

Факторы риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара

Я.Н. Ярушина¹, Г.Б. Колотова^{1,2}, В.А. Руднов^{1,2}, В.А. Багин¹

¹МАУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия;

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Резюме

Цель: выявить факторы риска *Clostridium difficile* инфекции у пациентов терапевтической клиники в многопрофильном стационаре. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 110 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля в МАУ «Городская клиническая больница №40» Екатеринбурга (МАУ «ГКБ №40») в 2014–2015 гг., у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. По результатам данных, полученных при исследовании копрофильтата на *Clostridium difficile* (CD), пациентов разделили на 2 группы: 60 пациентов с положительным результатом и 50 пациентов с отрицательным результатом.

Результаты. Удельный вес больных с CD-инфекцией в структуре пациентов терапевтического профиля МАУ «ГКБ №40» за 2014–2015 гг. составил 0,42%. Предикторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, у пациентов являются возраст старше 65 лет [отношение шансов (ОШ) 4,33, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–16,20, $p=0,028$], индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,29–7,23, $p=0,016$), наличие анемии (ОШ 2,32, 95% ДИ 1,07–5,02, $p=0,048$), проведение хронического диализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ОШ 8,64, 95% ДИ 1,05–70,81, $p=0,020$), пребывание пациентов в стационаре более 5 сут (ОШ 3,50, 95% ДИ 1,57–7,75, $p=0,003$) и госпитализация пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии длительностью более 1 сут (ОШ 9,80, 95% ДИ 1,20–79,47, $p=0,011$), применение ингибиторов протонной помпы (ОШ 2,82, 95% ДИ 1,12–7,11, $p=0,041$), проведение антибактериальной терапии (АБТ) более 10 сут (ОШ 39,62, 95% ДИ 10,85–144,71, $p<0,001$), проведение более чем 1 курса АБТ (ОШ 2,85, 95% ДИ 1,20–6,76, $p=0,026$), применение цефтриаксона (ОШ 3,33, 95% ДИ 1,45–7,63, $p=0,006$). Логистический регрессионный анализ показал связь применения цефалоспоринов III поколения (ОШ 6,55, 95% ДИ 1,18–36,40, $p=0,03$) и длительности АБТ (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,50–2,38, $p<0,001$) с риском развития диареи, ассоциированной с CD.

Заключение. Независимыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара являются применение цефалоспоринов III поколения и длительное проведение АБТ.

Ключевые слова: факторы риска, *Clostridium difficile*.

Для цитирования: Ярушина Я.Н., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. Факторы риска диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара. Терапевтический архив. 2019; 91 (11): 25–30. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000337

Risk Factors for diarrhea associated with *Clostridium difficile* in patients at a clinical hospital

Y.N. Yarushina¹, G.B. Kolotova^{1,2}, V.A. Rudnov^{1,2}, V.A. Bagin¹

¹City Clinical Hospital №40, Yekaterinburg, Russia;

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Aim: to identify risk factors for *Clostridium difficile* infection in patients of a therapeutic clinic in a multidisciplinary hospital.

Materials and methods. A retrospective analysis of 110 case histories of patients who were hospitalized in therapeutic departments in the Municipal Autonomous Institution "City Clinical Hospital No. 40" in Yekaterinburg (MAU City Clinical Hospital No. 40) in 2014–2015 was conducted, in which antibiotic therapy has developed diarrhea. According to the results of the study of coprofiltrate on *Clostridium difficile* (CD), patients were divided into 2 groups: 60 patients with a positive result and 50 patients with a negative result.

Results. The proportion of patients with CD infection in the structure of patients of the therapeutic profile of the MAU GKB No.40 for 2014–2015 amounted to 0.42%. Predictors of the risk of developing diarrhea associated with CD infection in patients are: age over 65 years (OS 4.33, 95% CI 1.15–16.20, $p=0.028$), Charlson comorbidity index more than 2 points (OS 3.05, 95% CI 1.29–7.23, $p=0.016$), the presence of anemia (OR 2.32, 95% CI 1.07–5.02, $p=0.048$), chronic dialysis in patients with chronic renal insufficiency (CRF) (OR 8.64, 95% CI 1.05–70.81, $p=0.020$), patients staying in hospital for more than 5 days (OR 3.50, 95% CI 1.57–7.75, $p=0.003$) and hospitalization of patients in the intensive care unit (ICU) lasting more than 1 day (OS 9.80, 95% CI 1.20–79.47, $p=0.011$), the use of proton pump inhibitors (PPIs) (OR 2.82, 95% CI 1.12–7.11, $p=0.041$), antibiotic therapy more than 10 days (OS 39.62, 95% CI 10.85–144.71, $p<0.001$), more than 1 course of antibacterial therapy (ABT) (OS 2.85, 95% CI 1.20–6.76, $p=0.026$), the use of ceftriaxone (OR 3.33, 95% CI 1.45–7.63, $p=0.006$). Logistic regression analysis showed a connection between the use of 3rd generation cephalosporins (OR 6.55, 95% CI 1.18–36.40, $p=0.03$) and ABT duration (OR 1.89, 95% CI 1.50–2.38, $p<0.001$) with a risk of developing diarrhea associated with CD.

Conclusions. The use of cephalosporins of the 3rd generation and long-term antibacterial therapy are independent risk factors for the development of diarrhea associated with *Clostridium difficile* in patients of the therapeutic clinic of a multidisciplinary hospital.

Keywords: risk factors, *Clostridium difficile*.

For citation: Yarushina Y.N., Kolotova G.B., Rudnov V.A., Bagin V.A. Risk Factors for diarrhea associated with *Clostridium difficile* in patients at a clinical hospital. Therapeutic Archive. 2019; 91 (11): 25–30. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000337

АБТ – антибактериальная терапия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкины
ИПП – ингибиторы протонной помпы

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОШ – отношение шансов
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 CD – *Clostridium difficile*
 CD-инфекция – инфекция, ассоциированная с *Clostridium difficile*
 Hp – *Helicobacter pylori*

Clostridium difficile (CD) – ассоциированная болезнь, которая является одним из самых частых осложнений, связанных с применением антибактериальных препаратов.

Исследования, проведенные в США, Канаде и ряде европейских стран, свидетельствуют об устойчивом росте заболеваемости инфекцией, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CD-инфекцией), среди населения. Так, в период с конца 1990-х до начала 2000-х годов заболеваемость данной инфекцией увеличилась в 4 раза [1–3]. Наряду с этим прослеживается тенденция к увеличению числа случаев тяжелого течения, рецидивов CD-инфекции и летальных исходов, что служит обоснованием необходимости дальнейшего уточнения факторов риска ее развития [4–6].

Наиболее часто развитие CD-инфекции связано с применением антибиотиков широкого спектра действия, комбинации нескольких антибиотиков и длительным курсом антибактериальной терапии (АБТ). Среди других факторов риска развития CD-ассоциированной болезни рассматривают пожилой возраст, длительное пребывание в стационаре, нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), зондовое питание, применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и иммуносупрессивных препаратов, операции на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие коморбидных заболеваний, включая хроническую почечную недостаточность (ХПН), потребность в проведении хронического диализа, лейкоз, воспалительные заболевания кишечника, инфекцию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [7–11]. Остаются недостаточно изученными факторы риска CD-инфекции среди пациентов терапевтического профиля в многопрофильном стационаре в условиях отечественной системы здравоохранения. Между тем уточнение предикторов возникновения инфекции у данной категории пациентов позволит профилировать данную патологию и в конечном итоге улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам круглосуточного стационара. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: выявить факторы риска CD-инфекции у пациентов терапевтической клиники в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Дизайн: ретроспективное, наблюдательное исследование.

Нами проведен ретроспективный анализ 110 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля в МАУ «Городская клиническая больница №40» Екатеринбург (МАУ «ГКБ

№40») в 2014–2015 гг., у которых на фоне проведения АБТ развилась диарея. МАУ «ГКБ №40» является крупным многопрофильным стационаром, в котором развернуто 1506 коек в составе 47 подразделений, где ежегодно получают лечение более 50 000 пациентов. Терапевтическая служба представлена 8 отделениями: два общетерапевтических (60 коек), ревматологическое (25 коек), нефрологическое (30 коек), гастроэнтерологическое (50 коек), два эндокринологических (80 коек) и специализированное отделение хронического диализа и детоксикации (40 коек). Всего 285 коек (18,92% от общего коечного фонда). Ежегодно в терапевтических отделениях получают лечение около 10 000 человек.

Критерии включения в исследование: нахождение пациентов на лечении в отделениях терапевтического профиля круглосуточного стационара МАУ «ГКБ №40»; начало и проведение АБТ в период госпитализации; развитие диареи на фоне АБТ.

Критерии исключения: проведение АБТ на амбулаторном этапе в предшествующие 8 нед до госпитализации в стационар; применение ванкомицина или метронидазола на амбулаторном этапе в предшествующие 8 нед до госпитализации в стационар; проведение любого вида хирургического вмешательства в период госпитализации и в предшествующие 8 нед до госпитализации.

При развитии диарейного синдрома всем пациентам проводилось исследование копрофильтрата методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на CD с помощью амплификатора «Терцик» (производитель «ДНК-технология», Москва) с реактивами «АмплиСенс® *Clostridium difficile*-EPH» фирмы АмплиСенс и бесприборный одношаговый иммунохроматографический экспресс-анализ на токсины А и В *Clostridium difficile* One-step Assay (производитель компания Novamed Ltd., Израиль). Кроме того, всем пациентам выполнено комплексное исследование на патогенные кишечные инфекции (*Rotavirus A*, *Adenovirus F*, *Norovirus*, *Astrovirus*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter 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.

В медицинской документации проанализированы клиническая картина, объективные данные, данные лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, экспресс-анализ на токсины А и В *Clostridium difficile*, ПЦР кала на CD), преморбидный фон, особенности течения основного заболевания, проводимая терапия.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 60 пациентов с положительным результатом на CD. Мужчин было 20 (33,3%), женщин – 40

Сведения об авторах:

Колотова Галина Борисовна – д.м.н., зам. главного врача по медицинской помощи МАУ «ГКБ №40»

Руднов Владимир Александрович – д.м.н., проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; зам. главного врача по анестезиологии и реанимации МАУ «ГКБ №40»

Базин Владимир Анатольевич – к.м.н., зав. отд-нием анестезиологии и реанимации №5 МАУ «ГКБ №40»

Контактная информация:

Ярушина Ядвига Николаевна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения МАУ «ГКБ №40», e-mail: yarushina.ya@yandex.ru; ORCID:0000-0002-6333-1291

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов терапевтического профиля с антибиотико-ассоциированной диареей

Характеристика	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	<i>p</i>
Мужской пол, <i>n</i> (%)	20 (33,3)	19 (38,0)	0,757
Возраст, лет, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	42,0 (27,0; 63,5)	34 (28,0; 50,0)	0,131
Индекс Charlson, балл, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	5,0 (3,0; 6,0)	4,0 (2,0; 4,3)	0,112
Болезни ССС, <i>n</i> (%)	34 (56,67)	19 (38,0)	0,078
Болезни органов дыхания, <i>n</i> (%)	45 (75,0)	32 (64,0)	0,296
Болезни почек, <i>n</i> (%)	25 (41,7)	12 (24,0)	0,080
Болезни органов ЖКТ, <i>n</i> (%)	9 (15,0)	6 (12,0)	0,859
Болезни крови, <i>n</i> (%)	34 (56,7)	18 (36,0)	0,048
Сепсис, <i>n</i> (%)	5 (8,33)	4 (8,0)	1,000
ВИЧ-инфекция, <i>n</i> (%)	5 (8,33)	3 (6,0)	0,725

(66,7%), медиана возраста пациентов в первой группе составила 42,0 (27,0; 63,5) года. Ко второй группе отнесены 50 пациентов с отрицательным результатом на CD: 19 (38%) мужчин и 31 (62%) женщина, медиана возраста составила 34 (28,0; 50,0) года.

Статистический анализ. 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 процента. При анализе непрерывных данных для проверки наличия нормального распределения использовался тест Shapiro-Wilk. Непрерывные данные представлены в виде Ме (Q₁; Q₃), где Ме – медиана, Q₁ и Q₃ – 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% доверительного интервала (ДИ) при помощи однофакторного анализа. С целью выявления независимых факторов риска нами проведен многофакторный логистиче-

ский регрессионный анализ по методу пошагового отбора переменных на основе критерия *p* (Stepwise). Для сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

За период с 1 января 2014 по 31 декабря 2015 г. в отделениях терапевтического профиля в стационаре МАУ «ГКБ №40» пролечили 14 061 пациента, в том числе 7166 человек в 2014 г. и 6895 – в 2015 г. У 110 пациентов на фоне АБТ развилась антибиотико-ассоциированная диарея (инцидентность составила 7,8 случая на 1000 госпитализированных), из них у 60 (54,5%) пациентов выявлена CD как ее причина. Удельный вес больных с CD-инфекцией в структуре пациентов терапевтического профиля МАУ «ГКБ №40» за анализируемый период составил 0,42%.

На первом этапе исследования нами изучена клиническая характеристика пациентов с антибиотико-ассоциированной диареей. Первую группу составили 60 пациентов с положительным результатом на CD, во вторую вошли 50 пациентов с отрицательным результатом на CD (**табл. 1**).

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

Сепсис диагностировался на основании критериев АССP/SCCM 1992 г. [12]. При вычислении индекса коморбидности Charlson суммировались баллы за возраст и соматические заболевания у пациентов [13].

При сопоставлении клинических параметров отмечено преобладание удельного веса пациентов с болезнями крови (анемией) 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 группы CD- специальная терапия диареи не проводилась, за исключением возможной отмены АБТ. У пациентов группы CD+, помимо отмены АБТ, проводилась терапия метронидазолом или ванкомицином, или их комбинацией в зависимости от тяжести заболевания.

На следующем этапе исследования мы проанализировали факторы риска развития CD-инфекции, связанные с преморбидным фоном у пациентов (**табл. 2**).

Таблица 2. Факторы риска развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля, связанные с преморбидным фоном [n (%)]

Фактор	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Мужской пол	20 (33,3)	19 (38,0)	0,81 (0,37–1,78)	0,757
Возраст старше 65 лет	13 (21,7)	3 (6,0)	4,33 (1,15–16,20)	0,028
Индекс Charlson >2 баллов	26 (43,3)	10 (20,0)	3,05 (1,29–7,23)	0,016
Сахарный диабет	4 (6,7)	2 (4,0)	1,71 (0,30–9,77)	0,686
Болезни ССС	34 (56,7)	19 (38,0)	2,13 (0,99–4,59)	0,078
Анемия	34 (56,7)	18 (36,0)	2,32 (1,07–5,02)	0,048
ВИЧ-инфекция	5 (8,3)	3 (6,0)	1,42 (0,32–6,27)	0,725
Беременность	6 (10,0)	2 (4,0)	2,66 (0,51–13,84)	0,287
Проведение хронического диализа у пациентов с ХПН	9 (15,0)	1 (2,0)	8,64 (1,05–70,81)	0,020

Таблица 3. Факторы риска CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля, связанные с особенностями течения основного заболевания и терапией [n (%)]

Фактор	Пациенты с CD+ (n=60)	Пациенты с CD- (n=50)	ОШ (95% ДИ)	p
Госпитализация в ОРИТ >1 сут	10 (16,7)	1 (2,0)	9,80 (1,20–79,47)	0,011
Длительность госпитализации до развития диареи >5 сут	36 (60,0)	15 (30,0)	3,50 (1,57–7,75)	0,003
Применение ИПП	21 (35,0)	8 (16,0)	2,82 (1,12–7,11)	0,041

Таблица 4. Особенности АБТ у пациентов терапевтического профиля как фактор риска CD-инфекции [n (%)]

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

Таблица 5. Независимые факторы риска развития CD-инфекции, полученные в однофакторном и многофакторном анализе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Применение цефалоспоринов III поколения	2,81 (1,15–6,86)	0,023	6,55 (1,18–36,40)	0,032
Длительность АБТ	1,80 (1,47–2,21)	<0,001	1,89 (1,50–2,38)	<0,001

Значимыми факторами риска развития CD-инфекции явились индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ 3,05; 95% ДИ 1,29–7,23) и возраст старше 65 лет (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,15–16,20). Как установлено, с возрастом происходят комплексные изменения в иммунной системе, связанные с уменьшением количества Т-клеток и В-клеток, что увеличивает восприимчивость к инфекционным агентам [14].

Согласно представленным данным, анемия способствует развитию диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,07–5,02). Это может быть обусловлено тем, что гипоксия, развивающаяся при анемии, приводит к дистрофии тканей и, в частности, к атрофическим изменениям слизистой оболочки ЖКТ. Атрофия слизистой желудка способствует развитию ахлогридри и как следствие неспособности в достаточной степени уничтожать вегетативные формы CD [15]. Экспериментальные данные указывают, что при анемии нарушается продукция и активация цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-6, которые играют важную роль в клеточном и гуморальном иммунитете и неспецифических защитных механизмах. Угнетение защитных иммунных реакций повышает риск заражения CD-инфекцией [16, 17].

Другим фактором риска диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, явилось проведение заместительной терапии в виде хронического гемодиализа (ОШ 8,64; 95% ДИ 1,05–70,81). Повышенный риск CD-инфекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек может быть вызван частым проведением антибиотикоте-

рапии в связи с многочисленными инфекциями, что приводит к дисфункции кишечной микрофлоры [8, 18]. Другими неблагоприятными факторами у данной категории пациентов могут быть частые госпитализации в круглосуточный стационар и изменения в иммунной системе, в частности, нарушение функции Т-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, дендритных клеток и дисбаланс в секрети цитокинов [19].

В настоящем исследовании не выявлено статистически значимого увеличения риска CD-инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравниваемых группах больных. Вероятно, это объясняется недостаточным числом наблюдений. Тем не менее, некоторыми авторами показано, что при уменьшении количества CD4-лимфоцитов до 50 на 1 мм³ и меньше повышается риск развития CD-инфекции [11].

Нами изучено влияние особенностей течения основного заболевания и особенностей терапии на риск развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией. Не установлено статистически значимого различия риска CD-инфекции в зависимости от профиля терапевтического отделения (отделение общей терапии, отделение хронического диализа и детоксикации, нефрологическое отделение, гастроэнтерологическое, эндокринологическое и ревматологическое отделение) и от нозологической формы (ХОБЛ, пневмония, гастрит, ассоциированный с Нр-инфекцией, сепсис, обострение хронического холецистита, дивертикулит; $p>0,05$).

Вместе с тем значимым негативным фактором риска CD-инфекции явилось пребывание пациентов в стационаре более 5 сут (ОШ 3,50; 95% ДИ 1,57–7,75; табл. 3).

Наибольший риск CD-инфекции связан с госпитализацией пациентов в ОРИТ длительностью более 1 сут (ОШ 9,80; 95% ДИ 1,20–79,47). Это можно объяснить тем, что данная группа пациентов подвергается одновременно нескольким факторам риска развития CD-инфекции: частое применение антибактериальных препаратов, ИПП, искусственного питания, частые инвазивные процедуры и пр.

Согласно представленным данным, среди факторов риска развития CD-инфекции, связанных с особенностями терапии, важное место занимает применение ИПП (ОШ 2,82; 95% ДИ 1,12–7,11). В научной литературе нет единого мнения по данному вопросу. Несколько мета-анализов показали существенную взаимосвязь между приемом ИПП и риском развития CD-инфекции [20, 21]. С другой стороны, ряд исследований не выявил подобной взаимосвязи, в том числе и у госпитализированных пациентов [22, 23]. Однако логично предположить, что снижение кислотности желудочного сока при применении ИПП может способствовать проникновению вегетативных форм *Clostridium difficile* через желудок в толстую кишку.

Анализ особенностей АБТ с рассмотрением классов антимикробных препаратов выявил увеличение риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, при длительности АБТ более 10 сут (ОШ 39,62; 95% ДИ 10,85–144,71; табл. 4).

Риск развития CD-инфекции возрастал при необходимости проведения более одного курса АБТ (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,20–6,76). Применение цефалоспоринов III поколения способствовало повышению риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ 2,81; 95% ДИ 1,15–6,85), причем в этой группе лидирующее место занимал цефтриаксон (ОШ 3,33; 95% ДИ 1,45–7,63), данные результаты подтверждаются клиническими исследованиями [24, 25].

Возможно, отсутствие статистически значимых различий при применении антибиотиков других групп в настоящем исследовании связано с недостаточным числом наблюдений.

При проведении многофакторного анализа в уравнение логистической регрессии внесены все значимые факторы риска развития CD-инфекции, полученные нами, а именно

применение цефалоспоринов III поколения и ИПП, возраст старше 65 лет, потребность в применении более одного курса АБТ, длительное применение антибиотиков, наличие анемии, индекс коморбидности Charlson >2 баллов, проведение хронического диализа и госпитализация в ОРИТ. Логистический регрессионный анализ показал лишь наличие взаимосвязи между риском развития диареи, ассоциированной с CD и применением цефалоспоринов III поколения, а также длительностью АБТ (табл. 5). С позиций установленных фактов назначение цефалоспоринов III поколения должно быть ограничено, а каждый день проведения антибиотикотерапии иметь весомую аргументацию. 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 CD-инфекции.

Ограничения. Мы признаем некоторые ограничения нашего исследования, к которым относится, прежде всего, ретроспективная выборка и одноцентровой характер исследования. Нами также не учитывалась степень тяжести CD-инфекции и вирулентность штаммов *Clostridium difficile*, циркулирующих в клинике.

Заключение

Независимыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара являются применение цефалоспоринов III поколения и длительное проведение АБТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллективам терапевтических отделений Городской клинической больницы №40 г. Екатеринбург за помощь в сборе и регистрации необходимой информации и заявляют об отсутствии какой-либо финансовой поддержки при проведении исследования и подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pepin J, Valiquette ME, Alary P, Villemure P, Pelletier A, Forget K, P epin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*. 2004;171(5):466-72. doi:10.1503/cmaj.1041104
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, Meek JI, Phipps EC, Wilson LE, Winston LG, Cohen JA, Limbago BM, Fridkin SK, Gerding DN, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34. doi:10.1056/NEJMoa1408913
- Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, G onczy L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World J Gastroenterol*. 2015;21(21):6728-35. doi:10.3748/wjg.v21.i21.6728
- Shivashankar R, Khanna S, Kammer PP, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Baddour LM, Pardi DS. Clinical factors associated with development of severe-complicated *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1466-71. doi:10.1016/j.cgh.2013.04.050
- Shivashankar R, Khanna S, Kammer PP, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Baddour LM, Pardi DS. Clinical predictors of recurrent *Clostridium difficile* infection in out-patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):518-22. doi:10.1111/apt.12864
- Gash K, Brown E, Pullyblank A. Emergency subtotal colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis-is a surgical solution considered for all patients? *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(1):56-60. doi:10.1308/00358 8410X12518836439164
- Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-91. doi:10.1093/jac/dkt477
- Oh SE, Lee SM, Lee Y-K, Choi SR, Choi M-J, Kim J-K, Song YR, Kim SJ, Park TJ, Kim SG, Oh J, Suh JW, Yoon J-W, Koo J-R, Kim HJ, Noh JW. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2013;32(1):2731. doi:10.1016/j.krcp.2012.12.002
- Gweon TG, Choi MG, Baeg MK, Lim CH, Park JM, Lee IS, Kim SW, Lee DG, Park YJ, Lee JW. Hematologic diseases: High risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6602-7. doi:10.3748/wjg.v20.i21.6602
- Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7577-85. doi:10.3748/wjg.v19.i43.7577
- Haines CF, Moore RD, Bartletta JG, Sears CL, Cosgrove SE, Carroll K, Gebo KA. *Clostridium difficile* in a HIV-Infected Cohort: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *AIDS*. 2013;27(17):2799-807. doi:10.1097/01.aids.0000432450.37863.e9

12. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCPSCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101(6):1481-3. doi:10.1378/chest.101.6.1481
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
14. Asempa TE, Nicolau DP. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:1799-809. doi:10.2147/CIA.S149089
15. Othman F, Crooks CJ, Card TR. The risk of *Clostridium difficile* infection in patients with pernicious anaemia: a retrospective cohort study using primary care database. *United European Gastroenterology J*. 2017; 5(7):959-66. doi:10.1177/2050640617695697
16. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(2):329-34. doi:10.1093/ajcn/46.2.329
17. Helyar L, Sherman AR. Iron deficiency and interleukin 1 production by rat leukocytes. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(2):346-52. doi: 10.1093/ajcn/46.2.346
18. Dudzicz S, Adamczak M, Więcek A. Clostridium Difficile Infection in the Nephrology Ward. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(5):844-52. doi: 10.1159/000484428
19. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1526-33. doi: 10.2215/CJN.00950208
20. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OA, Singeap AM, Maxim R, Chiriac SA, Ciobica A, Boiculese L. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6500-15. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6500
21. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1001-10. doi: 10.1038/ajg.2012.179
22. Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM, Pardi DS. Gastric acid suppression and outcomes in Clostridium difficile infection: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(7):636-42. doi:10.1016/j.mayocp.2011.12.021
23. Leonard AD, Ho KM, Flexman J. Proton pump inhibitors and diarrhoea related to *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients: a case-control study. *Intern Med J*. 2012;42(5):591-4. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02770.x
24. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Wijngaarden E. Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(1):42-8. doi:10.1093/cid/cir301
25. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-91. doi:10.1093/jac/dkt477

Поступила 31.03.2019