

Влияние инфекции *Clostridium difficile* на клиническое течение цирроза печени

А.А. Дрига¹, М.В. Маевская², В.Т. Ивашкин^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, НИО инновационной терапии, г. Москва, Российская Федерация

The effect of *Clostridium difficile* infection on the course of liver cirrhosis

A.A. Driga¹, M.V. Mayevskaya², V.T. Ivashkin^{1,2}

¹ The State Education Institution of Higher Professional Training «The First Sechenov Moscow State Medical University» under Ministry of Health of the Russian Federation, chair of internal diseases propedeutics, Moscow, the Russian Federation

² The State Education Institution of Higher Professional Training «The First Sechenov Moscow State Medical University» under Ministry of Health of the Russian Federation, Scientific and research department of innovative therapy, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить частоту выявления инфекции *Clostridium difficile* (*C. difficile*) и ее влияние на тяжесть состояния и характер осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП).

Материал и методы. В исследование были включены 47 пациентов с декомпенсированным ЦП (класс В по Child–Pugh у 27 человек и класс С — у 20). У всех пациентов проводили сбор анамнеза, ежедневное измерение артериального давления (АД) с подсчетом уровня среднего АД, анализы крови, электрокардиографическое исследование сердца, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, эхокардиографию, рентгенологическое исследование органов грудной полости, водородный дыхательный тест с лактулозой, исследование кала с помощью иммуноферментного анализа для выявления *C. difficile*.

Результаты. Инфекция *C. difficile* была выявлена у 26 (55,3%) из 47 пациентов с декомпенсированным ЦП. Среди больных с алкогольным ЦП среднее количество баллов по индексу Maddrey в группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, достоверно превы-

Aim of investigation. To estimate the frequency of *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infection and its effect on severity and pattern of complications at the compensated liver cirrhosis (LC).

Material and methods. The original study included overall 47 patients with decompensated LC (Child-Pugh class B — 27 patients and class C — 20 patients). All patients underwent clinical interviewing with assessment of past history, daily blood pressure (BP) measurement with calculation of the mean blood pressure level, blood tests, ECG, abdominal ultrasound, esophagogastroduodenoscopy, echocardiography, chest X-ray, lactulose hydrogen breath test, *Clostridium difficile* ELISA stool test.

Results. *Clostridium difficile* infection was found in 26 (55.3%) of 47 patients with decompensated LC. Of patients with alcoholic LC the mean Maddrey score in *Clostridium difficile*-infected subgroup was significantly higher than the score of non-infected patients. For the last 6 months prior to the study enrollment 50% of patients with *Clostridium difficile* infection were hospitalized and received antibiotics significantly more frequently. Metronidazole was prescribed more frequently

Дрига Анастасия Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: driga2@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Поступила: 30.01.17 / Received: 30.01.17

шало аналогичный показатель в группе неинфицированных пациентов. В течение последних 6 мес до момента включения в исследование 50% пациентов с инфекцией *C. difficile* были госпитализированы в стационар и значительно чаще получали антибактериальные препараты. Метронидазол назначали значительно чаще пациентам, инфицированным *C. difficile* (92,3% против 9,5%; $p < 0,001$), а ингибиторы протонной помпы получали 69,2% пациентов с инфекцией *C. difficile* и 85,7% неинфицированных пациентов ($p = 0,3$). На основании результатов лабораторных исследований выявлена тенденция к увеличению уровня фибриногена и выраженности микрогематурии у пациентов с клостридиальной инфекцией. При УЗИ брюшной полости отмечены достоверные различия в величине краниокаудальной размера левой доли печени между указанными группами больных ($p = 0,026$).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте развития инфекции *C. difficile* у пациентов с декомпенсированным ЦП (55,3%), при этом она протекает преимущественно бессимптомно (у 95,7% пациентов). Причины такого течения заболевания недостаточно изучены. Клостридиальная инфекция увеличивает тяжесть состояния больных с поражением печени алкогольной этиологии, что подтверждается большим количеством баллов по индексу Maddrey. Инфекция *C. difficile* значительно чаще развивается у пациентов, которые в течение последних 6 мес получали антибактериальную терапию метронидазолом. Несмотря на то что метронидазол является одним из препаратов выбора при эрадикации *C. difficile*, полученные данные свидетельствуют в пользу наличия описанной в литературе связи терапии метронидазолом с возникновением клостридиальной инфекции.

Ключевые слова: цирроз печени, клостридиальная инфекция, метронидазол.

to *Clostridium difficile*-infected patients (92.3% versus 9.5%; $p < 0.001$), 69.2% of infected patients received proton pump inhibitors vs 85.7% of non-infected patients ($p = 0.3$). According to laboratory test results the trend to increase of fibrinogen level and microhematuria severity at clostridial infection was found. At abdominal ultrasound significant difference in craniocaudal dimension of the left liver lobe between the studied groups of patients ($p = 0.026$) was found.

Conclusions. Study results indicate high frequency of *C. difficile* infection at decompensated liver cirrhosis (55.3%), but it is symptomless in most of the cases (in 95.7% of patients). The causes for such course of disease is poorly understood. Clostridial infection increases severity of the patient state with the alcoholic liver disease as confirmed by higher Maddrey score. *C. difficile* infection develops much more frequently in patients who previously received metronidazole treatment for the last 6 months. In spite of the fact, that metronidazole is one of drugs of choice at *C. difficile* eradication, obtained results indicate the possible interrelation of metronidazole treatment to clostridial infection that was previously described in the literature.

Key words: liver cirrhosis, clostridial infection, metronidazole.

Для цитирования: Дрига А.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние инфекции *Clostridium difficile* на клиническое течение цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):44-53.
DOI:

For citation: Driga A.A., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of *Clostridium difficile* infection on the course of liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):44-53.
DOI:

Введение

В ряде регионов РФ продолжает увеличиваться смертность при заболеваниях органов пищеварения (за 2015 г. на 4,1% [1]), несмотря на усилия врачей и регуляторных органов. Важную роль в этом играет *цирроз печени* (ЦП), который часто сопровождается развитием угрожающих жизни осложнений и высокой летальностью. В связи с этим в настоящее время перед российским здравоохранением стоит задача разработать мероприятия, которые способствовали бы снижению частоты развития осложнений ЦП.

Хронические заболевания печени, в частности ЦП, являются причиной развития вторичного иммунодефицита, вследствие чего в клинической практике часто наблюдается присоединение к этим заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, что, как правило, приводит к декомпенсации функции печени с возможным летальным исходом [2–4]. Факторами, предрасполагающими к развитию инфекционных осложнений у пациентов данной категории, служат сниженная опсонизирующая способность сыворотки крови, сниженная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов, ослабленный клеточный и гуморальный

иммунитет [3, 5]. Риск развития инфекции повышается у больных с нарушениями сознания, при проведении большого количества инвазивных процедур, длительном применении глюкокортикостероидов и антибиотиков широкого спектра действия [6]. По данным литературы, инфекционные осложнения возникают у ½ госпитализированных пациентов с ЦП [7]. Установлено, что нозокомиальная инфекция наблюдается у 15–35% госпитализированных пациентов с ЦП, тогда как в общей популяции стационарных пациентов частота ее развития составляет 5–7% [8, 9].

Жизненный прогноз пациентов с ЦП во многом зависит от развития осложнений. Из них хорошо известны желудочно-кишечные кровотечения (летальность 40%), энцефалопатия (летальность 30%) и инфекционные осложнения (летальность 30%) [10], такие как *спонтанный бактериальный перитонит* (СБП) (25%), инфекции мочевыделительной системы (20%), инфекции дыхательной системы (пневмония) (15%), бактериемия (12%) [11].

В последние годы активно дискутируется вопрос о роли инфекции *Clostridium difficile* (*C. difficile*) в развитии осложнений и увеличении летальности пациентов в терапевтической и гастроэнтерологической практике. Отмечается расширение групп риска развития данной инфекции, увеличивается число внутри- и внебольничных случаев, появляются более тяжелые формы заболевания, отмечается его склонность к рецидивированию [12].

Первые данные о пациентах с заболеваниями печени, инфицированных *C. difficile*, появились в литературе более 30 лет назад [13, 14]. Затем было описано множество случаев развития клостридиальной инфекции у пациентов с заболеваниями печени, как острыми, так и хроническими, в частности при ЦП [15, 16]. Исследования, проведенные в нескольких центрах, показали, что нозокомиальная клостридиальная инфекция чаще наблюдается у пациентов с заболеваниями печени (22%), причем большинство из них – больные ЦП [класс по Child–Pugh – A (17%), B (50%), C (28%)] [17–19]. С целью определения *C. difficile* были использованы разные методы: *иммуноферментный анализ* (ИФА) для выявления токсинов А и В, посевы кала, полимеразная цепная реакция [17, 18].

Среди известных факторов риска инфицирования *C. difficile* можно выделить наиболее характерные для пациентов ЦП – частые госпитализации в стационар, предшествующее лечение антибактериальными препаратами [20, 21] и длительный прием *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [22, 23].

Согласно данным литературы, *C. difficile* чаще выявляют у пациентов с ЦП и наличием осложнений: гепаторенального синдрома (4,8%

против 3,0%), пневмонии (14,2% против 7,8%), СБП (0,9% против 0,5%), инфекции мочевых путей (21,3% против 12,1%) [24].

Клиническая картина клостридиальной инфекции разнообразна: от бессимптомного течения до тяжелых колитов и сепсиса. Характерные проявления – диарея, дискомфорт в животе, иногда лихорадка, которые были описаны только у 7 (13%) из 34 пациентов с ЦП, у остальных инфекция протекала бессимптомно [21].

Для лечения инфекции *C. difficile* применяют метронидазол и ванкомицин, известны случаи использования рифаксимиона [21]. Применение пробиотиков и лактулозы при определенных поражениях печени может способствовать снижению риска инфицирования, так как уменьшается воздействие токсинов на толстую кишку [27].

Согласно данным литературы, среди пациентов с ЦП в сочетании с инфекцией *C. difficile* были выявлены более высокая смертность (13,8% против 9,6%), увеличение сроков пребывания в стационаре (14,4 дня против 12,7 дня), более высокие затраты на их ведение и лечение [24, 25, 28]. Соответственно изучение роли *C. difficile* имеет вполне серьезное обоснование.

Цель настоящего исследования – оценка частоты выявления инфекции *C. difficile* у пациентов с декомпенсированным ЦП и ее влияния на тяжесть их состояния и характер осложнений.

Материал и методы исследования

Проспективное исследование проведено на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», где в отделении гепатологии под наблюдением находилось 258 пациентов с ЦП. При поступлении в стационар проводили сбор анамнеза и общий осмотр пациентов, а также ежедневно – термометрию, измерение пульса на лучевой или сонной артерии, *артериальное давление* (АД) ручным тонометром методом Короткова с подсчетом среднего АД, характеризующего системную циркуляцию, по формуле: $АД_{ср} = (АД_{сис\tau} - АД_{диас\tau}) / 3 + АД_{диас\tau}$.

Пациентам выполняли общий и биохимический анализы крови, анализ коагулограммы, электрокардиографическое исследование сердца, *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС), *эхокардиографию* (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса и диастолической функции левого желудочка (отношение E/A), рентгенологическое исследование органов грудной полости, при необходимости – компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, а также лечебно-диагностический лапароскопический

Таблица 1

Распределение пациентов с установленной инфекцией *C. difficile* и пациентов, у которых инфекция *C. difficile* не выявлена, по возрасту и полу

Показатель		<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	Значимость различий, p
Возраст, годы (среднее ± СКО)		52,08±11,29	46,33±10,32	p=0,078 (t-критерий Стьюдента)
Пол	женский	9 (34,6)	10 (47,6)	p=0,366 (критерий χ^2)
	мужской	17 (65,4)	11 (52,4)	

Примечание. В скобках — число больных в процентах.

Диагноз ЦП устанавливали на основании клинических симптомов и результатов лабораторно-инструментального обследования, проведение гистологического исследования таким пациентам противопоказано из-за наличия ряда осложнений (выраженная тромбоцитопения, асцит и пр.). Тяжесть состояния пациентов оценивали с помощью классификации степени тяжести по Child–Pugh, а также оценочных шкал MELD и MELD-Na. В случае алкогольной этиологии поражения печени при поступлении у пациентов выявляли декомпенсацию ЦП и признаки алкогольного гепатита, вызванные предшествовавшим практически во всех случаях алкогольным эксцессом, тяжесть состояния и ближайший жизненный прогноз таких пациентов оценивали с помощью индекса Maddrey. Кроме того, пациентам дополнительно выполняли: исследование кала с помощью ИФА для выявления токсинов А и В *C. difficile*, водородный дыхательный тест с лактулозой с целью диагностики избыточного бактериального роста (ИБР) в тонкой кишке.

В исследование были включены 47 пациентов с ЦП различной этиологии с декомпенсированной функцией печени (класс В по Child–Pugh у 27 больных, класс С — у 20). Критериями исключения служили онкологические заболевания любой локализации, хронические заболевания органов и систем в стадии декомпенсации (почечная, дыхательная, сердечная недостаточность и др.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета «SPSS», ver. 20.0. Проверку результатов наблюдений на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Для анализа данных применяли параметрические методы (для данных, подчиняющихся нормальному закону распределения) и непараметрические методы (для данных, не соответствующих нормальному распределению). Для сравнения переменных между двумя независимыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни или двухвыборочный t-критерий Стьюдента, а для множественных сравнений — критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение номинальных при-

знаков осуществляли с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. За уровень достоверности статистических показателей принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 47 пациентов с ЦП, включенных в исследование, инфекция *C. difficile* была выявлена у 26 (55,3%) больных ЦП классов В и С по Child–Pugh, из них у 9 (19,1%) больных при исследовании кала был обнаружен токсин А *C. difficile*, а у 26 (55,3%) — токсин В *C. difficile*. Только у 2 (4,3%) пациентов, у которых была диагностирована инфекция *C. difficile*, отмечались ее клинические проявления в виде диареи и дискомфорта в животе, у остальных пациентов клиническая картина укладывалась в характерную для декомпенсации состояния.

При обследовании у всех пациентов была выявлена ассоциация *C. difficile* с ИБР в тонкой кишке. С помощью водородно-дыхательного теста с лактулозой ИБР в тонкой кишке был установлен у 18 (38,3%) пациентов. Процент пациентов с инфекцией *C. difficile* в этой группе (n=10, 55,6%) и группе без ИБР в тонкой кишке (n=16, 55,2%) достоверно не различался (p=0,980, критерий χ^2).

Возраст пациентов с установленной клостридиальной инфекцией статистически значимо не отличался от возраста пациентов, у которых инфекция *C. difficile* не обнаружена, а распределение пациентов по полу было сопоставимым (табл. 1).

Процент пациентов с ЦП той или иной этиологии в группах больных с инфекцией *C. difficile* и без нее был сопоставим (p=0,400, критерий χ^2) (рис. 1).

Для оценки степени тяжести состояния больных ЦП использовали шкалу Child–Pugh: количество баллов в группах больных с установленной клостридиальной инфекцией и не инфицированных *C. difficile* достоверно не различалось (9,0 [8,0–10,25] в группе больных с инфекцией *C. difficile* и 9,0 [7,0–10,0] в группе неинфицированных; p=0,647, U-критерий Манна–Уитни). В то же время количество баллов по шкалам MELD и MELD-Na у пациентов с инфекцией *C. difficile*

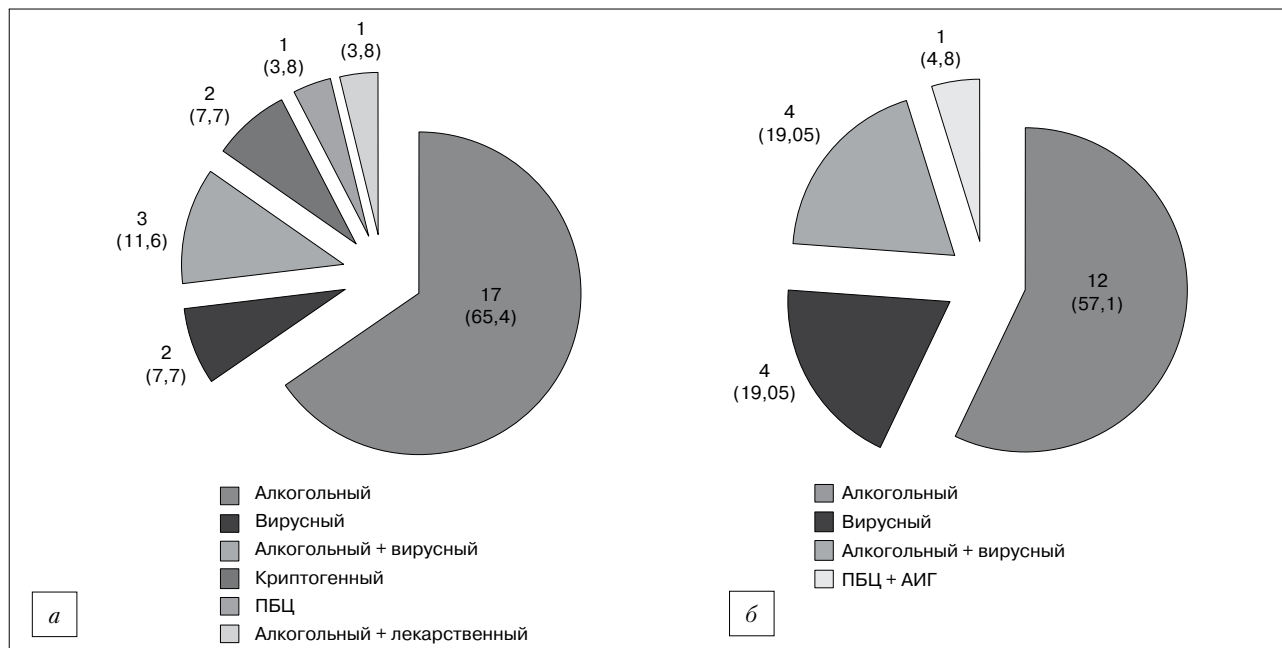


Рис. 1. Распределение пациентов с инфекцией *C. difficile* и пациентов, у которых инфекция *C. difficile* не выявлена, в зависимости от этиологии ЦП (в скобках — число больных в процентах). ПБЦ — первичный билиарный цирроз; АИГ — аутоиммунный гепатит.

Fig. 1. Distribution of patients with *C. difficile* infection and those in whom *C. difficile* was not diagnosed, according to LC etiology (%). PBC — primary biliary cirrhosis; AIH - autoimmune hepatitis.

и пациентов, не инфицированных *C. difficile*, было сопоставимым (15,0 [12,75–18,25] по сравнению с 15 [12,0–20,5], $p=0,957$ и 15,0 [13,0–20,0] по сравнению с 17,0 [14,0–21,0], $p=0,390$, U-критерий Манна–Уитни). Среди больных ЦП алкогольной этиологии среднее количество баллов по индексу Maddrey в группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, составило $74,48 \pm 34,35$ и достоверно превышало аналогичный показатель в группе неинфицированных пациентов ($67,5 \pm 26,16$, $p=0,002$, t-критерий Стьюдента; рис. 2).

При сопоставлении числа пациентов с асцитом разной степени выраженности по классификации IAC между группами пациентов с инфекцией *C. difficile* и неинфицированных пациентов статистически значимые различия не установлены ($p=0,810$, критерий χ^2).

Учитывая тот факт, что одним из факторов риска развития клостридиальной инфекции считают частые госпитализации пациентов, при оценке характера течения заболевания печени установлено, что 13 (50%) из 26 пациентов с инфекцией *C. difficile* были госпитализированы в течение полугода до момента включения в исследование. Число пациентов, не инфицированных *C. difficile*, которым потребовалась госпитализация, составило 11 (52,4%) ($p=0,871$, критерий χ^2).

Следующий независимый фактор риска, по данным литературы, — прием антибактериальных препаратов, поэтому в исследовании было изучено применение их у пациентов в течение полугода

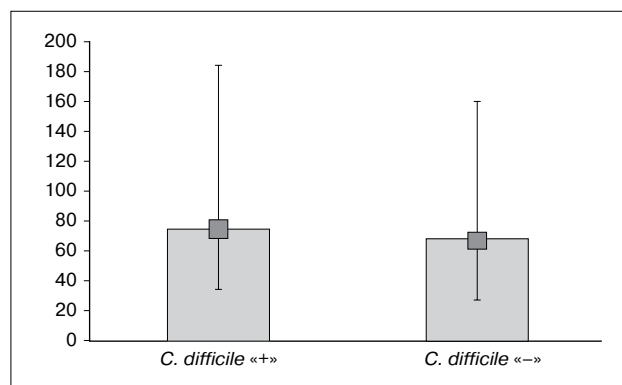


Рис. 2. Количество баллов по индексу Maddrey у пациентов, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*. Верхняя граница столбиков и маркер соответствуют среднему значению, планки погрешностей — среднеквадратичному отклонению. Среди пациентов с алкогольным ЦП, включенных в исследование, количество баллов по индексу Maddrey значительно выше у больных с клостридиальной инфекцией ($74,48 \pm 34,35$), чем у пациентов, у которых получены отрицательные результаты анализа кала на токсины *C. difficile* ($67,5 \pm 26,16$; $p=0,002$).

Fig. 2. Maddrey score according to the presence or absence of *C. difficile* infection. The top of columns and marker correspond to mean value, levels of errors — to root-mean-square deviation. Alcoholic LC patients with clostridial infection included in the study had higher Maddrey score ($74,48 \pm 34,35$), then those with negative *C. difficile* toxins stool test ($67,5 \pm 26,16$; $p=0,002$).

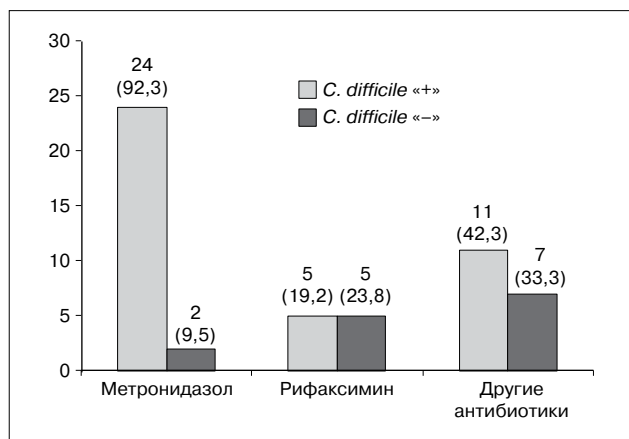


Рис. 3. Частота проведения антибактериальной терапии пациентам, инфицированным и не инфицированным *C. difficile*, включенным в исследование. Статистически значимые данные получены у пациентов, получавших метронидазол, который до включения в исследование чаще назначали пациентам с кластридиальной инфекцией (92,3% против 9,5%; $p < 0,001$, критерий χ^2). В скобках — число больных в процентах.

Fig. 3. Frequency of antibacterial therapy in relation to the presence or absence of *C. difficile* infection. Statistically significant data are obtained for metronidazole that patients with clostridial infection received more frequently (92.3% versus 9.5%; $p < 0.001$, χ^2). In brackets - the number of patients as a percentage.

до включения в исследование. Согласно полученным данным, пациенты с инфекцией *C. difficile* получали антибактериальные препараты в течение последнего полугодия значительно чаще, чем пациенты, не инфицированные *C. difficile* [10/16 (62,5%) по сравнению с 3/21 (16,7%) соответственно; $p = 0,065$, критерий χ^2].

На рис. 3 представлен спектр антибактериальных препаратов, назначенных пациентам с инфекцией *C. difficile* и не инфицированным

C. difficile в течение полугодия, который достаточно однообразен, учитывая принятые рекомендации по лечению ЦП [10]. Пациентам, инфицированным *C. difficile*, метронидазол назначали значительно чаще, чем неинфицированным [24 (92,3%) пациента по сравнению с 2 (9,5%) пациентами; $p < 0,001$, критерий χ^2]. Достоверные различия в частоте проведения антибактериальной терапии с применением рифаксими́на или других антибактериальных препаратов не зарегистрированы ($p = 0,703$ и $p = 0,529$ соответственно, критерий χ^2).

Еще один значимый фактор риска развития кластридиальной инфекции — длительный прием ИПП, поэтому мы изучили этот фактор у обследуемых пациентов. Установлено, что ИПП получали 18 (69,2%) пациентов с инфекцией *C. difficile* и 18 (85,7%), неинфицированных пациентов ($p = 0,3$, критерий χ^2).

В связи с тем что в исследование были включены пациенты с декомпенсированным ЦП, мы решили выявить особенности гемодинамики в зависимости от наличия кластридиальной инфекции. В табл. 2 представлены показатели систолического, диастолического и среднего АД у пациентов с ЦП классов В и С по Child–Pugh в зависимости от наличия инфекции *C. difficile*. Установлено, что только уровень диастолического артериального давления у пациентов, инфицированных *C. difficile*, был статистически значимо выше по сравнению с таковым у пациентов, не инфицированных *C. difficile* ($p = 0,024$, U-критерий Манна–Уитни; рис. 4).

МАР ниже 80 мм рт. ст. было выявлено у 3 (11,5%) из 26 пациентов, инфицированных *C. difficile*, и у 6 (28,6%) из 21 неинфицированного пациента ($p = 0,263$, критерий χ^2).

При сопоставлении описанных групп в зависимости от наличия гидроторакса (одно- или двусто-

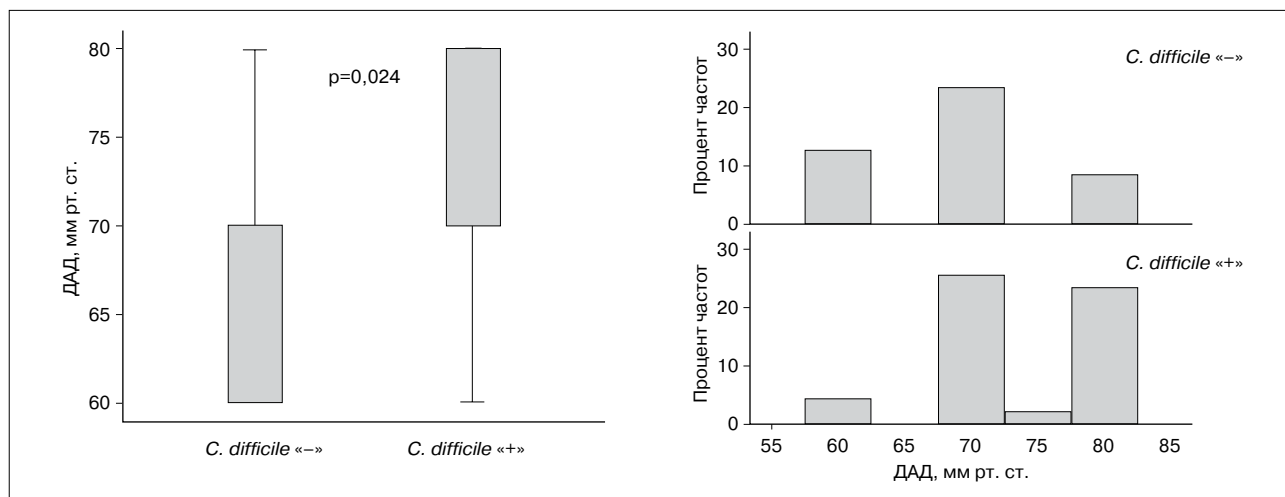


Рис. 4. Показатели ДАД у пациентов, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*.

Fig. 4. DBP in infected and non-infected by *C. difficile*

Таблица 2

Уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления в зависимости от наличия инфекции *C. difficile*

Показатель	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	p**
АД _{сис}	110 (100–120)*	120 (100–120)	0,282
АД _{диаст}	70 (60–70)	70 (70–80)	0,024
АД _{среднее}	83,3 (75–86,7)	86,6 (80,0–93,3)	0,096

* Данные представлены как медианы (межквартильный интервал).

**U-критерий Манна–Уитни.

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; МАР – среднее АД.

Таблица 3

Лабораторные показатели, для которых установлены статистически значимые или близкие к ним различия между группами пациентов, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*

Показатель	<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	p
Фиброген, г/л	2,91 [2,32–3,825]*	2,08 [1,72–3,065]	0,018**
Количество эритроцитов в поле зрения в моче	2 [0–15]	0 [0–1,5]	0,029**
Креатинин, мг/дл	0,875 [0,698–1,125]	0,69 [0,53–1,035]	0,083**
Натрий, ммоль/л	139,192±3,556	137,095±3,974	0,067***

*Данные представлены как медианы (межквартильный интервал) для данных, имеющих ненормальное распределение, или средние значения ± СКО для данных, имеющих нормальное распределение.

**U-критерий Манна–Уитни.

***t-критерий Стьюдента.

ронного), пневмонии, эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, инфекции мочевыводящих путей, сахарного диабета 2-го типа и/или аутоиммунного тиреоидита, статистически значимые различия не выявлены ($p=0,190$, $p=0,437$, $p=0,696$, $p=0,081$, $p=0,351$ соответственно, критерий χ^2).

В табл. 3 представлены лабораторные показатели, для которых установлены статистически значимые различия или выявлены тенденции между пациентами, инфицированными и не инфицированными *C. difficile*. Единственными показателями, которые достоверно различались в этих группах пациентов, оказались уровень фибриногена и выраженность микрогематурии ($p=0,018$ и $p=0,029$, U-критерий Манна–Уитни).

По данным ЭГДС, *варикозно-расширенные вены пищевода* (ВРВП) выявлены у 21 (80,8%) пациента с инфекцией *C. difficile* и 16 (76,2%) неинфицированных больных ($p=0,703$, критерий χ^2). При этом в первой группе преобладали пациенты с ВРВП III степени (42,3%), а во второй – пациенты с ВРВП II степени (47,6%). Число пациентов с ВРВП той или иной степени в группах больных, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*, достоверно не различалось ($p=0,053$, критерий χ^2).

Результаты УЗИ органов брюшной полости у пациентов с ЦП, включенных в исследование, в зависимости от наличия инфекции *C. difficile*

приведены в табл. 4. При сравнении групп пациентов с клостридиальной инфекцией и без нее достоверные различия между ними установлены только по величине краниокаудального размера левой доли печени ($p=0,026$, t-критерий Стьюдента).

При сопоставлении данных, полученных в ходе стандартной трансоракальной ЭхоКГ у пациентов, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*, статистически значимые различия не выявлены. Тем не менее следует отметить, что различия между величиной САД в легочной артерии (28,5 [25,0–35,0] у пациентов с инфекцией *C. difficile* и 26,0 [24,0–29,0] у пациентов без нее) и отношением Е/А (1,0 [0,78–1,22] и 1,15 [1,01–1,27] соответственно) были близки к установленному в исследовании уровню значимости ($p<0,05$) и составили $p=0,057$ и $p=0,071$ соответственно.

Обсуждение результатов

Группе пациентов с ЦП различной этиологии было проведено исследование на наличие клостридиальной инфекции, в ходе которого инфекция *C. difficile* выявлена у 26 (55,3%) больных ЦП классов В и С по Child–Pugh. В группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, преобладали пациенты с ЦП класса В по Child–Pugh (15/26; 57,69%). По данным литературы, часто-

Таблица 4

Результаты УЗИ органов брюшной полости у пациентов, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*

Параметр	<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	p**
Переднезадний размер правой доли печени, мм	125,73±30,16*	134,76±40,54	0,402
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	158,89±24,9	150,33±37,97	0,358
Переднезадний размер левой доли печени, мм	77,92±22,23	73,76±21,95	0,524
Краниокаудальный размер левой доли печени, мм	101,19±24,63	85,05±22,85	0,026
Диаметр воротной вены, мм	11,83±2,05	11,8±2,27	0,961
Продольный размер селезенки, мм	142,62±23,62	140,89±14,9	0,772
Поперечный размер селезенки, мм	56,0±7,78	55,14±10,86	0,754
Диаметр селезеночной вены, мм	9,3±2,29	9,55±2,26	0,729

*Данные представлены как средние значения ± СКО.

**t-критерий Стьюдента.

та выявления инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП в различных исследованиях колеблется от 1,6 до 5,7% [29, 30]. Частота обнаружения инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, относящихся к категории бессимптомных носителей, составляет 20% [31]. В настоящем исследовании частота диагностики инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП составила 55,3% и превышала таковую в работах, описанных ранее. Это можно объяснить тем, что исследование кала на токсины *C. difficile* выполняли всем пациентам, включенным в исследование. При использовании такой тактики обычно отмечается более высокая частота выявления инфекции *C. difficile* у пациентов.

Согласно результатам работ V.G. Loo и соавт. [26], G. Garcia-Tsao и соавт. [25], M.R. Brown и соавт. [32], наиболее значимым фактором риска развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП является прием антибактериальных препаратов, в частности цефалоспоринов третьего поколения, часто назначаемых этим пациентам, и фторхинолонов [26, 33]. Применение рифаксимины, наоборот, не сопровождается повышением риска развития инфекции *C. difficile* [34]. Более того, установлено, что этот препарат эффективен в лечении рецидивирующей инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, перенесших трансплантацию печени [21]. Несмотря на то что существует ряд антибактериальных препаратов, на фоне терапии которыми риск развития инфекции *C. difficile* наиболее высок, следует учитывать, что применение метронидазола и ванкомицина также может служить причиной возникновения инфекции *C. difficile* [33].

В соответствии с результатами настоящего исследования пациенты, у которых был установлен диагноз инфекции *C. difficile*, получали в течение последнего полугодия антибактериальные препараты, в том числе метронидазол, чаще, чем пациенты, не инфицированные *C. difficile*. Тем

не менее эти различия достигли уровня статистической значимости только при сопоставлении подгрупп больных, получавших и не получавших метронидазол. Эти данные нужно интерпретировать с осторожностью, поскольку метронидазол является препаратом выбора при лечении инфекции *C. difficile*. Кроме того, следует отметить, что назначение рифаксимины не оказывало значимого влияния на частоту развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, включенных в исследование, что согласуется с данными литературы [21, 34].

Согласно результатам недавно проведенного исследования, терапию ИПП получают 78,3% пациентов с ЦП [35]. J.S. Vajaj и соавт. [24] показали, что применение ИПП способствует увеличению риска возникновения инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП в 37,7 раза (отношение шансов 37,7, 95% доверительный интервал 6,22–227,6). В то же время, как свидетельствуют полученные в настоящем исследовании данные, прием ИПП не был ассоциирован с повышенным риском развития инфекции *C. difficile*, что согласуется с данными С.М. Surawicz [36].

Что касается остальных вероятных факторов риска возникновения инфекции *C. difficile*, перечисленных А. Trifan и соавт. [33], ни возраст пациентов, ни мужской пол, ни госпитализация в течение 6 мес, предшествовавших проведению исследования, ни факт наличия сопутствующих заболеваний, ни иммуносупрессивная терапия не оказывали значимого влияния на частоту развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, включенных в настоящее исследование. Объяснить это можно тем, что в нем число пациентов, у которых был установлен тот или иной потенциальный фактор риска возникновения инфекции *C. difficile* при ЦП, было незначительным (например, только 4 пациента получали иммуносупрессивную терапию, а сопутствующие заболевания были менее

чем у 10 пациентов), поэтому взаимосвязь, установленную ранее другими исследователями, выявить не удалось. Аналогичные результаты были получены, в частности, в исследовании, проведенном J.S. Vajaj и соавт. [24].

При анализе лабораторных параметров у пациентов, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*, установлено, что уровни фибриногена, креатинина и натрия в первой группе больных статистически значимо превышали таковые во второй. M. Hashimoto и соавт. [37] в своей работе показали, что уровень креатинина выше 1,5 мг/дл у пациентов с ЦП до трансплантации печени служит независимым фактором риска возникновения инфекции *C. difficile* в течение 3 мес после операции. Согласно результатам проведенного нами исследования, у пациентов с ЦП алкогольной этиологии количество баллов по индексу Maddrey выше в группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Такой результат подтверждает и описанную в литературе закономерность — повышение частоты развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП по мере увеличения класса ЦП по Child–Pugh [33, 37].

Исследования по изучению влияния портальной гипертензии на риск возникновения инфекции *C. difficile* к настоящему времени не опубликованы. В выполненном нами исследовании частота

выявления ВРВП при ЭГДС у пациентов, инфицированных и не инфицированных *C. difficile*, достоверно не различалась. Аналогично, по данным УЗИ органов брюшной полости, зависимость между наличием инфекции *C. difficile* и признаком портальной гипертензии не установлена.

Заключение

Частота выявления инфекции *C. difficile* у пациентов с декомпенсированным ЦП высокая (55,3% по данным проведенного нами исследования), при этом она протекает преимущественно бессимптомно (у 95,7% больных). Причины такого течения инфекции недостаточно изучены. Клостридиальная инфекция увеличивает тяжесть состояния больных с поражением печени алкогольной этиологии, что подтверждается большим количеством баллов по индексу Maddrey. Инфекция *C. difficile* значительно чаще наблюдается у пациентов, которые в течение последних 6 мес получали антибактериальную терапию метронидазолом. Несмотря на то что метронидазол является одним из препаратов выбора при эрадикации *C. difficile*, полученные данные свидетельствуют в пользу наличия описанной в литературе связи терапии метронидазолом с возникновением клостридиальной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest

Список литературы/References

1. Здравоохранение: некоторые важные результаты и показатели 2015 г. - <http://government.ru/info/22698/#22698=23:1:Aih,23:16:x1o> - 19.04.2016 [Health care: selected important results and scores in 2015 - <http://government.ru/info/22698/#22698=23:1:Aih,23:16:x1o> - 19.04.2016].
2. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. J. Hepatol 2004;41:522-7.
3. Морозова М.А. Дифференциальный диагноз лихорадки у больных с диффузными заболеваниями печени: Дис. ... канд мед наук. М.; 2012 [Morozova M.A. The differential diagnosis of fever in diffuse liver diseases: MD degree thesis. M.; 2012].
4. Wong F., Bernardi M., Balk R. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005; 54(5):718-25.
5. Wheeler G. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health 2003; 27(4):300-6.
6. Navasa M., Fernandez J., Rodes J. Bacterial Infections in liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31:616-25.
7. Garcia-Tsao G. Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis. J Hepatol 2005; 42:585-92.
8. Жаркова М.С. Бактериальная транслокация в патогенезе инфекционных осложнений у больных циррозом печени. Дис. ... канд мед наук. М.; 2012 [Zharkova M.S. Bacterial translocation in pathogenesis of infectious complications of liver cirrhosis MD degree thesis. M.; 2012].
9. Nanji A.A. Role of Kupffer cells in alcoholic hepatitis. Alcohol 2002; 27:13-5.
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Метод рекомендации для врачей. М.: Литтерра; 2011 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Fedosyina Ye.A. Treatment of liver cirrhosis complications: a reference for physicians. M.: Litterra; 2011].
11. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V. et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35:140-8.
12. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015;6:5-17 [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova Ye.A., Lapina T.L., Lyashenko O. S., Ivashkin K.V. Clostridium difficile-associated disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 6:5-17].
13. Moriarty H.J., Scobie B.A. Pseudomembranous colitis in a patient on rifampicin and ethambutol. N Z Med J 1980; 91:294-5.
14. Saginur R., Fogel R., Begin L., Cohen B., Mendelson J. Splenic abscess due to Clostridium difficile. J Infect Dis 1983;147:1105.
15. Gellad Z.F., Alexander B.D., Liu J.K. et al. Severity of Clostridium difficile-associated diarrhea in solid

- organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2007; 9:276-80.
16. Wong N.A., Bathgate A.J., Bellamy C.O. Colorectal disease in liver allograft recipients - a clinicopathological study with follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:231-6.
 17. Vanjak D., Girault G., Branger C., Rufat P., Valla D.C., Fantin B. Risk factors for Clostridium difficile infection in a hepatology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:202-4.
 18. Albright J.B., Bonatti H., Mendez J. et al. Early and late onset Clostridium difficile-associated colitis following liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:856-66.
 19. Gravel D., Miller M., Simor A. et al; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health care-associated Clostridium difficile infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:568-76.
 20. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:1071-81.
 21. Neff G., Zacharias V., Kaiser T.E., Gaddis A., Kemmer N. Rifaximin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection after liver transplantation: A case series. *Liver Transpl* 2010; 16:960-3.
 22. Jump R.L., Pultz M.J., Donskey C.J. Vegetative Clostridium difficile survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and C. difficile-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2883-7.
 23. Kalaitzakis E., Bjornsson E. Inadequate use of proton-pump inhibitors in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:512-8.
 24. Bajaj J.S., Ananthakrishnan A.N., Hafeezullah M. et al. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:106-13.
 25. Garcia-Tsao G., Surawicz C.M. Editorial: Clostridium difficile infection: Yet another predictor of poor outcome in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:114-6.
 26. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442-9.
 27. Ito Y., Moriwaki H., Muto Y., Kato N., Watanabe K., Ueno K. Effect of lactulose on short-chain fatty acids and lactate production and on the growth of faecal flora, with special reference to Clostridium difficile. *J Med Microbiol* 1997; 46:80-4.
 28. Gravel D., Miller M., Simor A. et al; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health care-associated Clostridium difficile infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:568-76.
 29. Borzio M., Salerno F., Piantoni L., Cazzaniga M., Angeli P., Bissoli F. et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33:41-8.
 30. Singal A.K., Salameh H., Kamath P.S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:105-12.
 31. Barbut F., Petit J.C. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:405-10.
 32. Brown M.R., Jones G., Nash K.L., Wright M., Guha I.N. Antibiotic prophylaxis in variceal hemorrhage: timing, effectiveness and Clostridium difficile rates. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5317-23.
 33. Trifan A., Stoica O., Stanciu C., Cojocariu C., Singeap A.M., Girleanu I., Miftode E. Clostridium difficile infection in patients with liver disease: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(12):2313-24.
 34. Neff G.W., Jones M., Jonas M., Ravinuthala R., Novick D., Kaiser T.E., Kemmer N. Lack of Clostridium difficile infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:188-92. doi:10.1097/MCG.0b013e318276be13.
 35. Dultz G., Piiper A., Zeuzem S., Kronenberger B., Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:459-66.
 36. Surawicz C.M. The acid test: is proton pump inhibitor therapy an independent risk factor for Clostridium difficile-associated disease? *Gastroenterology* 2007;133:355-7.
 37. Hashimoto M., Sugawara Y., Tamura S., Kaneko J., Matsui Y., Togashi J., Makuuchi M. Clostridium difficile-associated diarrhea after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2072-6.