)	10 (33,3%)	0,566
Средняя степень	15 (50,0%)	16 (53,3%)	1,000
Тяжелая степень	2 (6,6%)	4 (13,3%)	0,671

Легкое течение *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи отмечалось у 13 (43,3%) больных основной группы и 10 (33,3%) пациентов группы сравнения, среднетяжелое течение – у 15 (50,0%) и 16 (53,3%) соответственно, тяжелое течение – у 2 (6,6%) и 4 (13,3%) соответственно, $p > 0,05$.

С целью проведения сравнительного анализа эффективности двух схем лечения CD-ассоциированной диареи разработан дизайн данного этапа исследования, представленный на рисунке 2.

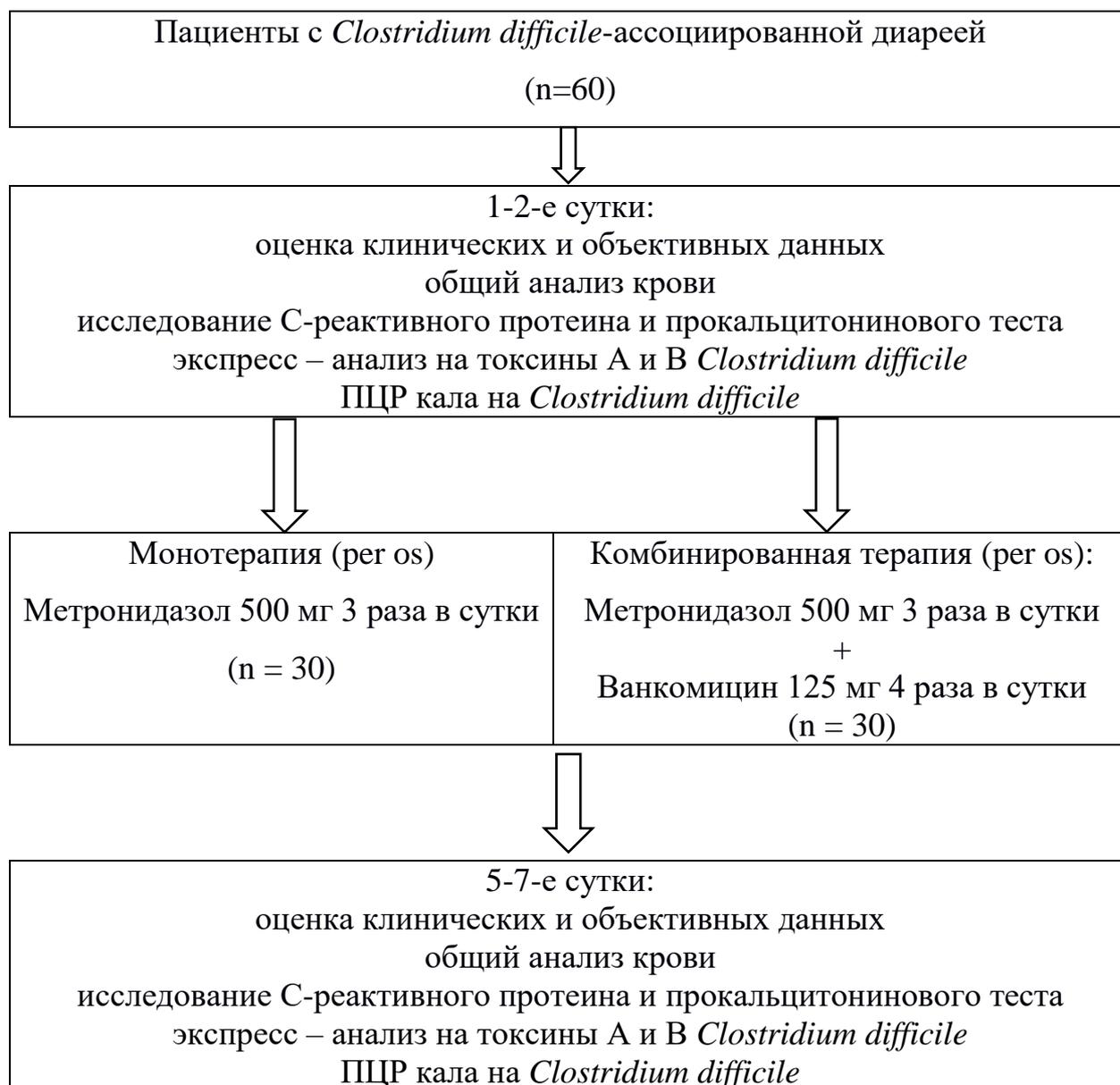


Рисунок 2 - Дизайн проспективной части исследования

На 1-2-е и 5-7-е сутки у пациентов обеих групп оценивалась клиническая картина (частота и характер стула, наличие патологических примесей в кале и болей в животе) и объективные данные (температура тела, частота дыхательных движений и сердечных сокращений, уровень артериального давления), проводилось исследование общего анализа крови, С-реактивного белка иммунохимическим методом с помощью биохимического анализатора AU 680 производитель Beckman Coulter (США) с реактивом CRP FS производитель DiaSys (Германия) и прокальцитонина иммунохимическим методом с помощью

анализатора mini VIDAS® производитель BioMerieux S.A. (Франция) с реактивом В.Р.А.Н.М.С. РСТ фирмы BioMerieux. Всем пациентам проводилось исследование копрофильтрата с помощью бесприборного одношагового иммунохроматографического экспресс-анализ на токсины А и В *Clostridium difficile* One-step Assay (производитель компания Novamed Ltd, Израиль) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *Clostridium difficile* (CD) с помощью Амплификатора «Терцик» (производитель «ДНК-технология», Москва) с реактивами «АмплиСенс® *Clostridium difficile*-EPh» фирмы АмплиСенс.

Критерии излечения CD-ассоциированной диареи у пациентов:

- нормализация частоты и характера стула;
- нормализация температуры тела;
- нормальные показатели периферической крови;
- отрицательный анализ копрофильтрата на *Clostridium difficile*

2.4. Статистические методы обработки материала

Для сбора и анализа результатов исследования была создана формализованная индивидуальная карта наблюдения пациента с антибиотикоассоциированной диареей, вызванной *Clostridium difficile*.

Для обработки данных использовалась статистическая программа EZR v. 3.2.2. При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 , в случае необходимости использовали поправку Yates' или точный критерий Fisher. Категориальные данные представлены в виде абсолютного количества и (%). При анализе непрерывных данных для проверки наличия нормального распределения использовался тест Shapiro–Wilk. Непрерывные данные представлены в виде $Me(Q_1;Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – интерквартильный размах. 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 (α) устанавливалась равной 0,05.

Для определения прогностической значимости некоторых показателей нами был применен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) - метод построения ROC-кривых, которые используются для оценки диагностических критериев. ROC-кривая показывает зависимость количества истинно положительных примеров от количества ложноположительных, позволяя добиться оптимального соотношения чувствительности и специфичности. Значимость теста зависит от того насколько выше от диагонали находится ROC-кривая. Уровень диагностического критерия называется точкой отсечения.

Глава 3.

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ
ДИАРЕИ, ВЫЗВАННОЙ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
(результаты собственных исследований)**

**3.1. Факторы риска антибиотикоассоциированной диареи, вызванной
Clostridium difficile, у пациентов многопрофильного стационара**

За период с 1 января по 31 декабря 2014 года в стационаре МАУ ГKB № 40 было проведено лечение 50 244 больных. У 131 пациента на фоне антибактериальной терапии развилась антибиотикоассоциированная диарея, что составило 0,26% от общего числа всех пролеченных больных. Из них у 71 пациента выявлена *Clostridium difficile* как причина ААД, что соответствует 54,2%. Таким образом, удельный вес больных с *Clostridium difficile* инфекцией в структуре пациентов многопрофильного стационара за анализируемый период составил 0,14%.

Для выявления предикторов риска CD-инфекции использовался метод расчета отношения частоты изучаемого параметра (отношение шансов). Факторы риска CD-инфекции мы условно поделили на 3 группы:

1. Первая группа учитывала особенности преморбидного фона пациентов, к которому относились пол, возраст, сопутствующая патология.
2. Вторая группа включала в себя показатели, отражающие тяжесть и особенности течения основного заболевания.
3. К третьей группе факторов были отнесены некоторые особенности терапии (в частности, применение ингибиторов протонной помпы и глюкокортикостероидов, искусственное энтеральное питание). Отдельно проведен анализ антибактериальной терапии с рассмотрением классов антимикробных препаратов, как особого фактора риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи.

3.1.1. Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, связанные с преморбидным фоном пациентов

При анализе характеристик преморбидного фона выявлен ряд показателей, влияющих на развитие CD-инфекции (таблица 7).

Таблица 7 - Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, связанные с преморбидным фоном пациентов

(n = 131)

Факторы	Пациенты с CD + (n=71)	Пациенты с CD – (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Пол:				
Мужчины, n (%)	21 (29,6%)	23 (38,3%)	0,67 (0,32-1,39)	0,384
Женщины, n (%)	50 (70,4%)	37 (61,7%)	0,67 (0,32-1,39)	0,384
Возраст старше 65 лет, n (%)	14 (19,7%)	4 (6,7%)	3,43 (1,06-11,08)	0,041
Индекс Charlson > 2, n (%)	23 (32,4%)	10 (16,7%)	2,92 (1,33-6,44)	0,011
Сахарный диабет, n (%)	5 (7,0%)	2 (3,3%)	2,19 (0,41-11,75)	0,452
Болезни сердечно-сосудистой системы, n (%)	17 (23,9%)	14 (23,3%)	1,03 (0,46-2,32)	0,901
Беременность, n (%)	6 (8,5%)	2 (3,3%)	2,67 (0,51-13,78)	0,288

Продолжение таблицы 7

Анемия, n (%)	37 (52,1%)	12 (20,0%)	4,35 (1,98-9,54)	<0,001
ВИЧ, n (%)	6 (8,5%)	3 (5,0%)	1,75 (0,41-7,33)	0,507
Дивертикулез кишечника, n (%)	5 (7,0%)	2 (3,3%)	2,20 (0,41-11,76)	0,452
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (4,2%)	0	-	0,250
Бронхиальная астма, n (%)	0	3 (5,0%)	-	0,094

Значимыми факторами риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, явились индекс коморбидности Charlson более 2 баллов, ОШ=2,92 (95% ДИ 1,33-6,44), $p=0,011$; возраст пациентов более 65 лет, ОШ=3,43 (95% ДИ 1,06-11,08), $p=0,041$.

Высокая вероятность развития CD-инфекции существует у пациентов, имеющих анемию. Среди больных с положительным результатом на *Clostridium difficile* у 37 пациентов (52,1%) исходно имелся пониженный уровень гемоглобина, а в группе больных с отрицательным результатом на *Clostridium difficile* – у 12 пациентов (20,0%), ОШ=4,35 (95% ДИ 1,98-9,54), $p<0,001$.

Для определения ассоциативной связи между пограничным уровнем гемоглобина и риском развития CD-инфекции мы использовали возможности ROC-анализа. ROC-анализ позволяет определить «оптимальный порог отсечения», то есть значение диагностического параметра, при котором наблюдается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности. В изучаемой когорте пациентов значение «оптимального порога отсечения» уровня гемоглобина для риска развития CD-инфекции составило 95 г/л. AUC (Area under

the ROC curve – площадь под ROC-кривой) = 0,67 (95% ДИ 0,58-0,75), $p < 0,001$ (Рисунок 3).

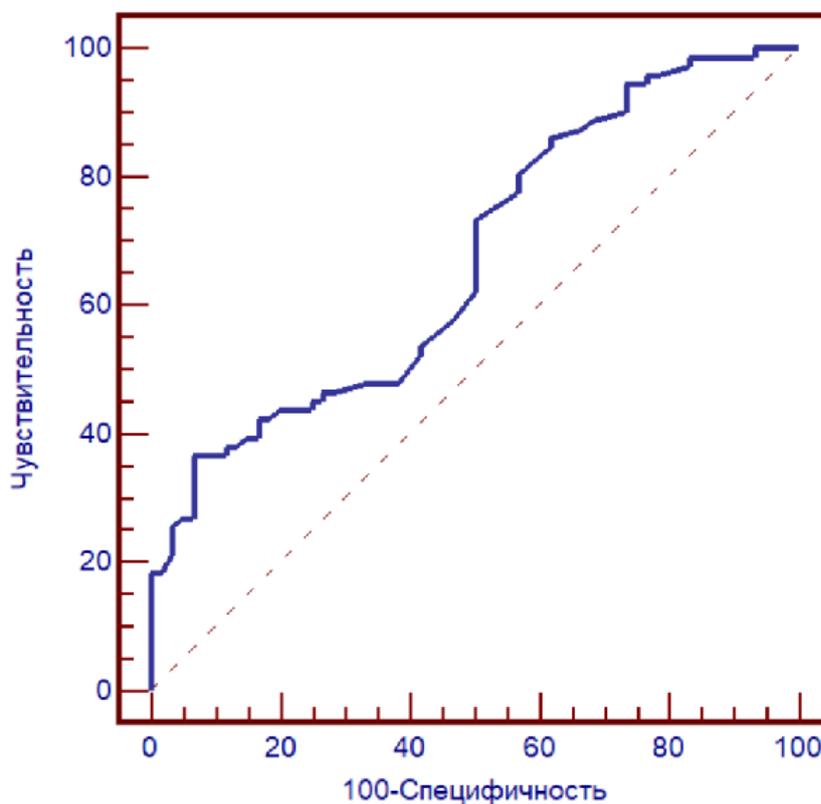


Рисунок 3 - ROC-кривая уровня гемоглобина крови как предиктора развития CD-инфекции

Примечание: AUC (Area under the ROC curve – площадь под ROC-кривой) = 0,67 (95% ДИ 0,58-0,75), $p < 0,001$, «оптимальный порог отсечения» – уровень Hb=95 г/л, чувствительность = 36,6% (95% ДИ 25,5-48,9), специфичность = 93,3% (95% ДИ 83,8-98,1), +LR (Positive likelihood ratio) – отношение правдоподобия для положительного результата на *Clostridium difficile* = 5,49, -LR (Negative likelihood ratio) – отношение правдоподобия для отрицательного результата на *Clostridium difficile* = 0,68.

При проведении ROC-анализа мы оценили прогностические величины (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия для положительного результата на *Clostridium difficile*, отношение правдоподобия для отрицательного результата на *Clostridium difficile*), которые дают информацию о том, с какой вероятностью пациенты имеют или не имеют CD-инфекцию при пограничном уровне гемоглобина. Для уровня гемоглобина крови 95 г/л чувствительность составила 36,6% (95% ДИ 25,5-48,9). Данный показатель означает, что у пациентов с уровнем гемоглобина крови менее 95 г/л при антибиотикоассоциированной диарее вероятность положительного результата исследования копрофильтрата на *Clostridium difficile* равна 36,6%. Специфичность для уровня гемоглобина 95 г/л составила 93,3% (95% ДИ 83,8-98,1). Данный показатель указывает на то, что при уровне гемоглобина более 95 г/л вероятность отрицательного результата исследования копрофильтрата на *Clostridium difficile* равна 93,3%. +LR (Positive likelihood ratio) – отношение правдоподобия для положительного результата на *Clostridium difficile* составил 5,49. Positive likelihood ratio показывает, что у пациентов с уровнем гемоглобина менее 95 г/л вероятность CD-инфекции в 5,49 раза выше, чем у пациентов с уровнем гемоглобина более 95 г/л. -LR (Negative likelihood ratio) – отношение правдоподобия для отрицательного результата на *Clostridium difficile* составил 0,68, что означает более тесную связь между большим уровнем гемоглобина и вероятностью того, что результат исследования на *Clostridium difficile* будет отрицательным.

Такие характеристики преморбидного фона, как пол и наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, дивертикулеза кишечника и болезней сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения) не служили факторами, предрасполагающими к возникновению CD-инфекции, $p > 0,05$.

3.1.2. Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, связанные с особенностями течения основного заболевания и его тяжестью

На следующем этапе исследования проведен анализ влияния особенностей течения основного заболевания на вероятность развития CD-ассоциированной диареи. В первую очередь мы изучили распределение случаев антибиотикоассоциированной диареи в зависимости от профиля отделений, где находились пациенты (рисунок 4).

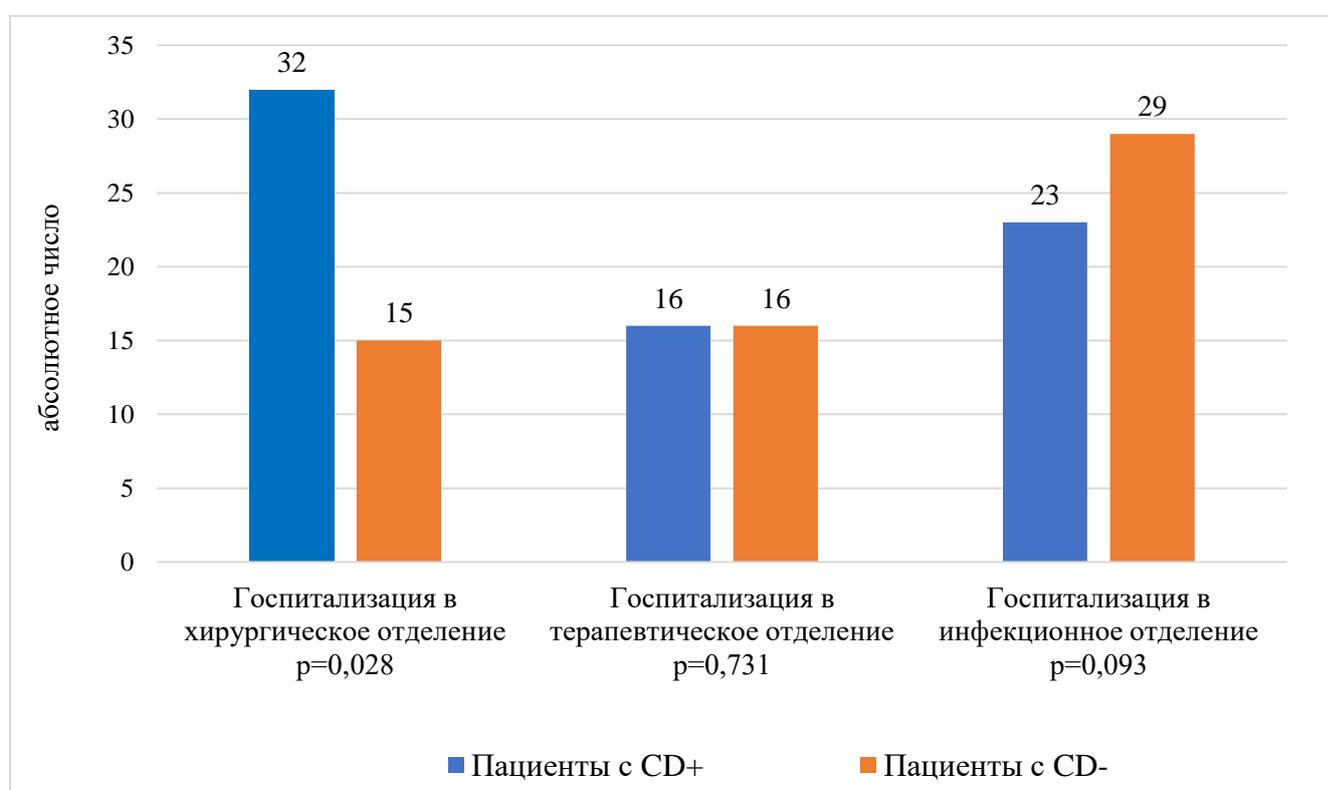


Рисунок 4 - Распределение случаев антибиотикоассоциированной диареи в зависимости от профиля отделений

Среди пациентов терапевтического профиля было выявлено 16 человек (22,5%) с положительным результатом на *Clostridium difficile* и 16 больных (26,7%) с отрицательным результатом на CD, инфекционного профиля – 23 (32,4%) и 29 (48,3%) человек, хирургического профиля 32 (45,1%) и 15 (25,0%) больных соответственно. Из числа анализируемых пациентов 24 человека (33,8%)

с CD-инфекцией и 4 больных (6,7%) с отрицательным результатом на CD прошли интенсивный этап лечения в ОРИТ. Среди пациентов неврологического и акушерско-гинекологического профиля случаев антибиотикоассоциированной диареи зафиксировано не было.

Значимым негативным фактором для развития CD-инфекции явилось пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, ОШ=7,14 (95% ДИ 2,31-22,07), $p < 0,001$ (таблица 8). Возможно, это связано с тем, что данная группа пациентов подвергается одновременно нескольким факторам риска развития CD-инфекции: частое применение антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, искусственного питания, частые инвазивные процедуры и прочее.

Таблица 8 - Профиль отделения как фактор риска антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*
(n=131)

Профиль отделения	Пациенты с CD+ (n=71)	Пациенты с CD – (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	24 (33,8%)	4 (6,7%)	7,14 (2,31-22,07)	<0,001
Госпитализация в хирургические отделения, n (%)	32 (45,1%)	15 (25,0%)	2,46 (1,16-5,20)	0,028
Госпитализация в терапевтические отделения, n (%)	16 (22,5%)	16 (26,7%)	0,80 (0,36-1,77)	0,731
Госпитализация в инфекционные отделения, n (%)	23 (32,4%)	29 (48,3%)	0,51 (0,25-1,04)	0,093

Хирургические больные были подвержены большей опасности возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, чем пациенты инфекционного и терапевтического профиля, ОШ=2,46 (95% ДИ 1,16-5,20), $p=0,028$.

Далее было изучено влияние длительности нахождения пациентов в

многопрофильном стационаре на риск развития CD-ассоциированной болезни (таблица 9).

Таблица 9 - Влияние длительности стационарного лечения пациентов на риск развития антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile* (n=131)

Длительность госпитализации	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

Вероятность выявления CD-инфекции увеличивалась по мере нарастания длительности нахождения больного в круглосуточном стационаре, вне зависимости от профиля отделения. В нашем исследовании пребывание пациента в стационаре более 5 суток было сопряжено с высоким риском заболевания. Так, при нахождении в стационаре более 5 суток, у 48 человек (67,6%) развилась CD-ассоциированная диарея и у 21 человека (35,0%) – CD-неассоциированная диарея, ОШ=3,87 (95% ДИ 1,87-8,01), p<0,001.

Согласно полученным данным, пребывание больных в ОРИТ более 1 суток продемонстрировало негативное влияние на частоту развития CD-инфекции. Среди пациентов, находившихся в ОРИТ более 1 суток, у 19 больных (26,8%) была верифицирована *Clostridium difficile* как причина ААД. В группе пациентов с отрицательным результатом на *Clostridium difficile* госпитализация в ОРИТ более 1 суток имела место у 2 пациентов (3,3%), ОШ=10,59 (95% ДИ 2,35-47,69), p<0,001.

Немаловажное значение имел факт проведения оперативного

вмешательства (таблица 10).

Таблица 10 - Влияние оперативного вмешательства на риск развития антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile* (n=131)

Факторы	Пациенты с CD+ (n=71)	Пациенты с CD – (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Проведение операции, n (%)	27 (38,0%)	10 (16,7%)	3,06 (1,33-7,04)	0,012
в т.ч. абдоминальные операции, n (%)	12 (44,4%)	6 (60,0%)	0,53 (0,12-2,33)	0,476
в т.ч. неабдоминальные операции, n (%)	15 (55,6%)	4 (40,0%)	1,87 (0,04-8,19)	0,476

Среди пациентов с антибиотикоассоциированной диареей (n = 131) 37 больным (28,2%) было проведено оперативное вмешательство.

В группе пациентов с положительным результатом на CD (n = 71) у 27 больных (38,0%) имело место предшествующее проведение оперативного вмешательства, в группе пациентов с отрицательным результатом на CD (n = 60) - у 10 человек (16,7%), ОШ=3,06 (95% ДИ 1,33-7,04), p=0,012. Однако, нам не удалось установить статистически значимых различий между разными видами оперативных вмешательств, p=0,476. В группе пациентов с CD-инфекцией среди 27 оперативных вмешательств было выполнено 12 абдоминальных операций (44,4%) и 15 неабдоминальных операций (55,6%). В группе больных с антибиотикоассоциированной диареей без ассоциации с *Clostridium difficile* среди 10 оперативных вмешательств имели место 6 абдоминальных операций (60,0%) и 4 операции иной локализации (40,0%).

Среди факторов, отражающих тяжесть и течение основного заболевания, наибольшее влияние на риск развития CD-ассоциированной болезни оказывало проведение заместительной почечной терапии в виде хронического гемодиализа. В данной когорте пациентов *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея была

верифицирована у 9 пациентов (12,7%), и у 1 пациента (1,7%) была диагностирована ААД без ассоциации с *Clostridium difficile*, ОШ=8,56 (95% ДИ 1,05-69,69), $p=0,021$ (таблица 11).

Таблица 11 - Основное заболевание как фактор риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*
(n=131)

Факторы	Пациенты с CD+ (n=71)	Пациенты с CD – (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Сепсис, n (%)	3 (4,2%)	4 (6,7%)	0,61 (0,13-2,87)	0,702
ХПН 3А, проведение хронического диализа, n (%)	9 (12,7%)	1 (1,7%)	8,56 (1,05-69,69)	0,021
Рак кишечника, n (%)	5 (7,0%)	0	-	0,062
Пневмония, (%)	8 (11,3%)	9 (15,0%)	0,71 (0,25-1,99)	0,710
Аднексит, n (%)	4 (5,6%)	1 (1,7%)	3,52 (0,38-32,40)	0,374
Аппендицит, n (%)	3 (4,2%)	1 (1,7%)	2,60 (0,26-25,70)	0,625
ОРВИ, n (%)	6 (8,5%)	15 (25,0%)	0,27 (0,09 – 0,76)	0,020
Инфекционный мононуклеоз, n (%)	3 (4,2%)	1 (1,7%)	2,60 (0,26-25,70)	0,625
Острый пиелонефрит, n (%)	6 (8,5%)	9 (15,0%)	0,52 (0,17-1,56)	0,369
Патология ЛОР органов, n (%)	3 (4,2%)	4 (6,7%)	0,61 (0,13-2,87)	0,702
Парапроктит, n (%)	8 (11,3%)	4 (6,7%)	1,78 (0,51-6,22)	0,545
Панкреонекроз, n (%)	4 (5,6%)	3 (5,0%)	1,13 (0,24-5,28)	1,000
Флегмона нижних и верхних конечностей, n (%)	3 (4,2%)	2 (3,3%)	1,28 (0,21-7,92)	1,000
Гангрена нижних конечностей, n (%)	2 (2,8%)	1 (1,7%)	1,71 (0,15-19,33)	1,000
Остеомиелит, n (%)	1 (1,4%)	1 (1,7%)	0,84 (0,05-13,77)	1,000

Наряду с этим, отмечена тенденция к негативному влиянию на частоту развития CD-ассоциированной диареи, рака толстой кишки, $p=0,062$. Возможно, нам не удалось показать достоверное влияние данной патологии на риск CD-инфекции вследствие малой выборки.

По результатам нашего исследования у пациентов с ОРВИ чаще развивался диарейный синдром, не связанный с *Clostridium difficile*. В группе пациентов с положительным результатом исследования копрофильтрата на *Clostridium difficile* было зафиксировано 6 случаев антибиотикоассоциированной диареи (8,45%), в группе с отрицательным результатом исследования копрофильтрат на *Clostridium difficile* – 15 случаев (25,0%) ААД, ОШ=0,27 (95% ДИ 0,09-0,76), $p=0,020$. Вероятно, данное обстоятельство можно объяснить более молодым возрастом пациентов, меньшим количеством сопутствующих заболеваний, более короткими сроками стационарного лечения и приема антибиотиков. Установленный факт служит основанием для переосмысления обоснованности проведения антибактериальной терапии с профилактической целью у данной когорты пациентов.

Наличие сепсиса и локальных проявлений инфекции (пневмония, острый аднексит, тонзиллит, синусит, острый пиелонефрит, парапроктит, панкреонекроз, флегмона и гангрена конечностей, остеомиелит) не показали достоверного влияния на частоту развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, $p>0,05$.

3.1.3. Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, связанные с особенностями терапии

На следующем этапе было проанализировано влияние особенностей проводимой терапии пациентам обеих групп на риск развития CD-инфекции (таблица 12).

Таблица 12 - Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, связанные с особенностями терапии

(n=131)

Факторы	Пациенты с CD + (n=71)	Пациенты с CD – (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Искусственная вентиляция легких > 24 часов, n (%)	5 (7,0%)	0	-	0,062
Уретральный катетер, n (%)	14 (19,7%)	4 (6,7%)	3,43 (1,06-11,08)	0,041
Уретральный катетер > 1 суток, n (%)	13 (18,3%)	2 (3,3%)	6,50 (1,40 – 30,09)	0,011
Искусственное энтеральное питание более 24 часов, n (%)	7 (9,9%)	1 (1,7%)	6,45 (0,77 – 54,03)	0,069
ИПП, n (%)	27 (38,0%)	13 (21,7%)	2,21 (1,01 – 4,83)	0,066
ИПП > 7 суток, n (%)	15 (21,1%)	2 (3,3%)	7,76 (1,69-35,53)	0,003
ГКС, n (%)	5 (7,0%)	5 (8,3%)	0,83 (0,22-3,02)	0,958

При сравнении двух групп пациентов (с *Clostridium difficile* и без *Clostridium difficile*) в отношении применения ингибиторов протонной помпы статистически достоверных различий не выявлено. Среди больных с CD-инфекцией 27 человек (38,0%) получали ИПП, а среди больных без CD-инфекции – 13 человек (21,7%), $p = 0,066$. Однако, применение ингибиторов протонной помпы более 7 суток продемонстрировало значимое нарастание числа случаев диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, ОШ=7,76 (95% ДИ 1,69-35,53), $p=0,003$.

Установка уретрального катетера служила еще одним фактором, на фоне которого чаще реализовалась CD-инфекция, ОШ=3,43 (95% ДИ 1,06-11,08), $p=0,041$. Отмечено достоверное увеличение опасности возникновения CD-ассоциированной болезни при установке уретрального катетера более 1 суток. В группе пациентов CD+ у 13 больных (18,3%) имела место установка уретрального катетера сроком более 1 суток, а в группе пациентов с отрицательным результатом на CD – у 2 больных (3,3%), ОШ=6,50 (95% ДИ 1,40-30,09), $p=0,011$. Прямое влияние наличия уретрального катетера на риск развития диареи проследить крайне сложно. Возможно, это обусловлено длительностью антибактериальной терапии у данной группы пациентов.

У пациентов, находившихся на энтеральном питании более 24 часов, прослеживалась тенденция к росту частоты развития CD-инфекции. Среди данной когорты больных *Clostridium difficile*, как причина антибиотикоассоциированной диареи, была верифицирована у 7 пациентов (9,9%) и у 1 (1,7%) пациента развитие диареи не было обусловлено данной инфекцией, $p=0,069$. Аналогичная тенденция обозначена также и у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких более 24 часов. Среди пациентов с CD-ассоциированной диареей 5 больных (7,0%) находились на ИВЛ более 24 часов, а среди пациентов с диареей, не ассоциированной с *Clostridium difficile*, больных, находящихся на ИВЛ более 24 часов, не было, ($p=0,062$). Возможно, отсутствие статистически значимых различий у пациентов в обеих группах связано с недостаточным числом наблюдений.

Применение глюкокортикостероидов не влияло на частоту CD-инфекции. В исследуемых группах равное количество пациентов получали глюкокортикостероиды: 5 больных с CD-инфекцией и 5 больных без CD-инфекции, что составило 7,0% и 8,3% соответственно, $p=0,958$.

Нами проведен анализ антибактериальной терапии, проводимой пациентам в многопрофильном стационаре (таблица 13).

Таблица 13 - Особенности антибактериальной терапии как фактор риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*

(n=131)

Факторы	Пациенты с CD + (n = 71)	Пациенты с CD – (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
АБТ > 5 дней, n (%)	41 (57,7%)	15 (25,0%)	4,10 (1,93-8,68)	<0,001
Необходимость более чем в 1 курсе АБТ, n (%)	32 (45,0%)	11 (18,3%)	3,66 (1,64-8,17)	0,002
Цефалоспорины 1 поколения, n (%)	8 (11,3%)	2 (3,3%)	3,68 (0,75-18,05)	0,109
Цефалоспорины 3 поколения, n (%)	59 (83,1%)	39 (65,0%)	2,64 (1,17-5,99)	0,029
Цефалоспорины 4 поколения, n (%)	1 (1,4%)	0	-	1,000
Аминогликозиды, n (%)	7 (9,9%)	5 (8,3%)	1,20 (0,36-4,00)	0,998
Макролиды, n (%)	7 (9,9%)	6 (10,0%)	0,98 (0,31-3,10)	0,790
Фторхинолоны, n (%)	4 (5,6%)	5 (8,3%)	0,65 (0,16-2,56)	0,793
Пенициллины и ингибитор бета-лактамаз, n (%)	2 (2,8%)	2 (3,3%)	0,84 (0,11-6,15)	1,000
Пенициллины, n (%)	0	1 (1,7%)	-	0,458
Линкозамиды, n (%)	3 (4,2%)	0	-	0,249
Карбопенемы, n (%)	1 (1,4%)	0	-	1,000
Сульфаниламиды, n (%)	1 (1,4%)	0	-	1,000
Тетрациклины, n (%)	0	2 (3,3%)	-	0,208

Были установлены два главных фактора риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Во-первых, это необходимость проведения более чем одного курса антибактериальной терапии. Среди пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile* при ААД 32 больных (45,0%) получали более чем 1 курс антибактериальной терапии, а в группе с отрицательным результатом на *Clostridium difficile* – 11 больных (18,3%), ОШ=3,66 (95% ДИ 1,64-8,17), p=0,002.

Во-вторых, значимым негативным моментом явилось применение

антибиотиков более 5 суток. В группе пациентов с CD-ассоциированной диареей антибактериальная терапия более 5 суток имела место у 41 человека (57,7%), а в группе пациентов с диареей без ассоциации с CD – у 15 человек (25,0%), ОШ=4,10 (95% ДИ 1,93-8,68), $p < 0,001$.

При рассмотрении классов примененных антибиотиков установлено, что максимальное число случаев антибиотикоассоциированной диареи зафиксировано при использовании цефалоспоринов 3 поколения. Следует отметить, что у изучаемой когорты пациентов данный класс антибиотиков использовался наиболее часто по сравнению с антибиотиками иных классов в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи (98 больных (59,3%) из 131 больного обеих групп). При этом в 59 случаях (83,1%) при ААД была верифицирована *Clostridium difficile* и в 39 случаях (65,0%) данная инфекция выявлена не была, ОШ=2,64 (95% ДИ 1,17-5,99), $p = 0,029$.

Среди цефалоспоринов 3-ей генерации применялись цефтриаксон и цефотаксим (рисунок 5).

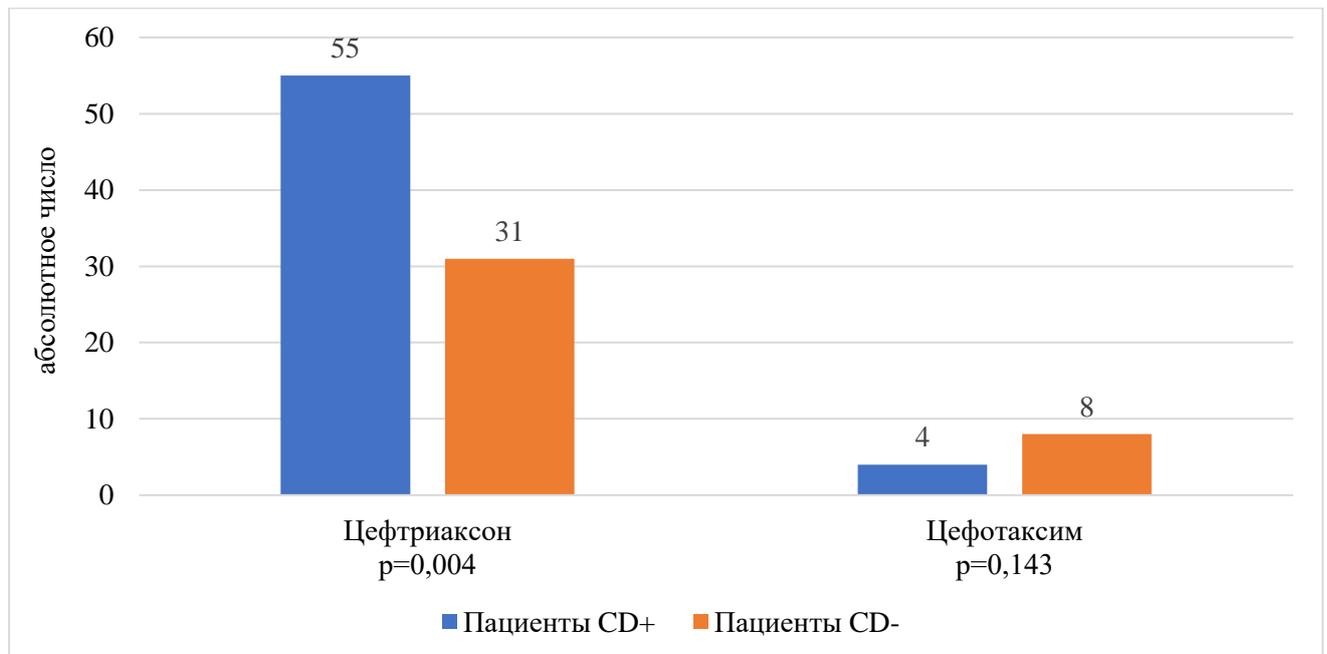


Рисунок 5 - Частота случаев антибиотикоассоциированной диареи среди пациентов, получающих цефалоспорины 3 поколения

Цефтриаксон занимал лидирующее место среди цефалоспоринов 3 поколения, как фактор риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Среди пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile* (n=71) 55 пациентов (77,5%) получали цефтриаксон, а среди пациентов с отрицательным результатом на *Clostridium difficile* (n = 60) - 31 пациент (51,7%), ОШ=3,21 (95% ДИ 1,51-6,82), p=0,004. Применение цефотаксима не оказывало негативного влияния на вероятность развития CD-ассоциированной диареи. Среди больных, получающих данный антибиотик, 4 пациента (5,6%) имели CD-инфекцию и 8 пациентов ее не имели, ОШ=0,38 (95% ДИ 0,11-1,35), p=0,143.

Статистически значимых различий в отношении других классов антибиотиков нами не получено, p >0,05. Возможно, отсутствие статистически достоверных различий при применении антибактериальных препаратов других групп связано с небольшим числом наблюдений.

3.1.4. Многофакторный логистический регрессионный анализ риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*

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 Р (Stepwise) (таблица 14).

При проведении многофакторного анализа в уравнение логистической регрессии внесены все значимые факторы риска развития CD-инфекции, полученные нами, а именно возраст > 65 лет, индекс коморбидности Charlson > 2 баллов, наличие анемии, применение цефалоспоринов 3-го поколения, длительность применения антибиотиков и ингибиторов протонной помпы, длительность пребывания в стационаре более 5 дней, госпитализация в хирургическое отделение и проведение оперативного вмешательства, нахождение в отделение реанимации и интенсивной терапии, проведение хронического

диализа.

Таблица 14 - Независимые факторы риска развития CD-инфекции, полученные в многофакторном анализе

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

Логистический регрессионный анализ выявил наличие взаимосвязи между риском развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей и длительностью АБТ более 5 дней, применением цефалоспоринов 3-го поколения, проведением хронического диализа, а также госпитализацией в хирургические отделения. Применение ингибиторов протонной помпы, возраст старше 65 лет, наличие коморбидных заболеваний и анемии, госпитализация в ОРИТ, а также проведение оперативного вмешательства не являлись независимыми факторами риска CD-инфекции.

Клиническая ситуация 1.

В качестве примера приводим выписку из медицинской карты стационарного больного З., 50 лет, находившегося на лечении в отделении хронического диализа и детоксикации (ОХД и Д) МАУ «Городской клинической больнице № 40» г. Екатеринбурга. Пациент поступил в неотложном порядке 02.10.2014 г. с жалобами на боли в поясничной области, слабость, повышение

температуры тела до 37,6 °С.

Из анамнеза: в течение 10 лет страдает хроническим пиелонефритом. Обострения 2-3 раза в год. В течение последних 3 лет находится на программном диализе в связи с ХПН 3 А (по Рябову) как исход хронического пиелонефрита (3 сеанса в неделю). В предшествующие 4 месяца прием антибактериальных препаратов и госпитализацию в стационары любого профиля отрицает. Сопутствующие заболевания: симптоматическая артериальная гипертензия, анемия сложного генеза средней степени тяжести. Постоянно принимает гипотензивные препараты.

Настоящее ухудшение в течение 2-х дней, когда появились боли в поясничной области, слабость, повышение температуры тела до 37,6 °С. Самостоятельно не лечился, вызвал бригаду СМП. Доставлен в приемное отделение МАУ ГКБ № 40.

При осмотре состояние средней степени тяжести. Кожа физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела = 37,3°С. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание жесткое, хрипов не выслушивается. ЧД – 24 в минуту, SpO₂ - 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 78 уд/мин, АД = 150/90 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул 1 раз в день, оформленный, без патологических примесей.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 69 г/л, эритроциты — $2,25 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $18,2 \cdot 10^9$ /л., нейтрофилы — 8%, эозинофилы — 6%, моноциты — 7%, лимфоциты — 8%, тромбоциты — $258 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 74 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок – 59,9 г/л, альбумин – 29,4 г/л, общий билирубин – 7,9 мкмоль/л, креатинин – 1046,5 мкмоль/л, мочевины – 25,7 ммоль/л, АЛТ – 12,1 Ед/л, АСТ – 12,6 Ед/л, калий – 5,35 ммоль/л, натрий – 140,3 ммоль/л, хлориды – 111,7 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование почек: чашечно-лоханочная система без особенностей.

Пациенту был установлен диагноз: хронический неокклюзионный

пиелонефрит, обострение. ХПН 3 А ст по Рябову как исход хронического пиелонефрита.

Больной был госпитализирован в ОРИТ, где находился в течение 3-х дней. После стабилизации состояния переведен в отделение ОХДиД. С момента госпитализации начата терапия: омепразол по 20 мг 2 раза в день, в/в капельно физиологический раствор 250 мл + цефтриаксон по 1 гр, проводился гемодиализ.

На 4 сутки после перевода в отделение ОХДиД (на 7 сутки пребывания в стационаре) у пациента появился жидкий стул до 10 раз за сутки, без патологических примесей, повышение температуры тела до фебрильных цифр. При осмотре состояние пациента средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела = 38,3°C. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧД – 18 в минуту, SpO₂ - 98%. ЧСС – 80 уд/мин, АД - 130/90 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 67,3 г/л, эритроциты — $2,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $24,2 \cdot 10^9$ /л., нейтрофилы — 16%, эозинофилы — 3%, моноциты — 7%, лимфоциты — 8%, тромбоциты — $276 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 67 мм/ч. Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен.

Проводилось лечение: метронидазол по 500 мг 3 раза в день и ванкомицин по 125 мг 4 раза в день 7 дней.

На 7-й день лечения температура нормализовалась, стул – 1 раз в день, оформленный, без примесей.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 92 г/л, эритроциты — $2,94 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $7,8 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы — 3%, эозинофилы — 1,2%, моноциты — 6%, лимфоциты — 7%, тромбоциты — $272 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 22 мм/ч. Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – не обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium*

difficile – не обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен.

Пациент выписан из отделения на 16-е сутки стационарного лечения в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, у пациента с ХПН 3 А стадии по Рябову, находившегося на хроническом гемодиализе, прошедшего через этап интенсивного лечения в ОРИТ, получавшего цефтриаксон, течение основного заболевания осложнилось развитием антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Проведение комбинированного лечения ванкомицином и метронидазолом в вышеуказанных дозах на 7 сутки привело к выздоровлению пациента от СД-инфекции. Присоединение СД-инфекции сопровождалось удлинением срока пребывания пациента в круглосуточном стационаре до 16 суток при среднем койко-дне для отделения данного профиля 12,4.

3.2. Факторы риска, способствующие развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара

За период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2015 года в отделениях терапевтического профиля в стационаре МАУ ГKB № 40 было пролечено 14.061 пациентов, в том числе 7 166 человек в 2014 г и 6 895 в 2015 г. У 110 пациентов на фоне антибактериальной терапии развилась антибиотико-ассоциированная диарея, из них у 60 пациентов (54,5%) выявлена *Clostridium difficile* как ее причина. Таким образом, удельный вес больных с *Clostridium difficile* инфекцией в структуре пациентов терапевтического профиля МАУ ГKB № 40 за анализируемый период составил 0,42%.

Для выявления предикторов риска CD-инфекции у пациентов терапевтического стационара также была использована методология определения отношения шансов. Факторы риска CD-инфекции мы поделили на 3 группы:

1. Особенности преморбидного фона: возраст, пол, сопутствующая патология.
2. Показатели, отражающие тяжесть и особенности течения основного заболевания: длительность стационарного лечения и профиль отделений, где находились пациенты, нозологическая форма.
3. Особенности медикаментозной терапии: применение ингибиторов протонной помпы, длительность и класс используемых антибактериальных препаратов.

3.2.1. Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля, связанные с преморбидным фоном

При анализе характеристик преморбидного фона у данной когорты пациентов было установлено три статистически значимых фактора риска CD-ассоциированной диареи (таблица 15).

Таблица 15 - Факторы риска развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля, связанные с преморбидным фоном пациентов (n = 110)

Факторы	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	P
Пол:			0,81	
Мужской пол, n (%)	20 (33,3%)	19 (38,0%)	(0,37 – 1,78)	0,757
Женский пол, n (%)	40 (66,7%)	31 (62,0%)	1,23 (0,56 – 2,68)	0,757
Возраст старше 65 лет, n (%)	13 (21,7%)	3 (6,0%)	4,33 (1,15 – 16,20)	0,028
Индекс Charlson > 2 баллов, n (%)	26 (43,3%)	10 (20,0%)	3,05 (1,29 – 7,23)	0,016
Сахарный диабет, n (%)	4 (6,7%)	2 (4,0%)	1,71 (0,30 – 9,77)	0,686
Болезни сердечно-сосудистой системы, n (%)	34 (56,7%)	19 (38,0%)	2,13 (0,99 – 4,59)	0,078
Анемия, n (%)	34 (56,7%)	18 (36,0%)	2,32 (1,07 – 5,02)	0,048
ВИЧ инфекция, n (%)	5 (8,3%)	3 (6,0%)	1,42 (0,32 – 6,27)	0,725
Беременность, n (%)	6 (10,0%)	2 (4,0%)	2,66 (0,51 – 13,84)	0,287

Во-первых, возраст пациентов старше 65 лет. У больных данной возрастной категории, получающих антибиотики, было зафиксировано 13 случаев (21,7%) диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, и 3 случая (6,0%) диареи без

ассоциации с *Clostridium difficile*, ОШ=4,33 (95% ДИ 1,15-16,20), $p=0,028$. Во-вторых, индекс коморбидности Charlson более 2 баллов. Среди пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile* 26 пациентов (43,3%) имели индекс Charlson более 2 баллов, а в группе больных с отрицательным результатом на *Clostridium difficile* – 10 пациентов (20,0%), ОШ=3,05 (95% ДИ 1,29-7,23), $p=0,016$.

В-третьих, наличие анемии увеличивало вероятность развития CD-ассоциированной болезни. В группе пациентов с CD-инфекцией 34 человека (56,7%) исходно имели пониженный уровень гемоглобина, а в группе пациентов с диареей без *Clostridium difficile* – 18 человек (36,0%), ОШ=2,32 (95% ДИ 1,07-5,02), $p=0,048$.

Мы также использовали ROC-анализ для выявления ассоциативной связи между пограничным уровнем гемоглобина и риском развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля. Значение «оптимального порога отсечения» уровня гемоглобина для риска развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля составило 95 г/л. AUC (Area under the ROC curve – площадь под ROC-кривой) = 0,67 (95% ДИ 0,78 – 0,76), $p<0,001$ (Рисунок 6).

Для определения вероятности развития CD-инфекции при пограничном уровне гемоглобина у пациентов терапевтического профиля были оценены прогностические величины (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия для положительного результата на *Clostridium difficile*, отношение правдоподобия для отрицательного результата на *Clostridium difficile*).

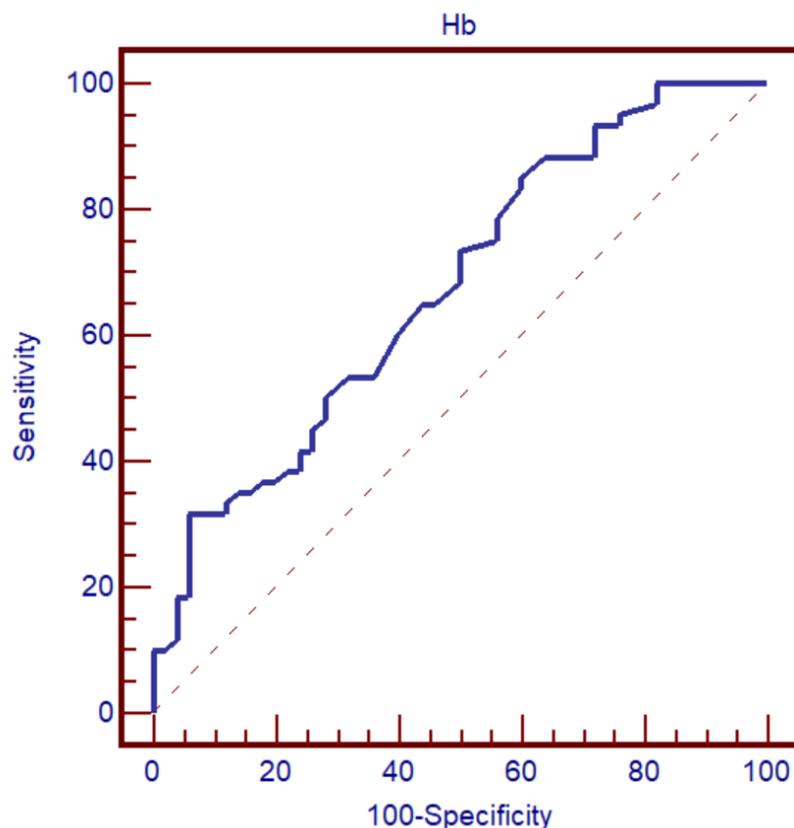


Рисунок 6 - ROC-кривая уровня гемоглобина крови как предиктора развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля

Примечание: AUC (Area under the ROC curve – площадь под ROC-кривой) = 0,67 (95% ДИ 0,58-0,75), $p < 0,001$, «оптимальный порог отсечения» – уровень Hb=95 г/л, чувствительность (sensitivity) = 31,7% (95% ДИ 20,3-45,0), специфичность (specificity) = 94,0% (95% ДИ 83,4-98,7), +LR (Positive likelihood ratio) – отношение правдоподобия для положительного результата на *Clostridium difficile* = 5,28, -LR (Negative likelihood ratio) – отношение правдоподобия для отрицательного результата на *Clostridium difficile* = 0,73.

Для уровня гемоглобина крови 95 г/л у пациентов терапевтического стационара чувствительность составила 31,7% (95% ДИ 20,3-45,0). Данный показатель означает, что у пациентов с уровнем гемоглобина крови менее 95 г/л при антибиотикоассоциированной диарее, вероятность положительного результата исследования копрофильтрата на *Clostridium difficile* составляет 31,7%. Специфичность для уровня гемоглобина 95 г/л составила 94,0% (95% ДИ 83,4-98,7). Данный показатель указывает на то, что при уровне гемоглобина более 95 г/л вероятность отрицательного результата исследования копрофильтрата на *Clostridium difficile* составляет 94,0%. +LR (Positive likelihood ratio) – отношение правдоподобия для положительного результата на *Clostridium difficile* составил 5,28. Positive likelihood ratio показывает, что у пациентов с уровнем гемоглобина менее 95 г/л вероятность CD-инфекции в 5,28 раза выше, чем у пациентов с уровнем гемоглобина более 95 г/л. -LR (Negative likelihood ratio) – отношение правдоподобия для отрицательного результата на *Clostridium difficile* составил 0,73, что означает более тесную связь между большим уровнем гемоглобина и вероятностью того, что результат исследования на *Clostridium difficile* будет отрицательным.

Такие характеристики преморбидного фона как пол и наличие сопутствующих заболеваний в виде сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, болезней сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения), а также беременность не оказывали негативного влияния на вероятность возникновения CD-инфекции, $p > 0,05$.

3.2.2. Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диарей у пациентов терапевтического профиля, связанные с особенностями течения основного заболевания и его тяжестью

На данном этапе исследования проведен анализ распределения числа случаев антибиотикоассоциированной диарей по отделениям терапевтического стационара (рисунок 7).

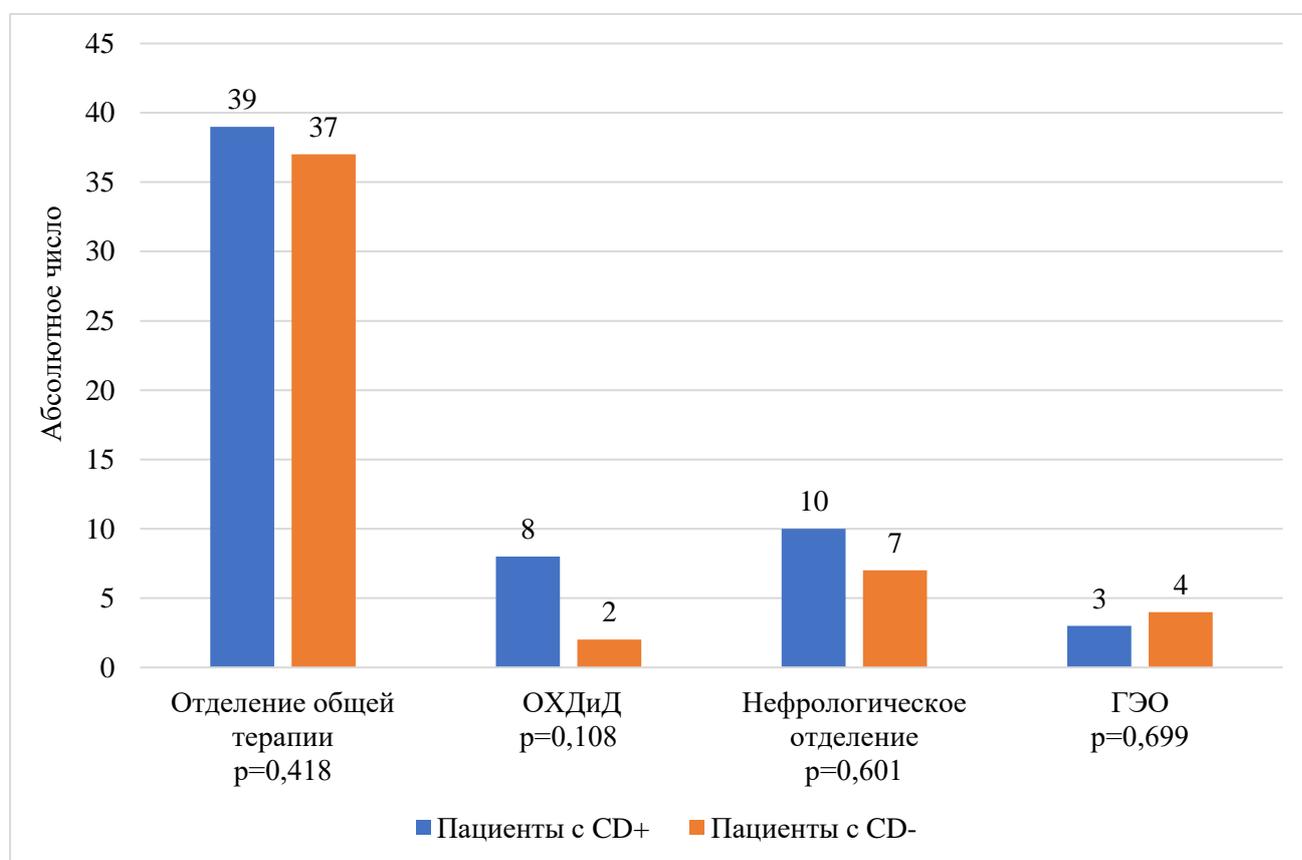


Рисунок 7 - Распределение числа случаев антибиотикоассоциированной диарей по отделениям терапевтического стационара

Среди пациентов, находившихся в отделении общей терапии, было выявлено 39 случаев (65,0%) с CD-ассоциированной диарей и 37 случаев (74,0%)

диареи, без ассоциации с *Clostridium difficile*, в отделении хронического диализа – 8 (13,33%) и 2 (4,0%) случаев, в нефрологическом отделении – 10 (16,7%) и 7 (14,0%) случаев, в гастроэнтерологическом отделении – 3 (5,0%) и 4 (8,0%) случаев соответственно. Из числа анализируемых пациентов 10 человека (16,7%) с CD-инфекцией и 1 больной (2,0%) с отрицательным результатом на CD прошли интенсивный этап лечения в ОРИТ.

Наибольшее число случаев антибиотикоассоциированной диареи зафиксировано в отделении общей терапии (76 из 110 случаев). Это можно объяснить тем, что ведущей нозологией у пациентов данного отделения были болезни органов дыхания (обострение хронической обструктивной болезни легких, внутрибольничная и внебольничная пневмония), что предполагало назначение антибактериальной терапии. В зависимости от клинической ситуации пациенты получали один или комбинацию антибиотиков с наиболее частым использованием цефтриаксона, цефотаксима, кларитромицина, амоксициллина, азитромицина, аугментина, левофлоксацина.

Среди пациентов ревматологического и двух эндокринологических отделений случаев антибиотикоассоциированной диареи зафиксировано не было. Данный факт обусловлен тем, что этим группам больных назначения антибиотиков не требовалось.

Согласно полученным данным, наибольшая опасность развития CD-инфекции была связана с госпитализацией пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ=9,80 (95% ДИ 1,20-79,47), $p=0,011$ (таблица 16). Это можно объяснить тем, что данная группа пациентов подвергается одновременно нескольким факторам риска развития CD-инфекции: частое применение антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, искусственного питания, частые инвазивные процедуры и прочее.

Не установлено статистически значимого различия риска возникновения клостридиальной инфекции, в зависимости от профиля терапевтического отделения (отделение общей терапии, отделение хронического диализа и детоксикации, нефрологическое отделение, гастроэнтерологическое,

эндокринологическое и ревматологическое отделение), $p > 0,05$.

Таблица 16 - Профиль отделения как фактор риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пациентов терапевтического стационара (n=110)

Профиль отделения	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	P
Отделение общей терапии, n (%)	39 (65,0%)	37 (74,0%)	0,65 (0,28 – 1,48)	0,418
Отделение хронического диализа, n (%)	8 (13,3%)	2 (4,0%)	3,69 (0,74 – 18,25)	0,108
Нефрологическое отделение, n (%)	10 (16,7%)	7 (14,0%)	1,22 (0,43 – 3,50)	0,601
Гастроэнтерологическое отделение, n (%)	3 (5,0%)	4 (8,0%)	0,60 (0,12 – 2,84)	0,699
ОРИТ, n (%)	10 (16,7%)	1 (2,0%)	9,80 (1,20 - 79,47)	0,011

Далее было изучено влияние длительности пребывания пациентов в терапевтическом стационаре на возможность развития CD-ассоциированной болезни (таблица 17). Установлено, что госпитализация пациентов более 5 суток, вне зависимости от профиля терапевтического отделения, служила негативным фактором для развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Из числа изученных пациентов терапевтического профиля у 51 человека (46,4%) развитию диареи предшествовало пребывание в круглосуточном стационаре более 5 суток, при этом положительный результат на CD отмечен у 36 человек (60,0%), в то время как отрицательный результат – у 15 человек (30,0%), ОШ=3,50 (95% ДИ 1,57-7,75), $p=0,003$.

Таблица 17 - Влияние длительности стационарного лечения пациентов на риск развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля

(n=110)

Длительность госпитализации	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	P
Госпитализация в ОРИТ >1 суток, n (%)	10 (16,7%)	1 (2,0%)	9,80 (1,20 - 79,47)	0,011
Общая длительность госпитализации до развития диареи >5 суток, n (%)	36 (60,0%)	15 (30,0%)	3,50 (1,57 – 7,75)	0,003

Риск развития CD-ассоциированной диареи возрастал при госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии. Так, пребывание в ОРИТ более 1 суток сопровождалось значимой угрозой для развития CD-инфекции, ОШ=9,80 (95% ДИ 1,20-79,47), p=0,011.

На рисунке 8 представлено распределение числа случаев антибиотикоассоциированной диареи (с *Clostridium difficile* и без *Clostridium difficile*) среди пациентов терапевтического стационара в зависимости от основного заболевания.

В группе пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких 10 человек (16,7%) имели положительный результат на *Clostridium difficile* при развитии ААД и 10 человек (20,0%) человек имели отрицательный результат на *Clostridium difficile*, в группе пациентов с внебольничной и внутрибольничной пневмонией – 25 человек (41,7%) и 18 человек (36,0%), с острым пиелонефритом – 16 (26,7%) и 12 (24,0%), с гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* – 4 (6,7%) и 3 (6,0%), с сепсисом – 2 (3,3%) и 4 (8,0%), с дивертикулитом – 3 (5,0%) и 3 (6,0%) человек соответственно.

Необходимо отметить, что антибактериальная терапия пациентам с

обострением хронической обструктивной болезни легких назначалась при усилении одышки, увеличении объема мокроты и усилении гнойного характера мокроты в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ [16].

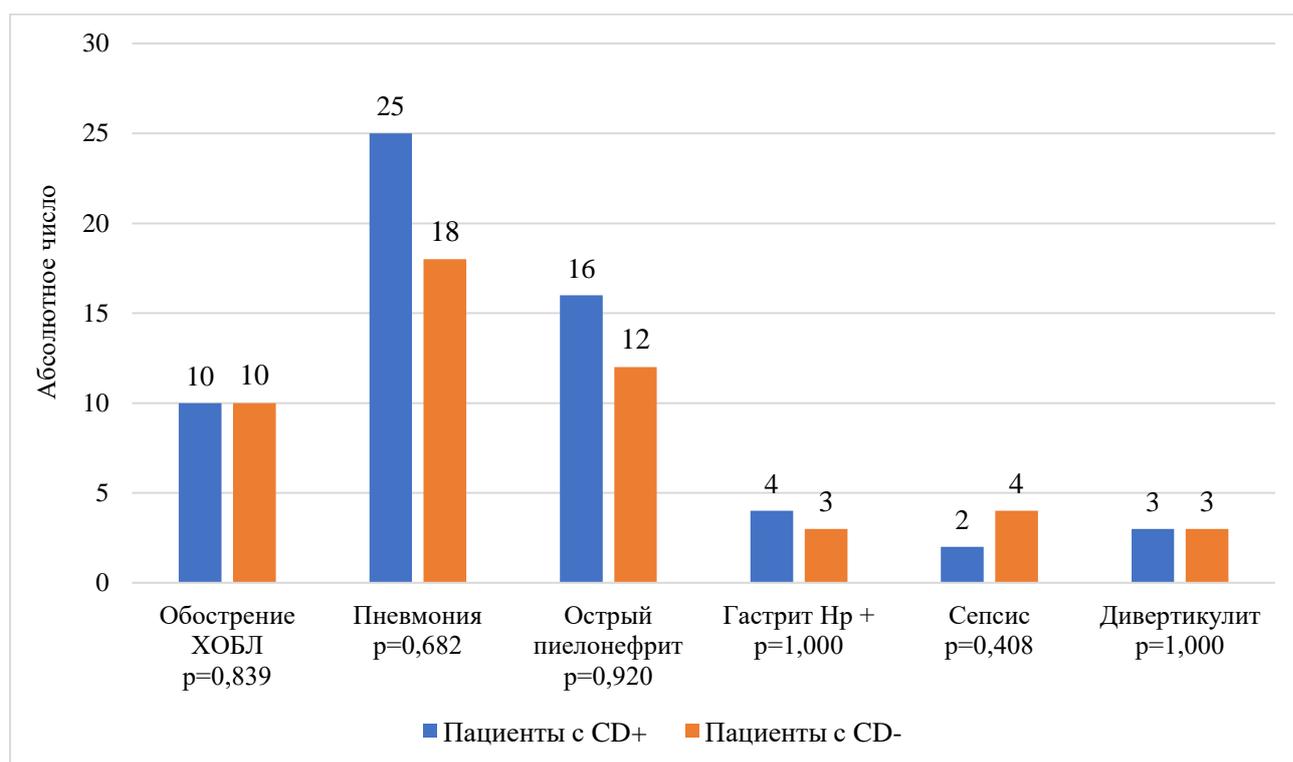


Рисунок 8 - Распределение числа случаев антибиотикоассоциированной диареи в зависимости от основного заболевания у пациентов терапевтического профиля

При анализе факторов, отражающих тяжесть и течение основного заболевания у пациентов терапевтического профиля, установлено, что проведение заместительной почечной терапии в виде хронического гемодиализа увеличивало риск развития CD-инфекции, ОШ=8,64 (95% ДИ 1,05-70,82), $p=0,020$ (таблица 18).

Таблица 18 - Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, связанные с особенностями основного заболевания у пациентов терапевтического профиля
(n=110)

Факторы	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	P
Обострение ХОБЛ, n (%)	10 (16,7%)	10 (20,0%)	0,80 (0,30 – 2,11)	0,839
Пневмония (внебольничная и внутрибольничная), n (%)	25 (41,7%)	18 (36,0%)	1,27 (0,59-2,75)	0,682
Острый пиелонефрит, n (%)	16 (26,7%)	12 (24,0%)	1,15 (0,48 – 2,73)	0,920
Гастрит, ассоциированный с НР-инфекций, n (%)	4 (6,7%)	3 (6,0%)	1,12 (0,24 – 5,25)	1,000
Сепсис, n (%)	2 (3,3%)	4 (8,0%)	0,40 (0,07 – 2,26)	0,408
Дивертикулит, n (%)	3 (5,0%)	3 (6,0%)	0,82 (0,15 – 4,27)	1,000
Проведение хронического диализа у пациентов с ХПН, n (%)	9 (15,0%)	1 (2,0%)	8,64 (1,05 – 70,81)	0,020

Не установлено статистически значимого различия риска CD-инфекции в зависимости от нозологической формы (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, гастрит, ассоциированный с Нр – инфекцией, сепсис, дивертикулит) ($P > 0,05$).

3.2.3. Факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диарей у пациентов терапевтического профиля, связанные с особенностями терапии

На следующем этапе было проанализировано влияние особенностей проводимой терапии у пациентов терапевтического профиля на риск возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной диарей (таблица 19).

Таблица 19 - Факторы риска развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля, связанные с особенностями лечения (n=110)

Факторы	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	P
ИВЛ, n (%)	4 (6,7%)	1 (2,0%)	3,50 (0,37 – 32,37)	0,374
Уретральный катетер, n (%)	6 (10,0%)	1 (2,0%)	5,44 (0,63 – 46,83)	0,124
Искусственное энтеральное питание, n (%)	4 (6,7%)	1 (2,0%)	3,50 (0,37 – 32,37)	0,374
Применение ИПП, n (%)	21 (35,0%)	8 (16,0%)	2,82 (1,12 – 7,11)	0,042

Согласно представленным данным, применение ингибиторов протонной помпы, вне зависимости от длительности, занимает важное место среди факторов, провоцирующих развития CD-ассоциированной диарей. Среди пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы у 21 больного (35,0%) была верифицирована *Clostridium difficile* как причина ААД и у 8 больных (16,0%) при развитии диарей данная инфекция не была выявлена, ОШ=2,82 (95% ДИ 1,12-7,11), p=0,042. Установка уретрального катетера, проведение искусственной

вентиляции легких, энтеральное питание существенно не повлияли на риск развития СД-инфекции как причины диарейного синдрома ($p>0,05$). Возможно, это обусловлено малым числом наблюдений.

Нами проведен анализ особенностей антибактериальной терапии, проводимой пациентам терапевтического профиля в многопрофильном стационаре (таблица 20).

Таблица 20 - Особенности антибактериальной терапии у пациентов терапевтического профиля как фактор риска СД-инфекции (n=110)

Факторы	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	P
АБТ >10 суток, n (%)	43 (71,6%)	3 (6,0%)	39,62 (10,85 – 144,71)	<0,001
Проведение более одного курса АБТ, n (%)	25 (41,7%)	10 (20,0%)	2,85 (1,20 – 6,76)	0,026
Терапия цефалоспоридами 1-го поколения, n (%)	4 (6,7%)	2 (4,0%)	1,71 (0,30 – 9,77)	0,686
Терапия цефалоспоридами 2-го поколения, n (%)	1 (1,7%)	1 (2,0%)	0,83 (0,05 – 13,62)	1,000
Терапия цефалоспоридами 3-го поколения, n (%)	50 (83,3%)	32 (64,0%)	2,81 (1,15 – 6,85)	0,035
Терапия макролидами, n (%)	11 (18,3%)	6 (12,0%)	1,64 (0,56 – 4,82)	0,515
Терапия фторхинолонами, n (%)	10 (16,7%)	8 (16,0%)	1,05 (0,38 – 2,90)	0,869
Терапия пенициллинами, n (%)	1 (1,7%)	3 (6,0%)	0,26 (0,02 – 2,63)	0,328
Терапия ингибитор-защищенными пенициллинами, n (%)	3 (5,0%)	1 (2,0%)	2,57 (0,25 – 25,59)	0,624
Терапия аминогликозидами, n (%)	4 (6,7%)	5 (10,0%)	0,64 (0,16 – 2,53)	0,729
Терапия линкозамидами, n (%)	4 (6,7%)	0	–	0,124
Терапия тетрациклинами, n (%)	0	2 (4,0%)	–	0,204

Частота возникновения диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, значительно возрастала при проведении более чем одного курса антибактериальной терапии. Среди пациентов с положительным результатом на CD 25 больных (41,7%) получали более одного курса АБТ, а среди пациентов с отрицательным результатом на CD — 10 больных (20,0%), ОШ=2,85 (95% ДИ 1,20-6,76), $p=0,026$. Аналогичная закономерность отмечена и при увеличении длительности антибактериальной терапии. Так, в группе пациентов с *Clostridium difficile* 43 человека (71,6%) получали антибиотики более 10 суток, а в группе пациентов без *Clostridium difficile* — 3 человека (6,0%), ОШ=39,62 (95% ДИ 10,85-144,71), $p<0,001$.

При рассмотрении классов примененных антибиотиков у пациентов терапевтического стационара отмечено, что максимальное число случаев антибиотикоассоциированной диареи зафиксировано при использовании цефалоспоринов 3 поколения - 82 больных (75,5%) из 110 пациентов обеих групп. При этом в 50 случаях (83,3%) при ААД была верифицирована *Clostridium difficile*, и в 32 случаях (64,0%) диарея не была ассоциирована с *Clostridium difficile*, ОШ=2,81 (95% ДИ 1,15-6,85), $p=0,035$.

У пациентов терапевтического профиля среди цефалоспоринов 3-ей генерации применялись цефтриаксон и цефотаксим (рисунок 9).

Цефтриаксон занимал лидирующее место среди цефалоспоринов 3 поколения как фактор риска диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Среди пациентов с положительным результатом на *Clostridium difficile* ($n=60$) 47 пациентов (78,4%) получали цефтриаксон, а среди пациентов с отрицательным результатом на *Clostridium difficile* ($n = 59$) - 26 пациентов (52,0%), ОШ=3,34 (95% ДИ 1,46-7,64), $p=0,007$. Применение цефотаксима не оказывало негативного влияния на вероятность развития CD-инфекции. Среди больных, получающих данный антибиотик, 3 пациента (5,0%) имели CD-инфекцию и 6 пациентов (12,0%) ее не имели, ОШ=0,38 (95% ДИ 0,09-1,63), $p=0,295$.

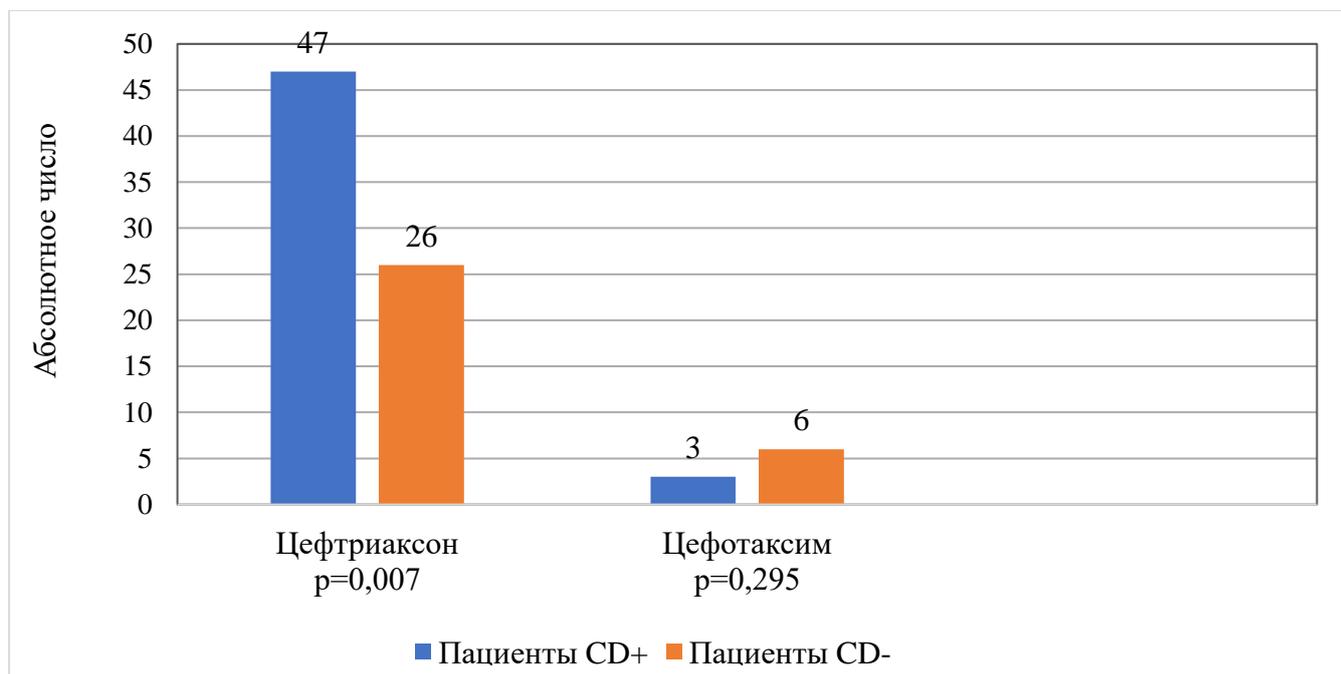


Рисунок 9 - Число случаев антибиотикоассоциированной диареи среди пациентов терапевтического профиля, получающих цефалоспорины 3 поколения

Статистически значимых различий в отношении других классов антибиотиков нами не получено, $p > 0,05$. Вероятно, отсутствие статистически достоверных различий при применении антибактериальных препаратов других групп связано с недостаточным числом наблюдений.

3.2.4 Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пациентов терапевтического профиля

С целью выявления независимых факторов риска диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтического профиля нами проведен многофакторный логистический регрессионный анализ по методу пошагового отбора переменных на основе критерия Р (Stepwise) (таблица 21).

Таблица 21 - Независимые факторы риска развития CD-инфекции, полученные в многофакторном анализе

Фактор	Многофакторный анализ	
	ОШ (95%ДИ)	Р
Применение цефалоспоринов 3 поколения	6,55 (1,18-36,40)	0,032
Длительность АБТ	1,89 (1,50-2,38)	<0,001

При проведении многофакторного анализа в уравнение логистической регрессии внесены все значимые факторы риска развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля, полученные нами, а именно: применение цефалоспоринов 3-го поколения и ингибиторов протонной помпы, потребность в применении более одного курса АБТ и длительность применения антибиотиков, наличие анемии, индекс коморбидности Charlson > 2 баллов и возраст > 65 лет, проведение хронического диализа и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. Логистический регрессионный анализ показал лишь наличие взаимосвязи между риском развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* и применением цефалоспоринов 3-го поколения, а также длительностью АБТ.

Применение ИПП, использование более 1 курса АБТ, возраст старше 65 лет,

наличие коморбидных заболеваний и анемии, проведение хронического диализа у пациентов с ХПН, а также госпитализация в ОРИТ не являлись независимыми факторами риска СД-инфекции.

Клиническая ситуация 2.

В качестве примера приводим выписку из медицинской карты стационарной больной Л., 35 лет, находившейся на лечении в отделении общей терапии в МАУ «Городской клинической больницы № 40» г. Екатеринбурга. Пациентка поступила в неотложном порядке 16.03.2015 г. с жалобами на кашель с отхождением небольшого количества мокроты зеленого цвета, слабость, потливость, повышение температуры тела до 38,5 °С.

Из анамнеза: в предшествующие 4 месяца прием антибактериальных препаратов отрицает. На стационарном лечении ранее не находилась. Сопутствующих заболеваний нет.

13.03.2015г. эпизод переохлаждения. С 14.03.2015 появился сухой кашель, повышение температуры тела до 37,4 °С. Самостоятельно принимала порошки «Coldrex» и таблетки «Эриспал». На фоне приема препаратов сохранялся сухой кашель и повышение температуры тела до 38 °С. 16.03.2015 появилась выраженная слабость, потливость, кашель с отхождением небольшого количества мокроты зеленого цвета, повышение температуры тела до 38,5°С. Пациентка вызвала СМП, доставлена в приемный покой МАУ ГКБ № 40.

При осмотре состояние средней степени тяжести. Кожа физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела = 38,5°С. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах слева, влажные хрипы в нижних отделах слева. ЧД – 25 в минуту, SpO₂ - 91%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 92 уд/мин, АД = 110/70 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул 1 раз в день, оформленный, без патологических примесей.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 125 г/л, эритроциты — $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $14,7 \cdot 10^9$ /л., нейтрофилы — 11%, эозинофилы — 1%, моноциты — 4%, лимфоциты — 11%, тромбоциты — $248 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 21 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок – 73,7 г/л, общий билирубин – 9,5 мкмоль/л, АЛТ – 23,7 Ед/л, АСТ – 11,5 Ед/л, креатинин – 73,4 мкмоль/л, мочевины – 2,5 ммоль/л,

По рентгенографии легких: корни легких структурны, диафрагма расположена обычно, в нижнем отделе левого легкого определяется инфильтрация.

Общий анализ мокроты: консистенция — полувязкая, характер — гнойная. Микроскопия: лейкоциты — сплошь в поле зрения, эритроциты — нет, эпителий плоский — умеренное количество, эпителий цилиндрический — немного, спирали Куршмана и кристаллы Шарко-Лейдена не обнаружены, эозинофилы — нет, атипичные клетки не найдены, кислото-устойчивые бактерии — не обнаружены.

По ЭКГ: синусовый ритм 70 ударов в минуту.

Пациентке был установлен диагноз: Внебольничная нижнедолевая пневмония слева. ДН 0 ст.

Больная была госпитализирована в отделении общей терапии. Начато лечение: в/в капельно физиологический раствор 250 мл + цефтриаксон по 2 гр., азитромицин по 500 мг 1 раз в сутки, ацетилцистеин 200 мг 3 раза в день.

На фоне проводимой терапии (на 4 сутки) отмечалась положительная динамика, в виде нормализации температуры тела, редкого кашля с отхождением небольшого количества желтой мокроты.

На 7-е сутки антибактериальной терапии у пациентки появился жидкий стул до 14 раз за сутки, без патологических примесей, повышение температуры тела до 37,3 °С, болей в животе не было. При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела - 37,3°С. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не

выслушивается. ЧД – 16 в минуту, SpO₂ - 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 76 уд/мин, АД - 110/70 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 121 г/л, эритроциты — $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $11,6 \cdot 10^9$ /л., палочкоядерные нейтрофилы — 6 %, сегментоядерные нейтрофилы — 72%, эозинофилы — 1% моноциты — 8%, лимфоциты — 19%, тромбоциты — $285 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 10 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок – 70,2 г/л, общий билирубин – 15,8 мкмоль/л, креатинин – 72,7 мкмоль/л, мочевины – 2,6 ммоль/л, АЛТ – 22,8 Ед/л, АСТ – 19,5 Ед/л.

Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. Копрологическое исследование: неоформленный, жидкой консистенции, коричневого цвета, нейтральный жир небольшое количество, слизь ++, лейкоциты — 15 в поле зрения.

Азитромицин был отменен. Терапия цефтриаксоном в дозе 2 грамма в сутки была продолжена сроком на 3 дня, с последующей отменой. Дополнительно проводилось лечение: метронидазол по 500 мг 3 раза в день 7 дней. На 7 день лечения температура нормализовалась, стул – 1 раз в день, оформленный, без примесей.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 125 г/л, эритроциты — $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,0 \cdot 10^9$ /л., нейтрофилы — 2%, эозинофилы — 1%, моноциты — 8%, лимфоциты — 6%, тромбоциты — $252 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 2 мм/ч.

Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – не обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – не обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен.

Рентгенография легких на 10 день госпитализации: инфильтративных теней не выявлено. Пациент был выписан из отделения на 14 сутки стационарного

лечения без жалоб и в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, у пациентки с внебольничной пневмонией на 7-е сутки комбинированной антибактериальной терапии (цефтриаксон + азитромицин) развилась антибиотикоассоциированная диарея. Заболевание протекало с развитием диарейного синдрома, гипертермией и характеризовалось течением средней степени тяжести. При исследовании копрофильтрата были выявлены токсины А и В *Clostridium difficile*. Проведенное лечение CD-инфекции метронидазолом в вышеуказанных дозах на 7-е сутки привело к элиминации *Clostridium difficile* и выздоровлению пациентки.

Резюме

Изучение факторов риска антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в многопрофильном стационаре в целом и терапевтической клинике в частности показало, что значимую роль в возникновении данного осложнения играют длительность госпитализации более 5 суток и пребывание пациента в ОРИТ, вне зависимости от его продолжительности.

Пожилой возраст, наличие нескольких коморбидных заболеваний, проведение заместительной почечной терапии в виде хронического гемодиализа способствуют развитию CD-инфекции у пациентов всех отделений.

Аналогичная тенденция прослеживается у больных с анемией, причем уровень гемоглобина 95 г/л является пограничным для риска развития CD-ассоциированной болезни у пациентов любого профиля.

При анализе вклада в развитие CD-инфекции особенностей медикаментозной терапии установлено, что использование ингибиторов протонной помпы увеличивает число случаев диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*.

Проведенное исследование показало, что вероятность развития CD-инфекции нарастает при проведении более чем одного курса антибактериальной терапии и по мере увеличения длительности АБТ.

Среди всех используемых в многопрофильной клинике и терапевтическом стационаре антибиотиков цефалоспорины 3-его поколения и прежде всего - цефтриаксон занимают лидирующее место как фактор, провоцирующий развитие CD-ассоциированной диареи.

Установлено, что у пациентов терапевтической клиники риск развития CD-ассоциированной диареи не зависит от нозологической формы патологии и профиля соматического отделения.

В тоже время, категорию повышенного риска развития CD-инфекции представляют больные хирургического профиля, особенно те, которым было проведено оперативное лечение.

Проведение многофакторного логистического регрессионного анализа позволило уточнить независимые факторы риска развития CD-инфекции у пациентов многопрофильного стационара, в которые вошли применение цефалоспоринов 3-го поколения, длительность курса антибактериальной терапии более 5 суток, госпитализация в хирургический стационар и наличие хронической почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

С позиций установленных фактов назначение цефалоспоринов 3-й генерации должно быть ограничено, а каждый день проведения антибиотикотерапии иметь весомую аргументацию, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью, при которой требуется проведение гемодиализа, и у пациентов хирургического профиля.

Глава 4.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ, ВЫЗВАННОЙ
*CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

На следующем этапе исследования был проведен анализ клинико-лабораторных особенностей течения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пациентов многопрофильного стационара. С этой целью ретроспективно проанализирована 131 история болезни пациентов разных отделений многопрофильного стационара МАУ ГКБ № 40 за 2014 год, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. Основную группу составили 71 пациент с положительным результатом на *Clostridium difficile* (21 мужчина и 50 женщин), медиана возраста пациентов 42,0 (28,0;60,7). Группу сравнения образовали 60 пациентов с отрицательным результатом исследования на *Clostridium difficile* (23 мужчины и 37 женщин), медиана возраста 37,5 (29,0;52,0). Сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Оценка клинических проявлений проводилась на основе анализа жалоб (частота и характер стула, наличие патологических примесей в кале и болей в животе), анамнестических данных, объективного статуса (температура, частота дыхательных движений и сердечных сокращений, уровень артериального давления).

Как отмечалось ранее, у всех изученных пациентов имел место диарейный синдром, клиническая характеристика которого выявила ряд отличий в группе пациентов CD⁺ в сравнении с группой CD⁻.

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), $p < 0,001$ (таблица 22).

Таблица 22 - Основные клинические проявления у больных с
антибиотикоассоциированной диареей

(n = 131)

Клинические проявления	Пациенты с CD + (n = 71)	Пациенты с CD – (n = 60)	P
Характеристика дефекации:			
Кратность дефекации в сутки, Me (Q1;Q3)	9,0 (8,0;10,0)	4,0 (3,0;5,0)	<0,001
Длительность диареи (сутки), Me (Q1;Q3)	6,0 (5,0;7,0)	3,0 (3,0;4,0)	<0,001
Количество пациентов с формой кала, соответствующая типу 6 по Бристольской шкале, n (%)	6 (8,5%)	12 (20,0%)	0,098
Количество пациентов с формой кала, соответствующая типу 7 по Бристольской шкале, n (%)	65 (91,5%)	48 (80,0%)	0,098
Наличие крови в кале, количество пациентов, n (%)	5 (7,0%)	2 (3,3%)	0,452
Наличие слизи в кале, количество пациентов, n (%)	37 (52,1%)	3 (5,0%)	<0,001
Температура тела, °С, Me (Q1;Q3)	38,0 (37,7;38,4)	36,8 (36,6;37,2)	<0,001
ЧД в 1 минуту, n	16,0 (16,0;18,0)	16,0 (16,0;18,0)	0,371
ЧСС в 1 минуту, n	80,0 (78,0;90,0)	80 (77,0;89,0)	0,362
АД систолическое, мм.рт.ст.	120,0 (110,0;130,0)	120 (110,0;130,0)	0,618
АД диастолическое, мм.рт.ст.	80,0 (70,0;80,0)	70,0 (70,0;80,0)	0,573
Наличие боли в животе, количество пациентов, n	4 (5,6%)	2 (3,3%)	0,687

Пациенты группы CD+ имели более длительную диарею, чем больные группы сравнения, медиана продолжительность диареи составила 6,0 (5,0;7,0) и

3,0 суток (3,0;4,0) соответственно, $p < 0,001$.

При оценке характера форм кала в соответствии с Бристольской шкалой (тип 6 – рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул и тип 7 – водянистый, без твердых частиц) достоверных различий между сравниваемыми группами не получено, $p=0,098$.

Среди больных с положительным результатом на *Clostridium difficile* у 37 (52,1%) из 71 пациента в кале имело место наличие слизи, а в группе больных с отрицательным результатом на *Clostridium difficile* – у 3 (5,0%) из 60 пациентов, $p < 0,001$. Наличие крови в кале имело место у 5 больных (7,0%) с CD-инфекцией и у 2 человек (3,33%) с диареей, не ассоциированной с *Clostridium difficile* ($p = 0,452$).

При оценке клинической картины заболевания у пациентов исследуемых групп выявлено статистически значимое различие в частоте и уровне повышения температуры тела. Температура тела $37,5$ °C и более наблюдалась у 56 пациентов (78,9%) в группе с CD-инфекцией, что было достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения – 10 человек (16,7%), $p < 0,001$. Среди них больных с фебрильной лихорадкой (38 °C и более) оказалось также больше в группе наблюдения – 41 человек (57,7%) против 4 человек (6,8%) в группе пациентов без CD-инфекции, $p < 0,001$.

Такие характеристики, как частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, наличие болей в животе не показали достоверных различий у пациентов обеих групп, $p > 0,05$.

При развитии диарейного синдрома всем пациентам было проведено копрологическое исследование. По результатам лабораторного исследования у пациентов обеих групп кал имел жидкую консистенцию, однако, у пациентов с CD-ассоциированной диареей в кале определялось большое количество слизи. При проведении микроскопического исследования копрофильтрата ни у одного из пациентов с антибиотикоассоциированной диареей, включенных в исследование, яйца гельминтов, патогенные простейшие и дрожжевые клетки обнаружены не были. Наряду с этим у больных обеих групп в поле зрения обнаруживалось

единичное содержание мышечных волокон, нейтрального жира, растительной клетчатки и крахмала.

Обращает внимание, что в 62 образцах кала (87,3%) из 71 проведенных исследований у пациентов с CD-ассоциированной диареей количество лейкоцитов в поле зрения определялось как «сплошь», а в 6 образцах (8,5%) из 71 – количество лейкоцитов не превышало 15 в поле зрения и в 3 образцах (4,2%) из 71 – лейкоциты в поле зрения определялись в единичном количестве. В то же время у пациентов с диареей, не ассоциированной с *Clostridium difficile*, лишь в 2-х образцах кала (3,3%) из 60 проведенных исследований лейкоциты в поле зрения обнаруживались в большом количестве («сплошь»), в 8 образцах (13,3%) из 60 – количество лейкоцитов не превышало 15 в поле зрения и в 50 образцах копрофильтрата (83,3%) из 60 – лейкоциты в поле зрения определялись в единичном количестве (Таблица 23).

Таблица 23 - Содержание лейкоцитов в копрофильтратах у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей

(n = 131)

Содержание лейкоцитов в образцах копрофильтрата	Пациенты с CD + (n = 71)	Пациенты с CD – (n = 60)	P
«Сплошь» в поле зрения, n (%)	62 (87,3%)	2 (3,3%)	<0,001
15 лейкоцитов в поле зрения, n (%)	6 (8,5%)	8 (13,3%)	0,406
Единичные лейкоциты в поле зрения, n (%)	3 (4,2%)	50 (83,3%)	<0,001

Из лабораторных данных заслуживают внимания показатели общего анализа периферической крови (Таблица 24).

Таблица 24 - Показатели периферической крови у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей

(n=131)

Показатели	Пациенты с CD + (n = 71)	Пациенты с CD – (n = 60)	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	14,1 (11,0;18,8)	6,3 (5,3;8,3)	<0,001
Лейкоциты > 10,0 $\times 10^9/\text{л}$, n (%)	41 (57,7%)	10 (16,7%)	<0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	2,2 (1,5;3,0)	1,8 (1,2;2,3)	0,013
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	7,0 (5,2;10,1)	3,5 (2,2;4,4)	<0,001
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	0 (0;0,1)	0,1 (0,02;0,2)	0,027
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	0,1 (0;0,3)	0 (0;0,2)	0,193
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1,1 (0,5;1,4)	0,7 (0,4;1,1)	0,022
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	4,1 (3,4;4,4)	4,2 (3,9;4,7)	0,018
Гемоглобин, г/л, Me (Q1;Q3)	115,0 (99,0;126,5)	123,0 (106,0;135,0)	0,030
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	250,0 (195,0;350,5)	266,0 (215,0;314,0)	0,879
СОЭ, мм/ч, Me (Q1;Q3)	25,0 (18,0;35,5)	15,0 (8,0;25,0)	0,003

В исследуемых группах выявлены достоверные отличия медианы содержания лейкоцитов в периферической крови. Так, медиана общего количества лейкоцитов в крови у пациентов с CD-ассоциированной диареей составила 14,1 (11,0;18,8), а в группе сравнения - 6,3 (5,3;8,3), $p < 0,001$. Количество больных с лейкоцитозом более $10,0 \times 10^9/\text{л}$ также преобладало в группе наблюдения – 41 (57,7%), по сравнению с группой больных без CD-инфекции – 10 (16,7%), $p < 0,001$.

У пациентов с CD-инфекцией лейкоцитоз характеризовался преимущественным увеличением содержания нейтрофилов. Медиана количества нейтрофилов в группе больных с CD-инфекцией в сопоставлении с группой сравнения составили 7,0 (5,2;10,1) и 3,5 (2,2;4,4) соответственно, $p < 0,001$. У больных группы наблюдения также выявлено статистически значимое увеличение

абсолютного количества лимфоцитов в сравнении с группой пациентов CD-. Так, медиана содержания лимфоцитов составила 2,2 (1,5;3,0) и 1,8 (1,2;2,3), соответственно, $p=0,013$. У пациентов с CD-инфекцией медиана содержания моноцитов была достоверно выше - 1,1 (0,5;1,4), чем в группе сравнения - 0,7 (0,4;1,1), $p=0,022$. Также обращает внимание тот факт, что у пациентов с CD-ассоциированной диареей отмечался низкий уровень эозинофилов. Медиана содержания эозинофилов у пациентов с CD-инфекцией составила 0 (0;0,1), а у больных с диареей без ассоциации с *Clostridium difficile* - 0,1 (0,02;0,2), $p = 0,027$. Содержание абсолютного числа базофилов в крови больных сравниваемых групп не показало достоверных различий, $p=0,193$.

Медиана уровня гемоглобина у пациентов с CD-ассоциированной болезнью составила 115,0 (99,0;126,5), что было достоверно ниже медианы уровня гемоглобина у пациентов без CD-инфекции - 123,0 (106,0;135,0), $p = 0,030$.

Аналогичная тенденция отмечается при анализе содержания эритроцитов в крови у пациентов сравниваемых групп. Так, медиана количества эритроцитов в крови у пациентов с *Clostridium difficile* составила 4,1 (3,4;4,4), а в группе сравнения - 4,2 (3,9;4,7), $p=0,018$.

Статистически значимо в группе пациентов с CD-инфекцией был выше показатель СОЭ: медианы СОЭ в сопоставлении с группой сравнения составили 25,0 (18,0;35,5) и 15,0 (8,0;25,0) соответственно, $p = 0,003$.

Среди пациентов с CD-ассоциированной болезнью 5 пациентам (7,0%) из 71 больного была проведена колонофиброскопия (КФС). У 3 пациентов слизистая кишки гиперемирована, сосудистый рисунок смазан. У 2 пациентов был выявлен псевдомембранозный колит. Эндоскопическая картина характеризовалась гиперемией слизистой кишки на всем протяжении, отсутствием видимого сосудистого рисунка, наличием множественных эрозий, покрытых гнойно-фибринозным налетом в виде бляшек.

За анализируемый период не диагностировано ни одного летального исхода от псевдомембранозного колита. Один пациент скончался на фоне антибиотикоассоциированной диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, но

причиной смерти являлось основное заболевание.

Клиническая ситуация 3

В качестве примера приводим выписку из медицинской карты стационарной больной К., 26 лет, находившейся на лечении в гастроэнтерологическом отделении МАУ «Городской клинической больницы № 40» г. Екатеринбурга. Пациентка поступила в плановом порядке 17.03.2014 г. с жалобами на тупые ноющие боли в эпигастрии, усиливающиеся после приема пищи, отрыжку воздухом, тошноту, периодически изжогу. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят пациентку на протяжении 2-х месяцев. За этот период больная к врачу не обращалась и самостоятельно 2-3 раза в неделю принимала «Маалокс» по 15 мл 1-2 раза в сутки. На фоне приема препарата сохранялись вышеописанные жалобы, что послужило поводом для обращения за медицинской помощью.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Кожа физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела - 36,4°C. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧД - 16 в минут. ЧСС - 68 уд/мин, АД - 115/70 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень и селезенка не увеличены. Стул 1 раз в 2 дня, оформленный, без патологических примесей.

В клиническом анализе крови: лейкоциты — $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$., нейтрофилы — $2,9 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилы — $0,28 \cdot 10^9/\text{л}$, моноциты — $0,45 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $209 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 108 г/л, СОЭ — 14 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок – 78 г/л, альфа-амилаза – 29 Ед/л, АЛТ – 16,2 Ед/л, АСТ – 17,5 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 30 Ед/л, железо – 6,2 мкмоль/л, общий билирубин – 7,6 мкмоль/л,

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек патологии не обнаружено.

При проведении ФГДС был выявлен гастрит антрального отдела желудка.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки антрального отдела желудка – признаки воспаления и активности 3 ст., атрофии 1 ст., полная метаплазия, *Helicobacter pylori* – обсеменение 3 ст.

С первого дня госпитализации начата терапия омепразолом по 20 мг 2 раза в день, дополнительно пациентка получала препараты железа (феррум лек® по 100 мг 2 раза в день). Боли в эпигастрии были купированы на третьи сутки госпитализации. При получении результатов гистологического исследования слизистой оболочки антрального отдела желудка (на 5-е сутки после проведения ФГДС) дополнительно назначены амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день и кларитромицин по 500 мг 2 раза в день.

На 5-е сутки антибактериальной терапии (10-е сутки госпитализации) у пациентки появился жидкий стул до 10 раз за сутки с примесью слизи, повышение температуры тела до 38,0°C.

При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела – 38,0°C. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧД – 16 в минуту. ЧСС – 93 уд/мин, АД - 110/70 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови: лейкоциты - $14,7 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $12,1 \cdot 10^9/\text{л}$, моноциты – $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилы - $0 \cdot 10^9/\text{л}$, базофилы – $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 145 г/л, тромбоциты - $333 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 32 мм/ч.

Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. Копрологическое исследование: неоформленный, жидкой консистенции, коричневого цвета, нейтральный жир в небольшом количестве, единичное содержание мышечных волокон и растительной клетчатки, слизь ++, лейкоциты — «сплошь» в поле зрения, яйца гельминтов, патогенные простейшие и

дрожжевые клетки не обнаружены.

По данным фиброколоноскопии (КФС): слизистая толстой кишки гиперемирована, слизистая прямой и сигмовидной кишки отечная, сосудистый рисунок отсутствует, множественные эрозии, покрытые гнойно-фибринозным налетом в виде бляшек. Заключение: псевдомембранозный колит.

По данным гистологического исследования воспаление 2-3 ст, криптыабсцессы, большое количество эозинофилов, фибриновые бляшки.

Амоксициллин и кларитромицин были отменены. Проводилось лечение: метронидазол по 500 мг 3 раза в день и ванкомицин по 125 мг 4 раза в день 10 дней.

На 6-е сутки лечения температура нормализовалась, стул – 1 раз в 2 дня, оформленный, без примесей.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 132 г/л, эритроциты — $4,6 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты — $5,8 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы — $3,4 \cdot 10^9/л$, эозинофилы — $0,1 \cdot 10^9/л$, моноциты — $0,5 \cdot 10^9/л$, лимфоциты — $1,8 \cdot 10^9/л$, тромбоциты — $303 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 7 мм/ч. Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – не обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – не обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен.

На 9-е сутки антибактериального лечения (19-е сутки стационарного лечения) пациентки выполнена ректороманоскопия – слизистая прямой и сигмовидной кишки розовая с участками неравномерной гиперемии, язв и эрозий нет.

Пациентка выписана из отделения на 20-е сутки стационарного лечения в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, у пациентки с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* на 5-е сутки антибактериальной терапии (амоксициллин + кларитромицин) развился псевдомембранозный колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, что было диагностировано с помощью лабораторно-инструментальных исследований. Заболевание характеризовалось развитием

диарейного синдрома, фебрильной лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом. По данным КФС обнаружены множественные эрозии, покрытые гнойно-фибринозным налетом в виде бляшек. Проведение комбинированного лечения ванкомицином и метронидазолом в вышеуказанных дозах на 6-е сутки привело к элиминации *Clostridium difficile*. Ректороманоскопия на 9-е сутки лечения подтвердила выздоровление пациентки от псевдомембранозного колита. Присоединение СД-инфекции сопровождалось удлинением срока пребывания пациентки в круглосуточном стационаре до 20 суток при среднем койко-дне для отделения данного профиля 12,1 и данной нозологии 10,7.

Резюме

Клинические проявления антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в сравнении с пациентами, у которых данный возбудитель не выявлен, характеризуются более частой кратностью дефекации и продолжительностью диареи, общевоспалительным синдромом в виде лихорадки, нейтрофильного лейкоцитоза в периферической крови и повышения СОЭ. В копрофильtrate у пациентов с СД-инфекцией преобладает наличие слизи и лейкоцитов в большом количестве.

Глава 5

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ
МЕТРОНИДАЗОЛОМ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
МЕТРОНИДАЗОЛОМ И ВАНКОМИЦИНОМ
АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ, ВЫЗВАННОЙ
CLOSTRIDIUM DIFFICILE, У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ**

Для проведения сравнительного анализа эффективности двух схем лечения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, были сформированы две группы больных, сопоставимые по полу, возрасту, индексу коморбидности Charlson, тяжести течения заболевания. У 30 пациентов (основная группа) была применена монотерапия метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки per os, у 30 больных (группа сравнения) – комбинированная терапия метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки per os в сочетании с ванкомицином 125 мг 4 раза в сутки per os.

Исходно основные клинические проявления заболевания у пациентов сравниваемых групп не имели существенных различий. Медиана частоты акта дефекации составила 8,0 (5,0;10,0) у пациентов основной группы и 8,0 (6,0;11,0) у пациентов группы сравнения, медиана уровня повышения температуры тела – 37,5°C (37,2;37,8) и 37,7°C (37,3;38,2) соответственно, $p > 0,05$.

Динамика клинических проявлений CD-инфекции у больных сравниваемых групп представлена в таблице 25. На фоне проведения терапии у пациентов обеих групп на 5-7-е сутки отмечалась одинаковая динамика уменьшения частоты акта дефекации и снижения уровня температуры тела. Медиана частоты акта дефекации на 5-7-е сутки составила 1,0 (1,0;2,0) в основной группе и 1,0 (1,0;2,0) в группе сравнения, медиана температуры тела – 36,5 (36,4;36,6) и 36,6 (36,4;36,7) соответственно, $p > 0,05$.

Таблица 25 - 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
Кратность дефекации в сутки, Ме (Q1;Q3)	1 сутки	8,0 (5,0;10,0)	8,0 (6,0;11,0)	0,392
	5-7 сутки	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0;2,0)	0,305
Длительность диареи, сутки, Ме (Q1;Q3)		4,0 (3,0;5,0)	2,5 (2,0;3,0)	< 0,001
Температура тела, °С, Ме (Q1;Q3)	1 сутки	37,5 (37,2;37,8)	37,7 (37,3;38,2)	0,083
	5-7 сутки	36,5 (36,4; 36,6)	36,6 (36,4;36,7)	0,334
Длительность температуры, сутки, Ме (Q1;Q3)		3,0 (2,0;4,0)	2,0 (2,0;4,0)	0,002

При этом обращает внимание тот факт, что в случае использования монотерапии нормализация частоты акта дефекации и температуры тела происходила достоверно более медленно. Медиана продолжительности диареи при проведении монотерапии составила 4,0 (3,0;5,0), при использовании комбинированной схемы лечения – 2,5 (2,0;3,0), $p < 0,001$. Аналогичная тенденция отмечалась в отношении нормализации температуры тела - медиана длительности сохранения температуры тела в основной группе составила 3,0 (2,0;4,0), а в группе сравнения – 2,0 (2,0;4,0), $p = 0,002$.

Динамика показателей периферической крови у пациентов основной группы и группы сравнения представлена в таблице 26.

Таблица 26 - Динамика показателей периферической крови у пациентов
изучаемых групп

(n = 60)

Показатели		Пациенты основной группы (n=30)	Пациенты группы сравнения (n=30)	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	11,8 (8,8;15,7)	12,3 (11,0;16,1)	0,371
	5-7 сутки	5,6 (4,5;6,5)	6,2 (5,1;7,6)	0,033
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	7,8 (5,4;9,5)	8,2 (7,1;9,0)	0,534
	5-7 сутки	3,1 (2,6;4,2)	3,1 (2,4;4,1)	0,491
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	2,8 (1,9;3,2)	1,6 (1,1;2,7)	0,001
	5-7 сутки	1,4 (1,1;1,9)	2,2 (1,8;2,7)	< 0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	0,8 (0,4;1,4)	0,9 (0,4;1,9)	0,529
	5-7 сутки	0,4 (0,2;0,5)	0,5 (0,2;0,9)	0,071
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	0,2 (0,0;0,3)	0,1 (0,0;0,14)	0,107
	5-7 сутки	0,2 (0,1;0,2)	0,1 (0,03;0,10)	0,009
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	0,1 (0,0;0,4)	0 (0,0;0,1)	0,021
	5-7 сутки	0 (0,0;0,1)	0 (0;0,1)	0,136
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	4,3 (4,0;4,6)	4,2 (3,8;4,3)	0,080
	5-7 сутки	4,3 (3,9;4,7)	4,2 (3,9;4,4)	0,180
Гемоглобин, г/л, Me (Q1;Q3)	1 сутки	124,0 (118,5;132,5)	121,5 (116,3;131,5)	0,300
	5-7 сутки	122,5 (119,0;129,5)	124,0 (117,3;129,8)	0,906
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (Q1;Q3)	1 сутки	232,0 (216,3;282,00)	251,0 (210,5;301,8)	0,429
	5-7 сутки	238,5 (213,5;273,5)	242,5 (211,8;293,0)	0,773
СОЭ, мм/ч, Me (Q1;Q3)	1 сутки	18,0 (14,3;22,3)	20,5 (15,5;25,0)	0,227
	5-7 сутки	6,5 (4,0;14,5)	6,5 (4,0;11,8)	0,859

Исходное содержание лейкоцитов в периферической крови у пациентов исследуемых групп не имело достоверных различий. Медиана общего количества

лейкоцитов составила 11,8 (8,8;15,7) в основной группе и 12,3 (11,0;16,1) в группе сравнения, $p = 0,371$. Лейкоцитоз характеризовался преимущественным увеличением уровня нейтрофилов. Содержание абсолютного числа нейтрофилов в крови больных сравниваемых групп не имело достоверных различий, $p = 0,534$. Однако, следует отметить, что медиана уровня нейтрофилов у пациентов, получающих комбинированную терапию, была выше в сравнении с группой больных, получающих монотерапию, и составила 8,2 (7,1;9,0) и 7,8 (5,4;9,5) соответственно. На фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп на 5-7-е сутки нормализовалось общее содержание лейкоцитов и нейтрофилов.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у всех пациентов в 1-е сутки заболевания была повышена. Медиана СОЭ у пациентов основной группы составила 18,0 (14,3;22,3) и у пациентов группы сравнения – 20,5 (15,5;25,0), $p = 0,227$. У пациентов обеих групп на 5-7-е сутки отмечалось значимое снижение показателей СОЭ. Медиана уровня СОЭ составила: 6,5 (4,0;14,5) в основной группе и 6,5 (4,0;11,8) в группе сравнения, $p = 0,859$.

До начала лечения содержание абсолютного числа лимфоцитов у пациентов, получающих комбинированную терапию, было достоверно ниже, чем у больных, получающих монотерапию. Так, медиана содержания лимфоцитов в первой группе составила 1,6 (1,1;2,7), а во второй группе – 2,8 (1,9;3,2), $p = 0,001$. На 5-7-е сутки в случае лечения метронидазолом в сочетании с ванкомицином отмечалось достоверное повышение абсолютного числа лимфоцитов, что свидетельствовало о возможной активации иммунологического процесса, $p < 0,001$.

У пациентов группы сравнения исходный уровень базофилов был достоверно ниже, чем у больных основной группы, $p = 0,021$. Возможно, данный факт связан с токсическим действием препаратов. На 5-7-е сутки лечения у пациентов сравниваемых групп медиана уровня базофилов составила 0 (0,0;0,1), $p = 0,136$.

Отсутствие значимых различий ($p > 0,05$) в динамике уровня моноцитов, тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина у обследуемых пациентов в процессе

лечения можно объяснить меньшей лабильностью указанных характеристик.

На следующем этапе проведен анализ динамики биомаркеров воспаления – СРБ (С-реактивного белка) и РСТ (Procalcitonin, прокальцитонин) у пациентов изучаемых групп.

Динамика показателей С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов, получающих монотерапию метронидазолом и комбинированную терапию метронидазолом и ванкомицином представлена в таблице 27.

Таблица 27 - Динамика показателей СРБ и РСТ у пациентов изучаемых групп (n = 60)

Показатели		Пациенты основной группы (n=30)	Пациенты группы сравнения (n=30)	p
СРБ, мг/л, Me (Q1;Q3)	1 сутки	15,9 (9,8;24,8)	25,9 (19,3;50,2)	0,001
	5-7 сутки	0,5 (0,0;2,9)	0,6 (0,0;3,6)	0,418
РСТ, нг/мл, Me (Q1;Q3)	1 сутки	0,02 (0,01;0,03)	0,04 (0,02;0,10)	0,035
	5-7 сутки	0,01 (0,01;0,01)	0,01 (0,01;0,03)	0,328

У больных группы сравнения в 1-е сутки медиана уровня СРБ была достоверно выше по сравнению с пациентами основной группы и составила 25,9 (19,3;50,2) и 15,9 (9,8;24,8), соответственно. Возможно, это обусловлено активностью локального воспаления, при развитии антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Однако, в настоящее время показатель уровня СРБ не является частью систем оценок тяжести CD-инфекции.

Аналогичная тенденция прослеживается в отношении показателей прокальцитонина. Медиана уровня РСТ в 1-е сутки у пациентов группы сравнения составила 0,04 (0,02;0,10) и у больных основной группы – 0,02 (0,01;0,03), $p = 0,035$. Однако, в целом медиана уровня РСТ оставалась в пределах референтных значений у больных обеих групп (0-0,5 нг/мл). Вероятно, это обусловлено тем, что при CD-инфекции развивается локальное воспаление без генерализации процесса.

Уровни медианы СРБ и РСТ на 5-7-е сутки при сравнении пациентов обеих групп не имели достоверных отличий. Так медиана уровня СРБ на 5-7-е сутки у пациентов, получающих монотерапию метронидазолом, составила 0,5 (0,0;2,9) и у больных, получающих комбинированную терапию – 0,6 (0,0;3,6), $p = 0,418$. Медиана уровня РСТ на 5-7-е сутки лечения составила 0,01 (0,01;0,01) в основной группе и 0,01 (0,01;0,03) в группе сравнения, $p = 0,328$.

Однако, по сравнению с показателями 1-х суток на 5-7-е сутки отмечено статистически значимое снижение СРБ и РСТ в каждой изученной группе (рисунок 10).

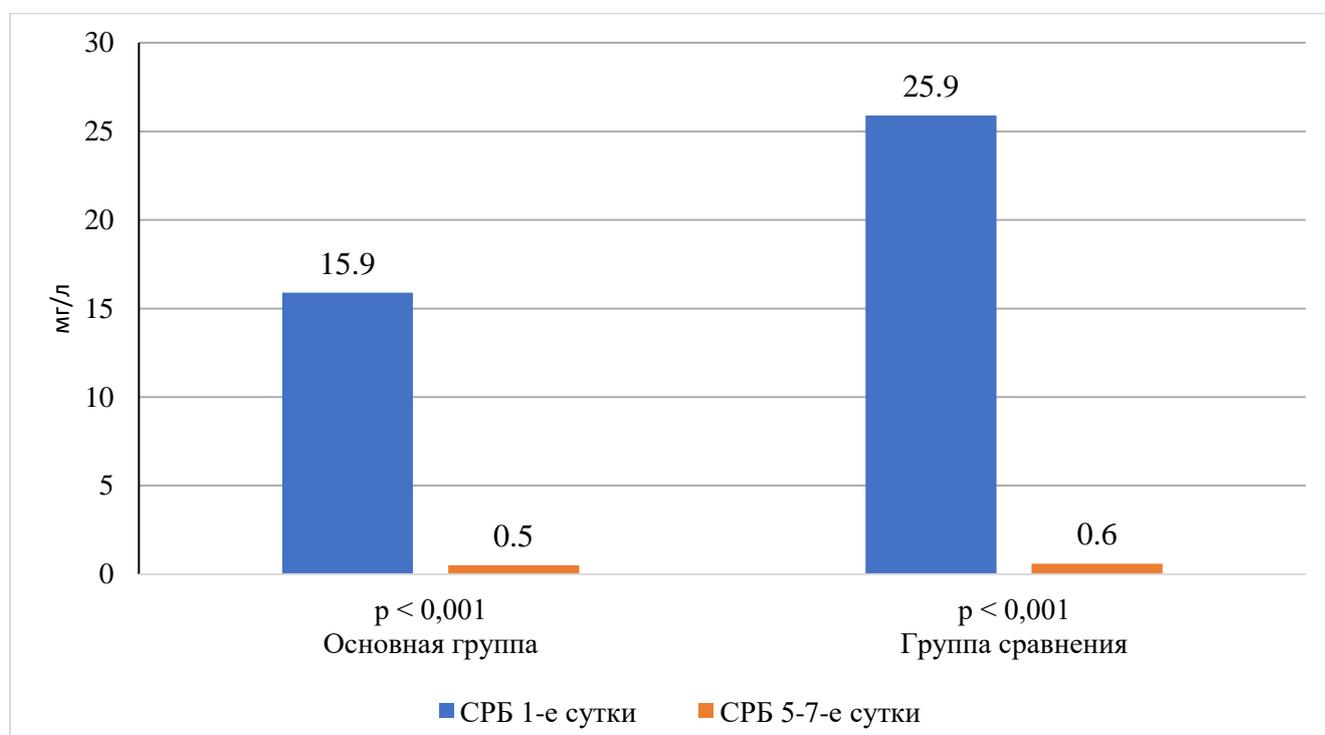


Рисунок 10 - Динамика СРБ у пациентов изучаемых групп

Аналогичную динамику в указанные сроки продемонстрировал и уровень РСТ в сравниваемых группах (рисунок 11).

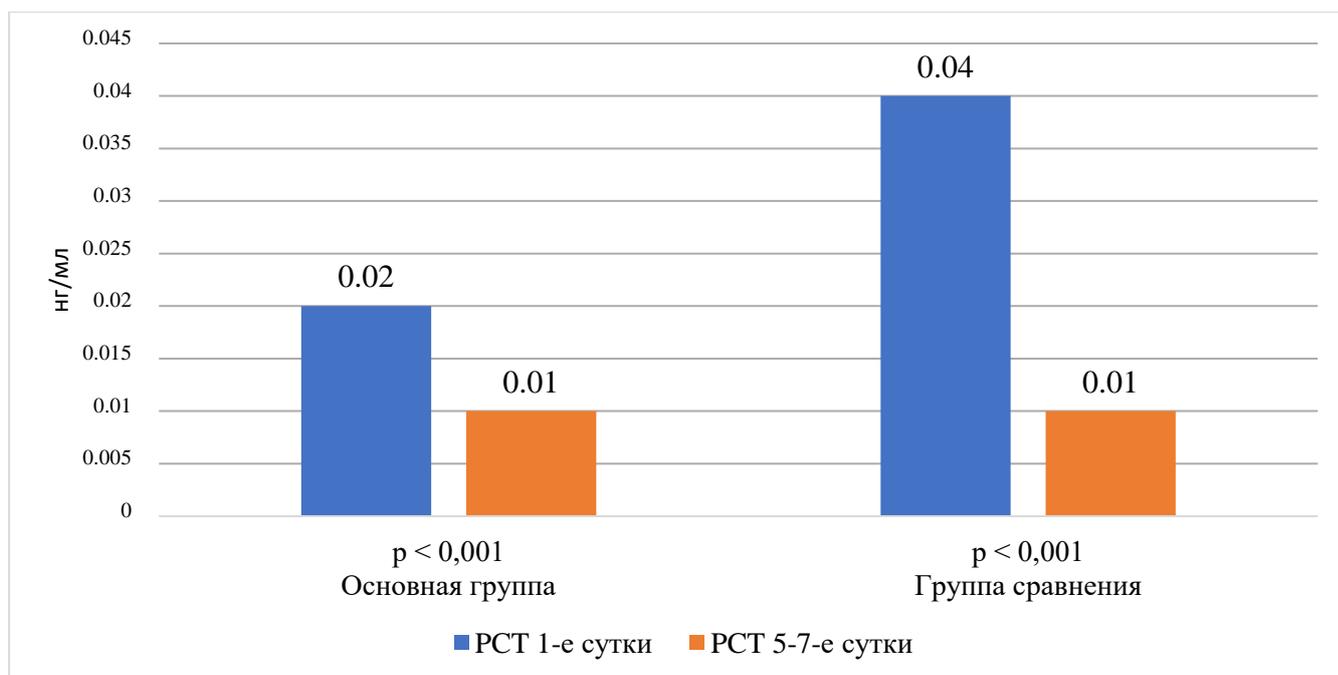


Рисунок 11 - Динамика прокальцитонина (PCT) у пациентов изучаемых групп

Всем пациентам на 5-7-е сутки лечения CD-ассоциированной диареи проводилось исследование на *Clostridium difficile*. Элиминация инфекта на 5-7-е сутки лечения наблюдалась у 25 пациентов (83,3%) основной группы и у 29 больных (96,7%) в группе сравнения.

С целью сравнения эффективности изучаемых схем лечения CD-ассоциированной диареи был проведен анализ длительности нахождения пациентов в стационаре (таблица 28).

Установлено, что в случае использования монотерапии метронидазолом длительность госпитализации пациентов с момента развития CD-инфекции была достоверно больше по сравнению с длительностью госпитализации больных, получающих комбинированную терапию (ванкомицин и метронидазол). Медиана длительности госпитализации пациентов первой (основной) группы составила 12,0 (10,0;13,0) дней, медиана длительности госпитализации пациентов второй (группы сравнения) группы составила 8,0 (8,0;10,0), $p < 0,001$. Обращает внимание факт, что применение комбинированной схемы лечения CD-инфекции в целом

уменьшало длительность нахождения пациентов в стационаре. Медиана длительности госпитализации пациентов основной группы составила 16,0 (15,0;18,0), а группы сравнения – 15,0 (11,0;16,0), $p = 0,001$.

Таблица 28 - Данные длительности госпитализации пациентов изучаемых групп
(n=60)

Показатель	Пациенты основной группы (n=30)	Пациенты группы сравнения (n=30)	p
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 5 пациентов (16,7%), получающих лечение метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки, на 7-е сутки сохранялись клинические проявления CD-инфекции, в виде диареи более 3 раз в сутки, повышения температуры тела более 37°C. При повторном исследовании копрофильтрата выявлялся положительный результат на *Clostridium difficile*. Среди них у 2 пациентов CD-инфекция исходно имела тяжелое течение, у 2 пациентов – течение средней степени тяжести и у 1 пациента – легкое течение. Всем пациентам, помимо продолжения лечения метронидазолом в прежних дозах, был добавлен ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки per os. На 10 сутки от начала лечения CD-инфекции у всех больных имелось полное выздоровление.

Среди пациентов, получающих лечение комбинированной схемой (ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки per os и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки per os), у 1 больного (3,3%) сохранялись клинические проявления CD-инфекции и положительный результат анализа копрофильтрата на *Clostridium difficile* на 7-е

сутки лечения. Исходно CD-инфекция у пациента имела течение средней степени тяжести. Пациенту продолжена терапия метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки с увеличением дозы ванкомицина до 250 мг 4 раза в сутки. На 10 сутки от начала лечения CD-ассоциированной диареи у пациента отмечалось полное выздоровление.

Клинический пример 4.

В качестве примера приводим выписку из медицинской карты стационарной больной А., 58 лет, находившейся на лечении в отделении общей терапии в МАУ ГKB №40 г. Екатеринбурга. Пациентка поступила в неотложном порядке 08.12.2018 г. с жалобами на кашель с отхождением небольшого количества мокроты зеленого цвета, повышение температуры тела до 38,5 °С, одышку при умеренной физической нагрузке, потливость.

Из анамнеза: в предшествующие 10 месяцев прием антибактериальных препаратов отрицает. На стационарном лечении ранее не находилась. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск 1. ХСН 0 ф кл (NYHA).

03.12.2018 г. появился кашель с отхождением желтой мокроты. 05.12.2018 г. отметила повышение температуры тела до 37,7 °С. Самостоятельно принимала парацетамол. 07.12.2018 г. появилась мокрота зеленого цвета, потливость. 08.12.2018 г. отметила повышение температуры тела до 38,5 °С, появилась одышка при умеренной физической нагрузке. Пациентка вызвала СМП, доставлена в приемный покой МАУ ГKB № 40.

При осмотре состояние средней степени тяжести. Кожа физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела = 38,5 °С. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах слева, влажные хрипы в нижних отделах слева. ЧД = 22 в минуту, SpO₂ - 90%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС = 80 уд/мин, АД = 160/90 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул 1 раз в 2 дня,

оформленный, без патологических примесей.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 132 г/л, эритроциты — $4,44 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $16,1 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 83%, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, моноциты – 6%, лимфоциты – 10%, тромбоциты — 257×10^9 /л, СОЭ — 26 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок – 72,2 г/л, общий билирубин – 5,4 мкмоль/л, креатинин – 54 мкмоль/л, мочевины – 6,1 ммоль/л, АЛТ – 32,6 Ед/л, АСТ – 35,3 Ед/л.

Общий анализ мокроты: консистенция – полувязкая, характер – гнойная. Микроскопия: лейкоциты – сплошь в поле зрения, эритроциты – нет, эпителий плоский – умеренное количество, эпителий цилиндрический – немного, спирали Куршмана и кристаллы Шарко-Лейдена не обнаружены, эозинофилы – нет, атипичные клетки не найдены.

По рентгенографии легких: корни легких структурны, диафрагма расположена обычно, в нижних отделах левого легкого определяется инфильтрация.

Пациентке был поставлен диагноз: Внебольничная нижнедолевая пневмония слева. Дыхательная недостаточность I ст.

Больная была госпитализирована в отделение общей терапии. Начато лечение: в/в капельно физиологический раствор 250 мл + цефтриаксон по 2 гр., ацетилцистеин 200 мг 3 раза в сутки. На фоне проводимой терапии (на 3 сутки) отмечалась положительная динамика, в виде нормализации температуры тела, значительное уменьшение кашля с отхождением мокроты желтого цвета.

На 9-е сутки антибактериальной терапии у пациентки появился жидкий стул до 9 раз за сутки, без патологических примесей, повышение температуры тела до 37,8 °С, болей в животе не было. При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела - 37,6 °С. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧД – 18 в минуту, SpO₂ - 98%. ЧСС – 65 уд/мин, АД – 140/90 мм.

рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови: эритроциты – $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 131 г/л, лейкоциты – $12,2 \times 10^9/л$., лимфоциты – $3,3 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $6,1 \times 10^9/л$, моноциты – $2,7 \times 10^9/л$, эозинофилы – $0,1 \times 10^9/л$, базофилы – $0 \times 10^9/л$, тромбоциты – $234 \times 10^9/л$, СОЭ – 26 мм/ч.

В биохимическом анализе: АЛТ – 12,9 Ед/л, АСТ – 16,5 Ед/л, общий билирубин – 10,4 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза – 17 Ед/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, креатинин – 81 мкмоль/л, мочевины – 4,2 ммоль/л, общий белок – 69,1 г/л, альбумин – 30 г/л. СРБ – 26,3 мг/л. Прокальцитонин – 0,03 нг/мл.

Рентгенография легких: инфильтративных теней не выявлено.

Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. Исследование копрофильтрата на острые кишечные инфекции, условно-патогенную микрофлору и гельминты имел отрицательный результат.

Установлен диагноз: антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*, средней степени тяжести.

Начато лечением метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки.

На 5-е сутки лечения CD-инфекции (на 14-е сутки стационарного лечения) у пациента сохранялась температура тела – 37,3 °С, жидкий стул до 4 раз в сутки. При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела - 37,3 °С. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧД – 16 в минуту, SpO₂ - 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 65 уд/мин, АД – 130/80 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови: эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 121 г/л, лейкоциты – $8,2 \times 10^9/л$., лимфоциты – $3,8 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $4,8 \times 10^9/л$,

моноциты – $0,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – $0,2 \times 10^9/\text{л}$, базофилы – $0,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $275 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 6 мм/ч.

СРБ – 7,2 мг/л. Прокальцитонин – 0,01 нг/мл.

Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – обнаружен.

В связи с сохранением клинико-лабораторных проявлений СД-инфекции продолжена терапия метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки и добавлен ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки.

На 10-е сутки лечения СД-инфекции (19-е сутки стационарного лечения) у пациентки отмечалась нормализация температуры тела, стул – 1 раз в день, оформленный, без примесей. При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела – 36,4 °С. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧД – 16 в минуту, SpO₂ – 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 70 уд/мин, АД – 130/80 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови: эритроциты – $4,54 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – $5,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $2,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $2,2 \times 10^9/\text{л}$, моноциты – $0,03 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – $0,01 \times 10^9/\text{л}$, базофилы – $0,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $210 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 3 мм/ч.

СРБ – 0,1 мг/л. Прокальцитонин – 0 нг/мл.

Экспресс-тест на токсин А *Clostridium difficile* – не обнаружен, экспресс-тест на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен. ПЦР кала на токсины А *Clostridium difficile* – не обнаружен, ПЦР на токсин В *Clostridium difficile* – не обнаружен.

Таким образом, у пациентки с внебольничной пневмонией на 9-е сутки антибактериальной терапии (цефтриаксон) развилась антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*. Заболевание

протекало с развитием диарейного синдрома, гипертермией и характеризовалось течением средней степени тяжести. В периферической крови преобладал нейтрофильный лейкоцитоз, отмечалось повышение СОЭ и С-реактивного белка. Однако, показатель прокальцитонина оставался в пределах референтных величин. Начата терапия метронидазолом в вышеуказанных дозах. На 7-е сутки лечения CD-инфекции у пациентки сохранялась диарея и субфебрильная температура. В клиническом анализе крови нормализовался уровень лейкоцитов и СОЭ, отмечалось снижение показателя СРБ. При повторном исследовании копрофильтрата были выявлены токсины *Clostridium difficile*.

Пациентке было продолжено лечение метронидазолом и добавлен ванкомицин в вышеуказанных дозах. Проведение комбинированной терапии CD-инфекции привело к элиминации *Clostridium difficile* и выздоровлению пациентки.

Резюме

При оценке эффективности двух изучаемых схем лечения CD-инфекции установлено, что в обеих сравниваемых группах на 5-7-е сутки лечения отмечена положительная динамика клинических симптомов (частоты акта дефекации и температуры тела) и уровня биомаркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина).

При этом использование комбинированной терапии метронидазола с ванкомицином приводило к более быстрому разрешению клинических симптомов в виде нормализации температуры тела и частоты акта дефекации по сравнению с применением монотерапии метронидазолом.

Комбинированная терапия также способствовала укорочению сроков госпитализации больных при развитии CD-ассоциированной диареи.

У пациентов, получающих монотерапию метронидазолом, в 16,8% случаев отмечалось сохранение клинических симптомов CD-инфекции и выявление *Clostridium difficile*, что потребовало коррекции схемы лечения.

Глава 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная медицина, клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи предполагают достаточно частое применение антибактериальных препаратов различного спектра действия, в ряде случаев комбинированного их применения и повторных курсов при различных заболеваниях [10, 12]. К сожалению, в ряде случаев в клинической практике имеет место нерациональная антибактериальная терапия [4, 5], которая осложняется развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни [52, 66].

Clostridium difficile инфекция последние десять лет активно исследуется международными медицинскими сообществами. Пристальный интерес к данной проблеме инициирован ростом заболеваемости, увеличением доли тяжелых и летальных случаев среди пациентов с CD-инфекцией [31, 32, 54].

Имеющиеся зарубежные подходы к стратификации пациентов по факторам риска развития CD-инфекции нередко носят противоречивый характер. В то же время, недостаточно изучены предикторы ее развития среди пациентов многопрофильного стационара в условиях отечественной системы здравоохранения.

Остается дискуссионным вопрос оптимальных схем лечения CD-ассоциированной диареи у российской когорты больных. 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 научно-практический интерес, так как позволит минимизировать риск развития клостридиальной инфекции у пациентов многопрофильного стационара и своевременно выбрать адекватную и персонализированную терапию.

Все вышеизложенное обозначило актуальность работы, целью которой явилось определение факторов риска развития и особенности течения

антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов многопрофильного стационара.

В соответствие с целью и задачами работы проведено когортное исследование, состоящее из ретроспективной и проспективной частей.

При ретроспективном исследовании проведена оценка зарегистрированных в историях болезни и прошедших через официальную статистику, случаев диареи на фоне антибактериальной терапии. В медицинской документации проанализированы анамнез, клиническая картина, объективные данные, данные лабораторных исследований, преморбидный фон. Оценивалась длительность стационарного лечения, пребывание в ОРИТ, профиль отделения, где находился пациент, проведение хронического диализа и оперативного вмешательства. Проанализирована информация о полученной терапии в период госпитализации и предшествующий анамнез в отношении антибактериальной терапии.

На первом этапе ретроспективного исследования проведен анализ 131 истории болезни пациентов разных отделений многопрофильного стационара МАУ ГKB № 40 за 2014 год, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. 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 CD: 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*. Мужчин было 20 (33,3%) и женщин 40 (66,7%), медиана возраста пациентов составила 42,0 (27,0;63,5). Ко второй группе были отнесены 50 пациентов с отрицательным результатом на CD: 19 (38,0%) мужчин и 31

(62,0%) женщина, медиана возраста составила 34,0 (28,0;50,0).

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%.

Для выявления предикторов риска CD-инфекции 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 значимым фактором предрасполагающими к развитию диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов многопрофильного стационара в целом и терапевтической клиники в частности, явился возраст старше 65 лет (ОШ=3,43, 95% ДИ 1,06-11,08), что может быть обусловлено изменением физиологии и состава микробиоты в пожилом возрасте, а также уменьшением количества Т-клеток и В-клеток иммунной системы, что увеличивает восприимчивость к инфекционным агентам, и в частности, к *Clostridium difficile*.

Полученные данные показали, что наличие нескольких коморбидных заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов) и, особенно наличие анемии, способствовали развитию CD-инфекции 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. С одной стороны, гипоксия, развивающаяся при анемии, приводит к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что в свою очередь, способствует развитию ахлоргидрии, и как, следствие, неспособности в достаточной степени уничтожать вегетативные формы *Clostridium difficile*. С другой стороны, при анемии нарушается продукция и активация цитокинов, в частности интерлейкинов ИЛ1 и ИЛ6, что приводит к угнетению иммунных реакций и повышает риск заражения *Cl. difficile*.

Среди показателей, отражающих тяжесть и особенности течения основного заболевания, значимую роль в возникновении CD-ассоциированной диареи играло пребывание пациента в ОРИТ, вне зависимости от продолжительности (ОШ=7,14, 95% ДИ 2,31-22,07). Возможно, это связано с тем, что данная группа пациентов подвергалась одновременно нескольким факторам риска развития CD-инфекции: частое применение антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, искусственного питания, частые инвазивные процедуры и прочее.

Риск развития CD-инфекции возрастал при продолжительности стационарного лечения более 5 суток как среди пациентов многопрофильного стационара в целом (ОШ=3,87, 95% ДИ 1,87-8,01), так и среди пациентов терапевтической клиники (ОШ=3,50, 95% ДИ 1,57-7,75).

Категорию повышенного риска развития CD-инфекции представляли больные, госпитализированные в хирургические отделения, особенно те, которым было проведено оперативное лечение (ОШ=3,06, 95% ДИ 1,33-7,04).

Некоторые авторы указывают, что операции на органах желудочно-кишечного тракта сопряжены с более высоким риском развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, по сравнению с оперативными вмешательствами другой локализации [97, 115].

Однако, полученные нами данные не продемонстрировали статистически значимых различий между оперативными вмешательствами разных видов.

По результатам настоящего исследования выявлено, что у пациентов терапевтической клиники частота развития CD-ассоциированной диареи не зависела от профиля соматического отделения. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении нозологической формы патологии у пациентов любого профиля.

Немаловажным предиктором развития *C.difficile*-ассоциированной диареи явилось проведение заместительной почечной терапии в виде хронического гемодиализа у пациентов с терминальной стадией болезни почек (ОШ=8,56, 95% ДИ 1,05-69,69). Можно предположить, что повышенный риск развития CD-

инфекции у пациентов с терминальной стадией ХБП обусловлен неоднократными госпитализациями в круглосуточный стационар и частым проведением антибиотикотерапии в связи с развитием инфекционных осложнений, что приводит к дисфункции кишечной микрофлоры. Другими неблагоприятными факторами у данной категории больных могут быть изменения в иммунной системе, в частности, нарушение функции Т-лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток и дисбаланс в секреции цитокинов.

Отдельного обсуждения заслуживает тот факт, что использование ингибиторов протонной помпы увеличивало число случаев диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (ОШ=7,76, 95% ДИ 1,69-35,53).

В настоящее время в стационарах широко используется кислотосупрессивная терапия в виде ингибиторов протонной помпы или H₂-гистаминоблокаторов не только для лечения кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, но и с целью профилактики стресс-язв при тяжелых состояниях и оперативных вмешательствах [91].

Снижение кислотности желудочного сока при применении ИПП позволяет спорам *Clostridium difficile* проходить «транзитом» через желудок и проникать в толстую кишку. Кроме того, снижение кислотности желудочного сока и воздействие антибиотиков способствуют нарушению баланса нормальной микробиоты кишечника и создают предпосылки к колонизации *Clostridium difficile*.

Использование глюкокортикостероидов, проведение энтерального питания не оказали достоверного влияния на частоту развития CD-инфекции.

Проведенное исследование показало, что вероятность развития CD-инфекции нарастала при проведении более чем одного курса антибактериальной терапии (ОШ=3,66, 95% ДИ 1,64-8,17). У пациентов многопрофильного стационара в целом применении антибиотиков более 5 суток было сопряжено с высокой вероятностью развития CD-ассоциированной диареи (ОШ=4,10, 95% ДИ 1,93-8,68), в то время как у пациентов терапевтического профиля вероятность развития заболевания увеличивалась при продолжительности антибактериальной

терапии более 10 суток (ОШ=39,62, 95% ДИ 10,85-144,71).

Среди всех используемых в многопрофильной клинике и терапевтическом стационаре антибиотиков цефалоспорины 3-го поколения в наибольшей степени способствовали развитию CD-инфекции (ОШ=2,64, 95% ДИ 1,17-5,99). Следует отметить, что у изучаемой когорты пациентов данный класс антибиотиков применялся наиболее часто по сравнению с антибиотиками иных классов в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи и экономической доступностью препаратов.

Лидирующее место среди цефалоспоринов 3-го поколения занимал цефтриаксон у пациентов как многопрофильного стационара в целом (ОШ=3,21, 95% ДИ 1,51-6,82), так и у пациентов терапевтической клиники в частности (ОШ=3,34, 95% ДИ 1,46-7,64).

Статистически значимых различий в отношении других классов антибиотиков (цефалоспоринов 1 и 4 поколения, аминогликозидов, макролидов, фторхинолонов, пенициллинов, линкозамидов, карбопенемов, сульфаниламидов, тетрациклинов) нами не получено, $p > 0,05$

Проведение многофакторного логистического регрессионного анализа позволило уточнить независимые факторы риска развития CD-инфекции у пациентов многопрофильного стационара, в которые вошли применение цефалоспоринов 3-го поколения, длительность курса антибактериальной терапии более 5 суток, госпитализация в хирургический стационар и наличие хронической почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, а также у пациентов терапевтической клиники – применение цефалоспоринов 3-го поколения и длительность антибактериальной терапии.

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 ($p < 0,001$). Копрологическое исследование показало, что CD-ассоциированная диарея сопровождалась повышенным содержанием в кале лейкоцитов ($p < 0,001$). Это можно объяснить тем, что под действием факторов

вирулентности *Clostridium difficile* происходит гибель колоноцитов, и как следствие, повышается проницаемость слизисто-эпителиального барьера кишечника для форменных элементов крови, в частности нейтрофилов. На ряду с этим увеличивается секреция жидкости и электролитов в просвет кишки.

Диарея, вызванная *Clostridium difficile* чаще, чем диарея без ассоциации с CD сопровождалась фебрильной лихорадкой (57,7% против 6,7%, $p < 0,001$) и лейкоцитозом (57,7% против 16,7%, $p < 0,001$), преимущественно за счет нейтрофилеза, что также подтверждает более тяжелое течение CD-инфекции и выраженность общевоспалительного синдрома.

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.

Всего в исследование было включено 60 пациентов. Всем больным перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, общий анализ крови, биохимическое исследование, экспресс – анализ на токсины А и В *Clostridium difficile*, ПЦР кала на *Clostridium difficile*, комплексное исследование на патогенные кишечные инфекции, бактериологический посев кала на условно-патогенную микрофлору и исследование на гельминты.

Больные были разделены на 2 группы сопоставимые по полу, возрасту, индексу коморбидности Charlson и по степени тяжести CD-инфекции. Основную группу составили 30 пациентов, которым проводилась монотерапия метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в сутки. У пациентов группы сравнения (30 пациентов) была применена комбинированная схема лечения метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки per os и ванкомицином 125 мг 4 раза в сутки per os.

Основную группу, как и группу сравнения, составили 9 мужчин (30,0%) и 21 (70,0%) женщина, $p = 1,000$. Медиана возраста пациентов основной группы составила 55,0 (32,8;61,8), группы сравнения – 50,1 (32,0;60,8), $p > 0,05$. Индекс

коморбидности Charlson в обеих группах не имел различий – 1,0 (0;3,75) и 1,0 (0;4,0) соответственно, $p = 0,920$.

С целью проведения сравнительного анализа эффективности двух схем лечения CD-ассоциированной диареи на 1-2-е и 5-7-е сутки у пациентов обеих групп оценивалась клиническая картина (частота и характер стула, наличие патологических примесей в кале и болей в животе) и объективные данные (температура тела, частота дыхательных движений и сердечных сокращений, уровень артериального давления), проводилось исследование общего анализа крови, С-реактивного белка и прокальцитонина крови, исследование копрофильтрата с помощью экспресс-анализ на токсины А и В *Clostridium difficile* и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *Clostridium difficile* (CD).

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

На фоне проведения терапии у пациентов обеих групп на 5-7-е сутки отмечалась одинаковая динамика уменьшения частоты акта дефекации и снижения уровня температуры тела ($p > 0,05$). При этом обращал внимание тот факт, что в случае использования монотерапии нормализация частоты акта дефекации и температуры тела происходила достоверно более медленно. Медиана продолжительности диареи при проведении монотерапии составила 4,0 (3,0;5,0), при использовании комбинированной схемы лечения – 2,5 (2,0;3,0), $p < 0,001$. Аналогичная тенденция отмечалась в отношении нормализации температуры тела - медиана длительности сохранения температуры тела в основной группе составила 3,0 (2,0;4,0), а в группе сравнения – 2,0 (2,0;4,0), $p = 0,002$.

При сравнении динамики лабораторных показателей установлено, что на 5-7-е сутки лечения общее содержание лейкоцитов и нейтрофилов нормализовалось в равной степени у пациентов обеих групп.

Был проведен анализ динамики биомаркеров воспаления – СРБ (С-реактивного белка) и РСТ (Procalcitonin, прокальцитонин) у пациентов изучаемых групп. У больных группы сравнения в 1-е сутки медиана уровня СРБ была

достоверно выше по сравнению с пациентами основной группы и составила 25,9 (19,3;50,2) и 15,9 (9,8;24,8), соответственно ($p=0,001$). Возможно, это обусловлено активностью локального воспаления, при развитии антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Однако, в настоящее время показатель уровня СРБ не является частью систем оценок тяжести СD-инфекции.

Аналогичная тенденция прослеживается в отношении показателей прокальцитонина в 1-е сутки у пациентов с СD-инфекцией ($p = 0,035$). При этом медиана уровня РСТ оставалась в пределах референтных значений у больных обеих групп (0-0,5 нг/мл). Вероятно, это обусловлено тем, что при СD-инфекции развивается локальное воспаление без генерализации процесса.

По сравнению с показателями 1-х суток на 5-7-е сутки отмечалось статистически значимое снижение СРБ и РСТ в каждой изученной группе ($p < 0,001$). Уровни медианы СРБ и РСТ на 5-7-е сутки при сравнении пациентов обеих групп не имели достоверных отличий ($p > 0,05$).

Всем пациентам на 5-7-е сутки лечения СD-ассоциированной диареи проводилось исследование на *Clostridium difficile*. У пациентов, получающих комбинированную терапию, в большем проценте случаев отмечалась элиминация инфекта (96,7%) по сравнению с больными, получающих монотерапию (83,3%).

Комбинированная терапия также способствовала укорочению сроков госпитализации больных при развитии СD-ассоциированной диареи ($p<0,001$).

У пациентов, получающих монотерапию метронидазолом, в 16,8% случаев на 5-7-е сутки отмечалось сохранение клинических симптомов СD-инфекции и выявление *Clostridium difficile*, что потребовало коррекции схемы лечения. Среди пациентов, получающих комбинированную терапию, сохранение клинических проявлений заболевания и положительный результат анализа копрофильтрата на *Clostridium difficile* отмечалось в 3,3% случаев.

Таким образом, представленные результаты проведенного исследования показали преимущество комбинированной схемы лечения СD-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), пребывании 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, а 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 СОКРАЩЕНИЙ

ААД – антибиотикоассоциированная диарея

АБТ – антибактериальная терапия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БА – бронхиальная астма

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Гастрит Нр+ - хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЭО – гастроэнтерологическое отделение

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИФА – иммуноферментный анализ

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОХДиД – отделение хронического диализа и детоксикации

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РГА - Российской гастроэнтерологической ассоциации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ФМТ – трансплантация фекальной микробиоты

ФПК и ПП – факультет повышения квалификации и первичной переподготовки

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)

CD - *Clostridium difficile*

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

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

CD-инфекция – *Clostridium difficile* инфекция

DDD - a defined daily dose (определенная суточная доза)

ESCMID – The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
(Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням)

Hp - *Helicobacter pylori*

IDSA - Infectious Diseases Society of America (Американское общество по инфекционным болезням)

Me - медиана

PCT – Procalcitonin (прокальцитонин)

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

SHEA - Society for Healthcare Epidemiology of America (Американское общество эпидемиологии здравоохранения)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ рациональности назначения антибактериальных препаратов для периоперационной профилактики у пациентов хирургического профиля / М. В. Лукина, Т. Б. Андрущишина, М. А. Чукина, Т. Е. Морозова // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 64–68.
2. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы / Д. В. Пилюев, С. И. Ачкасов, Т. К. Корнева, О. И. Сушков // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5. – С. 54–62.
3. Вельков, В. В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость / В. В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2006. - № 8. – С. 1–7.
4. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической практике / А. В. Кузьмина, В. А. Поливанов, И. Л. Асецкая, С. К. Зырянов // Клиническая Микробиология Антимикробная Химиотерапия. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 146–156.
5. Гайнуллина, Ю. И. Оценка рациональности применения антибактериальных препаратов / Ю. И. Гайнуллина // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 6. – С. 734–740.
6. Захарова, Н.В. Антибиотикоассоциированная диарея: патогенез, лечение / Н.В. Захарова // Врач. – 2013. –№ 1. – С. 35-40.
7. Корнеева, О. Н. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О. Н. Корнеева, В. Т. Ивашкин // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2007. - № 3. – С. 65–69.
8. Лузина, Е. В. Ассоциированная с антибиотиками диарея в клинической практике / Е. В. Лузина, Н. В. Ларева // Терапевтический архив. – 2013. - № 2. – С. 85–88.
9. Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества

эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным *Clostridium difficile*, у детей и взрослых / Р. С. Козлов, Ю. А. Шельгин, А. В. Веселов [и др.]. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 76–124.

10. Одномоментное исследование использования антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах Российской Федерации / С. А. Рачина, И. А. Захаренков, Ю. А. Белькова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, №2. – С. 62–69.

11. Осипенко, М. Ф. Антибиотикоассоциированные диареи: ситуация в мире и Новосибирске / М. В. Осипенко, Е. А. Бикбулатова, М. И. Скалинская // Consilium medicum. - 2014. – Т.16, № 8. - С. 19-21.

12. Паравина, Е. В. Комплексный анализ потребления антибиотиков в многопрофильном стационаре / Е. В. Паравина, А. В. Жестков, О. Л. Кулагин // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 4. – С 581–584.

13. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – Москва : «Перо», 2018. – 156 с.

14. Распространенность *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования) / Н. В. Дмитриева, Г. А. Клясова, Н. В. Бакулина [и др.] // КМАХ. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 268–274.

15. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, И. В. Маев [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 56–65.

16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев [и др.] // Российский Медицинский Журнал. - 2014. - № 5. - С. 331-347.

17. Христенко, Я. В. Антибиотик-ассоциированная диарея: основные

методы диагностики, лечения и профилактика / Я. В. Христенко, Э. А. Ортенберг // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. - №3. – С. 109–111.

18. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях / Е. В. Волчкова, Е. А. Белоусова, П. А. Макарчук [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. - № 33. – С. 72–76.

19. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, А. С. Тертычный [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2015. - Т 25. - № 6. – С. 5–17.

20. *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре / Н. Ф. Муляр, С. А. Верещагина, Т. В. Фадеева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5. – С 72–75.

21. *Clostridium difficile* при воспалительных заболеваниях кишечника / О. В. Князев, А. В. Каграманова, М. Е. Чернова [и др.]. // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 11. – С. 32–36.

22. Abt, M. C. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence / M. C. Abt, P. T. McKenney, E. G. Pamer // Nature Reviews Microbiology. – 2016. – Vol. 14, № 10. - P. 609–620.

23. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias / L. Novack, S. Kogan, L. Gimpelevich [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 10. – Doi: 10.1371/journal.pone.0110790.

24. Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection / S. C. Kim, M. Y. Seo, J. Y. Lee [et al.] // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 125–133.

25. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO) / A. K. Barker, M. Duster, S. Valentine [et al.]. // The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2017. – Vol. 72. – P. 3177–3180.

26. Asempa, T. E. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management / T. E. Asempa, D. P. Nicolau. // Clinical Interventions in Aging. – 2017. – Vol. 12. – P. 1799–1809.

27. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease / S. Kato, M.

Chmielewski, H. Honda [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 1526–1533.

28. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in two Australian tertiary hospitals, 2012-2014: prospective, repeated cross-sectional study / L. Furuya-Kanamori, A.C.A. Clements, N.F. Foster [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 23, № 1. – Doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.030.

29. Barbut, F. Interactions between intestinal microbiota and *Clostridioides difficile* / F. Barbut, J. Couturier. // *La Revue du praticien*. — 2019. — Vol. 69, № 7. — P.784 - 791.

30. Bowel Disorders / B. E. Lacy, F. Mearin, L. Chang [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 1393–1407.

31. Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe / Z. Kurti, B. D. Lovasz, M. D. Mandel [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 21. – P. 6728–6735.

32. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F. C. Lessa, Y. Mu, W. M. Bamberg [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 9. – P. 825–834.

33. Can procalcitonin contribute to the diagnosis of *Clostridium difficile* colitis? / D. S. Shapiro, R. Friedmann, A. Husseini [et al.]. // *IMAJ*. – 2017. – Vol. 19, №5. – P. 313–316.

34. Chandrasekaran, R. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection / R. Chandrasekaran, D. B. Lacy // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2017. – Vol. 41, № 6 - P. 723–750.

35. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales // *Journal of Chronic Diseases*. -1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.

36. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / L. C. McDonald, D. N.

Gerding, S. Johnson [et al.] // *Clinic Infectious Diseases*. – 2018. – Vol.66, № 7. – P.1-48.

37. *Clostridium difficile* Alters the Structure and Metabolism of Distinct Cecal Microbiomes during Intial Infection to Promote Sustained Colonization / M. L. Jenior, J. L. Leslie, V.B. Young [et al.] // *mSphere*. — 2018. — Vol. 3, № 3. — Doi: 10.1128/mSphere.00261-18.

38. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis / S. Janarthanan, I. Ditah, D. G. Adler [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 107. – P. 1001–1010.

39. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity / J. Pepin, L. Vailiquette, M. E. Alary [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2004. – Vol. 171, № 5. – P. 466–472.

40. *Clostridium difficile* Biofilm / C. Vuotto, G. Doneli, A. Buckley [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2015. - Vol. 1050. – P. 97–115.

41. *Clostridium difficile* in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study / W. Gillespie, N. Marya, J. Fahed [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2017. – Doi: [10.1155/2017/4803262](https://doi.org/10.1155/2017/4803262).

42. *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: epidemiology over two decades / A. Moens, B. Verstockt, K. Machiels [et al.] // *European Journal Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 31, № 6. – P. 668–673.

43. *Clostridium difficile* infection: review / J. Czepiel, M. Drózdź, H. Pituch [et al.]. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 38, № 7. – P. 1211-1221.

44. *Clostridium difficile* presence in Spanish and Belgian hospitals / C. Rodriguez, J. Fernandez, J. V. Broeck [et al.] // *Microbial Pathogenesis*. – 2016. – Vol. 100. – P. 141–148.

45. *Clostridium difficile* virulence factors: Insights into an anaerobic spore-forming pathogen / M. M. Awad, P. A. Johanesen, G. P. Carter [et al.] // *Gut Microbes*. – 2014. – Vol. 5, №5. – P. 579–593.

46. Colonization of toxigenic *Clostridium difficile* among ICU patients: a

prospective study / X. Zhang, X. Wang, J. Yang [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 16. - Doi: [10.1186/s12879-016-1729-2](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1729-2).

47. Cost-effectiveness analysis of initial treatment strategies for mild-to-moderate *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients / D.C. Ford, M. C. Schroeder, D. Ince [et al.] // American Journal of Health-System Pharmacy. – 2018. – Vol. 75, №15. – P. 1110–1121.

48. Cost of hospital management of *Clostridium difficile* infection in United States - a meta-analysis and modelling study / S. Zhang, S. Palazuelos-Munoz, E. M. Balsells [et al.] // BMC Infect Diseases. – 2016. – Vol 16, № 1. - Doi: [10.1186/s12879-016-1786-6](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1786-6).

49. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection / V. Stevens, G. Dumyati, L. S. Fine [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 53. - P. 42–48.

50. Dallman, P. R. Iron deficiency and the immune response / P. R. Dallman // The American Journal of Clinical Nutrition. – 1987. – Vol. 46, № 2. – P. 329–334.

51. Debast, S. B. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) / S. B. Debast, M. P. Bauer // Clinical Microbiology and Infection. — 2014. — Vol. 20, № 2. — P. 1—26.

52. DePestel, D. D. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection / D. D. DePestel, D. M. Aronoff // Journal of Pharmacy Practice. – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 464–475.

53. Development and Validation of a Prediction Model for Mortality and Adverse Outcomes Among Patients With Peripheral Eosinopenia on Admission for *Clostridium difficile* Infection / A. S. Kulaylat, E. L. Buonomo, K. W. Scully [et al.] // AMA Surgery. – 2018. – Vol. 153, № 12. – P. 1127-1133.

54. Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012 / J. P. Lynen, A. Stallmach, A. W. Lohse [et al.] // Zeitschrift fur Gastroenterologie. – 2014. – Vol. 52, №6. – P. 549–557.

55. Does Alkaline Colonic pH Predispose to *Clostridium difficile* Infection? / P.

Gupta, S. Yakubov, K. Tin [et al.] // Southern Medical Journal. – 2016. – Vol. 109, № 2. – P. 91–96.

56. Dudzics, S. Clostridium Difficile Infection in the Nephrology Ward / S. Dudzics, M. Adamczak, A. Wiecek // Kidney Blood Pressure Research. – 2017. – Vol. 42, № 5. – P. 844–852.

57. Epidemiology of Clostridium difficile infections in a tertiary-care hospital in Korea / J. Kim, J. O. Kang, H. Kim [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2013. – Vol. 19. – P. 521–527.

58. Epidemiology of Clostridium difficile infection in two tertiary-care hospitals in Perth, Western Australia: a cross-sectional study / N. F. Foster, D. A. Collins, S. L. Ditchburn [et al.] // New Microbes and New Infections. – 2014. – Vol. 2. – P. 64–71.

59. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection / M. J. Crobach, T. Planche, C. Eckert [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2016. – Vol. 22. – P. 63–81.

60. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: EXTEND study subgroup analyses / O. A. Cornely, M.J.G.T. Vehreschild, D. N. Adomakov [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. —2019. — Vol. 38, № 6. — P. 1187-1194.

61. Fecal Microbiota Transplantation is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection / C. L. Hvas, C. M. Jorgensen, S. P. Jorgensen [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.019. Epub 2019 Jan 2.

62. Ferreyra, J. A. The Enteric Two-Step: nutritional strategies of bacterial pathogens within the gut / J. A. Ferreyra, K. M. Ng, J. L. Sonnenburg // Cellular Microbiology. – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 993–1003.

63. Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection: A network meta-analysis / H. Okumura, A. Fukushima, V. Taieb [et al.]. // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2019. – Vol. 26, №1. – P. 43–50.

64. Fidaxomicin versus oral Vancomycin for severe *Clostridium difficile* Infection: a retrospective cohort study / C. A. Gentry, P. K. Nguyen, S. Thind [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2019. – Vol. 25, № 8. – P. 987–993.
65. Fidaxomicin vs Vancomycin for the Treatment of a First Episode of *Clostridium Difficile* Infection: A Meta-analysis and Systematic Review / L.A. Momani, O. Abughanimed, B. Boonpheng [et al.] // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10, №6. – Doi: [10.7759/cureus.2778](https://doi.org/10.7759/cureus.2778).
66. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / J. Wistrom, S. R. Norrby, E. B. Myhre [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 47. – P. 43–50.
67. Gash, K. Emergency subtotal colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis – is a surgical solution considered for all patients? / K. Gash, E. Brown, A. Pullyblank // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2010. – Vol. 92, № 1. – P. 56–60.
68. Genetic risk factors for *Clostridium difficile* infection in ulcerative colitis / A. N. Ananthakrishnan, E. C. Oxford, D. D. Nguyen [et al.]. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2015. – Vol. 38. – P. 522–530.
69. Ghose, C. *Clostridium difficile* infection in the twenty-first century / C. Ghose // *Emerging Microbes and Infections*. – 2013. – Vol. 2. - Doi: [10.1038/emi.2013.62](https://doi.org/10.1038/emi.2013.62).
70. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections / C. M. Surawicz, L. J. Brandt, D. G. Binion [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108. – P. 478–498.
71. Healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: role of correct hand hygiene in cross-infection control / R. Ragusa, G. Giorgianni, L. Lupo [et al.] // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2018. – Vol. 59. – P. 145–152.
72. Helyar, L. Iron deficiency and interleukin 1 production by rat leukocytes / L. Helyar, A. R. Sherman // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1987. – Vol. 46, №2. – P. 346–352.
73. Hensgens, M. P. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics / M. P. Hensgens, A. Goorhuis, O. M. Dekkers //

The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2012. – Vol. 67. – P. 742–748.

74. Higher Incidence of *Clostridium difficile* Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease / H. Singh, Z. Nugent, B. N. Yu [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, № 2. – P. 430–438.

75. High rate of *Clostridium difficile* among young adults presenting with diarrhea at two hospitals in Kenya / M. O. Oyaro, K. Plants-Paris, D. Bishoff [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 74. – P. 24–28.

76. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization / V. G. Loo, A. M. Bourgault, L. Poirier [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 365, № 18. – P. 1693–1703.

77. Impact of *Clostridium difficile*-associated diarrhea on acute care length of stay, hospital costs, and readmission: A multicenter retrospective study of inpatients, 2009 – 2011 / G. Magee, M. E. Strauss, S. T. Pharm [et al.] // American Journal of Infection Control. – 2015. – Vol. 43. – P. 1148–1153.

78. Increased health burden associated with *Clostridium difficile* diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease / M. H. Jen, S. Saxena, A. Bottle [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2017. – Vol. 33. – P. 1322–1331.

79. Investigating Transfer of Large Chromosomal Regions Containing the Pathogenicity Locus Between *Clostridium difficile* Strains / M. S. Brouwer, P. Mullany, E. Allan [et al.] // Methods in Molecular Biology. – 2016. – Vol. 1476. – P. 215 – 222.

80. Larcombe, S. Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea / S. Larcombe, M. L. Hutton, D. Lyras // Trends in Microbiology. - 2016. - Vol. 25, №6. - P. 463-476.

81. Leonard, A. D. Proton pump inhibitors and diarrhoea related to *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients: a case-control study / A. D. Leonard, K. M. Ho, J. Flexman // Internal Medicine Journal. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 591–594.

82. Li, Y. Clinical characteristics of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among patients in a tertiary care center in China / Y Li, Y. Huang, Y. Li // Pakistan Journal of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 736–741.

83. Louis, P. Formation of propionate and Butyrate by the human colonic

microbiota / P. Louis, H. J. Flint // *Environmental microbiology*. – 2016. – Vol. 19, №1. – P. 29–41.

84. Maillard, J. Y. Innate resistance to sporicides and potential failure to decontaminate / J. Y. Maillard // *The Journal of Hospital Infection*. – 2011. – Vol. 77. – P. 204–209.

85. Matsuoka, K. The gut microbiota and inflammatory bowel disease / K. Matsuoka, T. Kanai // *Seminars in Immunopathology*. – 2015. – Vol. 37. – P. 47-55.

86. McDonald, L. C. Clostridium difficile Infection in Patients Discharged from US Short-stay Hospitals, 1996–2003 / L. C. McDonald, M. Owings, D. B. Jernigan // *Emerging Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 409–415.

87. Mechanisms and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea / C. Hogenauer, H. F. Hammer, G. J. Krejs [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 702-710.

88. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection / K. A. Brown, N. Khanafer, N. Daneman [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57, № 5. – P. 2326–2332.

89. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus as a Probable Cause of Antibiotic-Associated Enterocolitis / A. B. Lane, N. K. Copeland, F. Onmus-Leone [et al.] // *Case Reports in Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 5. – P. 1–3.

90. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens / K. M. Ng, J. A. Ferreyra, S. K. Higginbottom [et al.] // *Nature*. — 2013. — Vol. 502. — P. 96–99.

91. Min, J. H. Proton Pump Inhibitors Should be Used with Caution in Critically III Patients to Prevent the Risk of *Clostridium difficile* Infection / J. H. Min, Y. S. Kim // *Gut and Liver*. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 493–494.

92. Misch, E.A. Clostridiodes difficile Infection in the Stem Cell Transplant and Hematologic Malignancy Population / E. A. Misch, N. Safdar // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 447–466.

93. Molecular characterization of Klebsiella oxytoca strains isolated from patients with antibiotic-associated diarrhoea / M. Y. Alikhani, F. Shahcheraghi, S. Khodaparast

[et al.] // Arab Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 95–101.

94. Multiple factors modulate biofilm formation by the anaerobic pathogen *Clostridium difficile* / T. Dapa, R. Leuzzi, Y. K. Ng [et al.] // Journal Bacteriology. — 2013. — Vol. 195, № 3. — P. 545–555.

95. Nisse, K. Asymptomatic and yet *C. difficile*-toxin positive? Prevalence and risk factors of carriers of toxigenic *Clostridium difficile* among geriatric in-patients / K. Nisse, D. Kopf, A. Rosler // BMC Geriatr. – 2016. – Vol. 16, №1. – Doi: [10.1186/s12877-016-0358-3](https://doi.org/10.1186/s12877-016-0358-3).

96. O'Keefe, S. J. Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection / S. J. O'Keefe // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 139–142.

97. Oldfield IV, E. C. Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection / E. C. Oldfield IV, E. C. Oldfield III, D. A. Johnson // World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 1–26.

98. Oral probiotic combination of *Lactobacillus* and *Bifidoobacterium* alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for *Clostridium difficile* infection / T.J. Wolfe, S. Eggers, A.K. Barker [et al]. // Plos. – 2018. – Vol. 13, № 9. Doi: [10.1371/journal.pone.0204253](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204253)

99. Othman, F. The risk of *Clostridium difficile* infection in patients with pernicious anaemia: a retrospective cohort study using primary care database / F. Othman, C. J. Crooks, T. R. Card // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5, № 7. – P. 959–966.

100. Pattani, R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis / R. Pattani, V. A. Palda, S. W. Hwang // Open Med. — 2015. — Vol. 7, № 2. — P. 56–67.

101. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection / A. K. Sethi, W. N. Al-Nassir, M. M. Nerandzic [et al.] // Infection Control and Hospital Epidemiology.

– 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 21–27.

102. Prechter, F. *Clostridium difficile* in the intensive care unit / F. Prechter, A. Stallmach // *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. – 2019. – Vol. 115, № 2. – P. 81 - 87.

103. Predictors of *Clostridium difficile* infection severity in patients hospitalized in medical intensive care / N. Khanafer, A. Toure, C. Chambrier [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 19, № 44. – P. 8034–8041.

104. Predictors of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Implications for Initial Management / D. W. Eyre, A. S. Walker, D. Wyllie [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 77-87.

105. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis / A. Trifan, C. Stanciu, I. Girleanu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23, № 35. – P. 6500–6515.

106. *Pseudomonas aeruginosa* as a potential cause of antibiotic - associated diarrhea / S. W. Kim, K. R. Peck, S. I. Jung [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2001. – Vol. 16. – P. 742–744.

107. Radlon, J. M. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria / J. M. Radlon, D. J. Kang, P. B. Hylemon // *Journal of Lipid Research*. – 2006. – Vol. 47. – P. 241–259.

108. Raines, D. L. *Clostridium Difficile* Infection in Non-HIV Immunocompromised Patients and in HIV-Infected Patients / D. L. Raines, F. A. Lopez // *Current Gastroenterology Reports*. – 2011. – Vol. 13. – P. 344–350.

109. Ramesh, M. S. *Clostridium difficile* Infection in Chronic Kidney Disease End-Stage Renal Disease / M. S. Ramesh, J. Yee // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 30–34.

110. Recurrent *Clostridium difficile* infection associates with distinct bile acid and microbiome profiles / J. R. Allegretti, S. Kearney, N. Li [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2016. – Vol. 43, № 11. – P. 1142–1153.

111. Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection / R. Taylor, A. Jones, S. Kelly [et al.] // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, № 4. - Doi: [10.7759/cureus.1148](https://doi.org/10.7759/cureus.1148).

112. Revolinski, S. L. Clostridium difficile in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention / S. L. Revolinski, L. S. Munoz-Price // Clinical Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 68, № 12. – C. 2144–2153.
113. Riley, T. V. The Epidemiology of Clostridium difficile Infection in Japan: A Systematic Review / T. V. Riley, T. Kimura // Infectious Diseases and Therapy. – 2018. – Vol. 7. – P. 39–70.
114. Risk factors and epidemiology of Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients during the peritransplant period / S. D. Aldrete, C. S. Kraft, M. J. Magee [et al.] // Transplant Infectious Disease. – 2017. – Vol. 19, №1. – Doi: [10.1111/tid.12649](https://doi.org/10.1111/tid.12649)
115. Risk of Clostridium difficile infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain / A. Carignan, C. Allard, J. Pepin [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 46, № 12. – P. 1838–1843.
116. Role of cephalosporins in the era of Clostridium difficile infection / M. H. Wilcox, J. D. Chalmers, C. E. Nord [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2017. – Vol. 72. – P. 1–18.
117. Role of Single Procalcitonin Test on Admission as a Biomarker for Predicting the Severity of Clostridium difficile Infection / Z. Hamo, M. Azrad, O. Nitzan [et al.]. // Frontiers in Microbiology. – 2017. – Vol 8. – . Doi:10.3389/fmicb.2017.02532.
118. Roy, C.C. Short-chain fatty acids: ready for prime time? / C. C. Roy, C. L. Bouthillier, E. Levy // Nutrition in Clinical Practice. – 2006. – Vol.21, №4. – P. 351–366.
119. Sarna, K. V. Vancomycin Versus Metronidazole for Nonsevere Clostridioides difficile Infection: Are the Data Adequate to Change Practice? /K. V. Sarna, A. E. Gross // Annals of Pharmacotherapy. - 2019 – Vol. 53, № 8. – P. 845–852.
120. Sensitive assays enable detection of serum YgG antibodies against Clostridium difficile toxin A and toxin B in healthy subjects and patients with

Clostridium difficile infection / X. Zhao, F. Bender, R. Shukla [et al.] // *Bioanalysis*. – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 611–623.

121. Shi, N. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system / N. Shi, X. Duan, H. Niu // *Military Medical Research*. — 2017. — Vol. 4. — Doi: [10.1186/s40779-017-0122-9](https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9).

122. Sleeping with the enemy: *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit / F. Prechter, K. Ketzer, M. Bauer [et al.] // *Critical Care*. – 2017. – Vol. 22, №1. - Doi: [10.1186/s13054-017-1819-6](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1819-6).

123. Slimings, C. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis / C. Slimings, T. V. Riley // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. –2014. – Vol. 69. – P. 881–891.

124. Song, J. H. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention / J. H. Song, Y. K. Kim // *Gut and Liver*. – 2019. – Vol 13, № 1. – P. 16 -24.

125. Sorg, J. A. Bile Salt and Glycine as Cogerminants for *Clostridium difficile* Spores / J. A. Sorg, A. L. Sonenshein // *Journal of Bacteriology*. – 2008. – Vol. 190, №7. – P. 2505–2512.

126. Spore Formation and Toxin Production in *Clostridium difficile* Biofilms / E. G. Semenyuk, M. L. Laning, J. Foley [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 1 - Doi: [10.1371/journal.pone.0087757](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087757).

127. Stecher, B. Mechanisms controlling pathogen colonization of the gut / B. Stecher, W. D. Hardt // *Current Opinion in Microbiology*. — 2011. — Vol. 14, № 1. — P. 82-91.

128. The economic burden of *Clostridium difficile* / S. M. McGlone, R. R. Bailey, S. M. Zimmer [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 282–289.

129. The Prognostic Value of Inflammatory Markers in *Clostridium difficile*-associated Diarrhea / W. Nseir, R. Khamisy-Farah, A. Amara [et al.] // *Israel Medical Association Journal*. – 2019. – Vol. 21, № 10. – P. 658-661.

130. The risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea in nasogastric tube insertion: A systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreech, S. Sornprom, C. Thongprayoon [et al.] // *Digestive and Liver Diseases*. – 2016. – Vol. 48, №5. – P. 468–472.

131. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota / S. H. Duncan, P. Louis, J. M. Thomson [et al.] // *Environ Microbiology*. – 2009. – Vol. 11. – P. 2112–2122.

132. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis / N. T. Shen, A. Maw, L. L. Tmanova [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, № 8. – P. 1889–1900.

133. Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins / I. Lowy, D. C. Molrine, B. A. Leav [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 362. – P. 197–205.

134. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European multicenter, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhea (EUCLID) / K. A. Davies, C. M. Longshaw, G. L. Davis [et al.] // *Lancet Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14, № 12. – P. 1208-1219.

135. Understanding *Clostridium difficile* Colonization / M. J. T. Crobach, J. J. Vernon, V. G. Loo [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2018. – Vol. 31, №2. – Doi: 10.1128/CMR.00021-17.

136. Use of prophylactic *Saccharomyces boulardii* to prevent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study / J. W. Carstensen, M. Chehri, K. Schonning [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 37. – P. 1431-1439.

137. Vaishnavi, C. *Clostridium perfringens* type A & antibiotic associated diarrhea / C. Vaishnavi, S. Kaur, K. Singh // *The Indian Journal of Medical Research*. - 2005. – Vol. 122. – P. 52-56.

138. Vindigni, S. M. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms / S. M. Vindigni, C. M. Surawicz // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 6. – Doi: [10.1038/ctg.2015.24](https://doi.org/10.1038/ctg.2015.24).

139. Voth, D. E. Clostridium difficile Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease / D. E. Voth, J. D. Ballard. // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2017. - Vol. 18, № 2. – P. 247–263.

140. Zhou, F. F. Clinical characteristics of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital in China / F. F. Zhou, S. Wu, J. D. Klena // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 33, № 10. – P. 1773–1779.