

Clostridium difficile-ассоциированная болезнь у пациентов многопрофильного стационара и факторы риска ее развития

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

¹ Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

***Clostridium difficile*-associated disease in versatile hospital patient population and risk factors for its development**

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

¹ Municipal autonomic health care institution «City Hospital No. 40», Yekaterinburg, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить удельный вес больных с *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара и выявить факторы риска ее развития.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 131 истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая

Aim of investigation. To estimate proportion of patients with *Clostridium difficile*-associated disease in the spectrum of patients of versatile hospital and reveal its risk factors.

Material and methods. Retrospective analysis of 131 case records of the in-patients of Yekaterinburg City Hospital No. 40 for the year 2014 who developed diarrhea during antibacterial therapy was carried out.

Ярушина Ядвига Николаевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: yarushina.ya@yandex.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Yarushina Yadviga N. — gastroenterologist, of gastroenterology department, City Hospital No. 40. Contact information: yarushina.ya@yandex.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Колотова Галина Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФУВ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», заместитель главного врача по медицинской помощи МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: kolotova@gkb40.ur.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Kolotova Galina B. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases, Ural state medical university; deputy chief physician for medical care issues, City Hospital No. 40. Contact information: kolotova@gkb40.ur.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Руднов Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: vrudnov@mail.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Rudnov Vladimir A. — MD, PhD, professor, head of the chair of anesthesiology and resuscitation, Ural state medical university, deputy chief physician for anesthesiology and intensive care, City Hospital No. 40. Contact information: vrudnov@mail.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Багин Владимир Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 5 МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: baginvla@gmail.com; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Bagin Vladimir A. — MD, head of the department of anesthesiology and intensive care No. 5, City Hospital No. 40. Contact information: baginvla@gmail.com; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Поступила: 18.06.2017 / Received: 18.06.2017

больница № 40» (МАУ ГКБ № 40) г. Екатеринбурга в 2014 г., у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. По результатам исследования копрофильтата на *Clostridium difficile* (CD) пациенты были разделены на две группы: 71 пациент с положительным результатом и 60 — с отрицательным.

Результаты. Удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в МАУ ГКБ № 40, по данным за 2014 г., составил 0,14% от общего числа госпитализированных. Предикторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, у пациентов являются: возраст больше 65 лет (отношение шансов — ОШ=3,43; 95% доверительный интервал — ДИ 1,06–11,08; $p=0,0409$), индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ=2,92, 95% ДИ 1,33–6,44; $p=0,0114$), наличие анемии (ОШ=4,35, ДИ 1,98–9,54; $p=0,0003$), госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) длительностью более 1 сут (ОШ=10,59; 95% ДИ 2,35–47,69; $p=0,0002$) и в отделения хирургического профиля (ОШ=2,46; 95% ДИ 1,16–5,20; $p=0,0276$), проведение оперативного вмешательства (ОШ=3,06; 95% ДИ 1,33–7,04; $p=0,0120$), пребывание пациентов в стационаре более 5 сут (ОШ=3,87; 95% ДИ 1,87–8,01; $p=0,0004$), проведение хронического диализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ОШ=8,56; 95% ДИ 1,05–69,69; $p=0,0210$), установка уретрального катетера (ОШ=3,43; 95% ДИ 1,06–11,08; $p=0,0409$), прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) более 7 сут (ОШ=7,76; 95% ДИ 1,69–35,53; $p=0,0032$), проведение антибактериальной терапии более 5 сут (ОШ=4,10; 95% ДИ 1,93–8,68; $p=0,0003$), проведение более чем одного курса антибактериальной терапии (ОШ=5,31; 95% ДИ 1,12–25,03; $p=0,0365$), применение цефтриаксона (ОШ=3,21; 95% ДИ 1,51–6,82; $p=0,0036$).

Выводы. Факторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, являются: возраст более 65 лет, наличие нескольких сопутствующих заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов), хроническая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, анемия, госпитализация в ОРИТ и отделения хирургического профиля, хирургическое лечение, применение ИПП более 7 сут, проведение более чем одного курса антибиотикотерапии и длительность антибактериальной терапии более 5 сут, применение цефалоспоринов 3-й генерации.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, удельный вес, факторы риска.

According to fecal filtrate test for *Clostridium difficile* (CD), patients were divided into two groups: 71 patients had positive test, 60 — negative.

Results. Proportion of patients with *C. difficile*-associated disease in Yekaterinburg City Hospital No. 40 for the year 2014 was 0,14% of total in-patient number. Predictors of *C. difficile*-associated diarrhea risk were following: the age over 65 years (OR=3.43; 95%CI 1.06–11.08; $p=0.0409$), Charlson comorbidity index over 2 points (OR=2.92, 95%CI 1.33–6.44; $p=0.0114$), presence of anemia (OR=4.35, 95%CI 1.98–9.54; $p=0.0003$), admission to intensive care unit with staying for more than 1 day (OR=10.59; 95%CI 2.35–47.69; $p=0.0002$) and in surgical departments (OR=2.46; 95%CI 1.16–5.20; $p=0.0276$), surgical intervention (OR=3.06; 95%CI 1.33–7.04; $p=0.0120$), hospital stay for 5 days (OR=3.87; 95%CI 1.87–8.01; $p=0.0004$), chronic dialysis at chronic renal failure (OR=8.56; 95% of CI 1.05–69.69; $p=0.0210$), installation of an urethral catheter (OR=3.43; 95% of CI 1.06–11.08; $p=0.0409$), proton pump inhibitors (PPI) therapy for over 7 days (OR=7.76; 95% CI 1.69–35.53; $p=0.0032$), antibacterial therapy for over 5 days (OR=4.10; 95%CI 1.93–8.68; $p=0.0003$), more than one course of antibacterial treatment (OR=5.31; 95% CI 1.12–25.03; $p=0.0365$), ceftriaxone therapy (OR=3.21; 95%CI 1.51–6.82; $p=0.0036$).

Conclusions. Following risk factors for *C. difficile*-associated diarrhea were determined: age over 65 years, presence of several associated diseases (Charlson score >2), chronic renal failure that require hemodialysis, anemia, admission to intensive care unit and surgical departments, surgical treatment, PPI administration for over 7 days, more than one course of antibiotic treatment and duration of antibacterial therapy for more than 5 days, administration of 3rd generation cephalosporins.

Key words: *Clostridium difficile*, proportion, risk factors.

Для цитирования: Ярушина Я.Н., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь у пациентов многопрофильного стационара и факторы риска ее развития. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):20-28
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-20-28

For citation: Yarushina Ya.N., Kolotova G.B., Rudnov V.A., Bagin V.A. *Clostridium difficile*-associated disease in versatile hospital patient population and risk factors for its development. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):20-28
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-20-28

Введение

В течение последних двух десятилетий во многих странах мира отмечается устойчивое повышение заболеваемости инфекцией, обусловленной *Clostridium difficile* (CD-инфекция). Исследования, проведенные в США, Канаде и ряде европейских стран, свидетельствуют о росте распространенности этой инфекции среди населения. Так, в Канаде заболеваемость CD-инфекцией с 1991 по 2003 г. возросла более чем в 4 раза, в США — более чем в 2 раза, аналогичные показатели отмечаются и в странах Европы. Кроме того, прослеживается тенденция к увеличению числа случаев тяжелого течения CD-инфекции и летальных исходов [1–6].

В отдельных клинических исследованиях дана оценка частоты развития CD-инфекции у госпитализированных пациентов. В Германии с 2000 по 2012 г. самой частой причиной диареи у госпитализированных пациентов оказалась инфекция, обусловленная *Cl. difficile*, — 99 779 случаев, число умерших при этом возросло с 401 в 2001 г. до 4152 в 2011 г. [2].

К сожалению, в отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные исследованию частоты встречаемости CD-ассоциированной болезни в многопрофильных стационарах России [7, 8]. Вследствие различий в методологии этих исследований сделать обобщающее заключение не представляется возможным.

Увеличение доли тяжелых вариантов течения и неблагоприятных исходов CD-ассоциированной болезни служит обоснованием необходимости дальнейшего уточнения факторов риска ее развития. Известно, что наиболее значимым среди них является предшествовавшая *антибактериальная терапия* (АБТ). Так, во время проведения АБТ и в течение 1 мес после ее отмены риск развития CD-инфекции увеличивается в 7–10 раз и остается повышенным в 2–3 раза в течение еще 3 мес после завершения АБТ [2, 9]. Наиболее часто развитие CD-ассоциированной болезни связано с применением антибиотиков широкого спектра действия, комбинации нескольких антибиотиков и длительным курсом АБТ [2, 9–12]. К другим факторам риска развития CD-ассоциированной болезни относят: 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, наличие коморбидных заболеваний, включая хроническую почечную недостаточность, потребность в проведении хронического диализа, лейкоз, воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекцию [2, 9, 12–17].

За рамками проведенных исследований остались недостаточно изученными частота встречаемости CD-ассоциированной болезни среди пациентов многопрофильной клиники в условиях отечественной системы здравоохранения, имеющей определенные отличия в отношении стандартов оказания помощи на стационарном этапе, а также роль различных факторов риска в ее развитии. Все изложенное выше послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценить удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара и выявить факторы риска ее развития.

Материал и методы исследования

Дизайн: ретроспективное, обсервационное исследование.

Нами проведен ретроспективный анализ 131 истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая больница № 40» (МАУ ГКБ № 40) г. Екатеринбурга в 2014 г., 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 тыс. пациентов. Хирургическая служба представлена 398 койками, служба нейрохирургии и неврологии — 198, терапевтическая служба — 260, инфекционная — 265, акушерско-гинекологическая — 270, служба анестезиологии и реанимации — 75, специализированное отделение хронического диализа и детоксикации — 40 койками.

Критерии включения:

— пребывание пациента на лечении в любом отделении 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 течение 8 нед, предшествовавших госпитализации в стационар;

— применение ванкомицина и метронидазола на амбулаторном этапе в течение 8 нед, предшествовавших госпитализации в стационар.

При развитии диарейного синдрома всем пациентам проводили исследование копрофильтата на *Cl. difficile* (CD) с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) с использованием амплификатора «Терцик» (производитель — «ДНК-технология», г. Москва) и реактивов «АмплиСенс® *Clostridium difficile*-EPh» фирмы «АмплиСенс».

В медицинской документации проанализированы: клиническая картина, результаты объектив-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с антибиотикоассоциированной диарей

Характеристика	Пациенты с CD +, абс. число (%) (n = 71)	Пациенты с CD —, абс. число (%) (n = 60)	p
Пол:			
мужчины	21 (29,57)	23 (38,33)	0,3835
женщины	50 (70,42)	37 (61,66)	0,3835
Медиана возраста	42,0 (28;60,75)	37,5 (29;52)	0,2529
Болезни кишечника	13 (18,30)	3 (5,00)	0,0302
Болезни органов дыхания	19 (26,76)	27 (45,0)	0,0460
Болезни ССС	17 (23,94)	14 (23,33)	0,9010
Сепсис	3 (4,22)	4 (6,66)	0,7021
Болезни почек	15 (21,12)	12 (20,0)	0,9538
Болезни крови	37 (52,11)	12 (20,0)	0,0003
ВИЧ-инфекция	6 (8,45)	3 (5,00)	0,5070
Патология ЛОР-органов	3 (4,22)	4 (6,66)	0,7021
Другие заболевания	28 (39,43)	16 (26,66)	0,1750
Индекс Charlson	4 (2,5; 6,0)	3 (2;4)	0,1163

ного обследования и лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, ПЦР кала на *S. difficile*), преморбидный фон, особенности течения основного заболевания, проводимая терапия.

Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составил 71 пациент с положительным результатом исследования на CD: 21 (29,57%) мужчина и 50 (70,42%) женщин, медиана возраста пациентов 42,0 (28,0;60,75). Во вторую группу были включены 60 пациентов с отрицательным результатом исследования на CD: 23 (38,33%) мужчины и 37 (61,66%) женщин, медиана возраста 37,5 (29,0;52,0).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ MedCalc (ver 8.1.1.0). Для описания количественных показателей в исследуемых группах вычисляли медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Использовали методы непараметрической статистики — определяли критерий Манна–Уитни. Для описания качественных показателей вычисляли частоту встречаемости в виде процента. Для выявления достоверности различий в исследуемых группах использовали критерий хи-квадрат и критерий Фишера. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

В случае наличия достоверных различий в исследуемых выборках проводили оценку показателя *отношения шансов* (ОШ), а также границ его 95% *доверительного интервала* (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 1 января по 31 декабря 2014 г. в стационаре было проведено лечение 50244 больных. У 131 (0,26%) пациента на фоне АБТ развилась антибиотикоассоциированная диарея, из них у 71 (54,19%) выявлена *Cl. difficile* как ее причина. Удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара составил 0,14%.

Клиническая характеристика пациентов с антибиотикоассоциированной диареей представлена в табл. 1. Первую группу составил 71 пациент с положительным результатом исследования на CD (CD+), во вторую были включены 60 пациентов с отрицательным результатом (CD—); сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

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, 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 ее сосудов, *хроническая сердечная недо-*

Таблица 2

Факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с преморбидным фоном пациентов

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	Р
Пол:				
мужчины	21 (29,57)	23 (38,33)	0,67 (0,32–1,39)	0,3835
женщины	50 (70,42)	37 (61,66)	0,67 (0,32–1,39)	0,3835
Возраст более 65 лет	14 (19,7)	4 (6,66)	3,43 (1,06–11,08)	0,0409
Индекс Charlson >2	23 (32,39)	10 (16,66)	2,92 (1,33–6,44)	0,0114
Сахарный диабет	5 (7,04)	2 (3,33)	2,19 (0,41–11,75)	0,4523
Болезни ССС	17 (23,94)	14 (23,33)	1,03 (0,46–2,32)	0,9010
Беременность	6 (8,45)	2 (3,33)	2,67 (0,51–13,78)	0,2880
Анемия	37 (52,11)	12 (20,0%)	4,35 (1,98–9,54)	0,0003
ВИЧ-инфекция	6 (8,45)	3 (5,00)	1,75 (0,41–7,33)	0,5070
Дивертикулез кишечника	4 (5,63)	1 (1,66)	3,52 (0,38–32,40)	0,3743
ХОБЛ	3 (4,22)	0		0,2496
БА	0	3 (5,00)		0,0935

статочность (ХСН), в группу других заболеваний — острый аднексит, панкреонекроз, острый панкреатит, гангрена и флегмона конечностей, остеомиелит, парапроктит. Сепсис диагностировали на основании критериев АССР/SCCM 1992 г. [18]. При вычислении индекса коморбидности Charlson суммировали баллы возраста и соматических заболеваний, выявленных у пациентов [19].

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

У пациентов с отрицательным результатом исследования на CD диарея прекратилась на 2–3-е сутки после отмены АБТ, поэтому дополнительной коррекции медикаментозного лечения не потребовалось. Пациентам с положительным результатом в зависимости от тяжести течения диареи проводили терапию метронидазолом, ванкомицином или их комбинацией.

На следующем этапе исследования был проанализирован преморбидный фон у пациентов обеих групп (табл. 2).

Из характеристик преморбидного фона значимыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, явились возраст пациентов более 65 лет (ОШ=3,43; 95% ДИ 1,06–11,08) и индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ=2,92; 95% ДИ 1,33–6,44).

Обращает на себя внимание тот факт, что анемия также служила фактором риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ=4,35, 95% ДИ 1,98–9,54). В ряде исследований показано, что гематологические заболевания сопряжены с высоким риском развития CD-ассоциированной болезни, однако это были пациенты с онкологическими заболеваниями крови с разным уровнем гемоглобина, который не представлен в качестве самостоятельного фактора, способствующего возникновению инфекции [14, 15]. Для установления причин развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, на фоне анемии необходимо дальнейшее проведение исследований.

Некоторыми авторами показано, что при уменьшении количества CD4-лимфоцитов до 50 на 1 мм³ и меньше повышается риск развития CD-инфекции [17]. В настоящем исследовании не выявлено статистически значимых различий у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравниваемых группах больных.

Таблица 3

Факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с особенностями течения основного заболевания и его тяжестью

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Проведение операции	27 (38,03)	10 (16,66)	3,06 (1,33–7,04)	0,0120
В том числе:				
абдоминальных	12 (44,44)	6 (60,0)	0,53 (0,12–2,33)	0,4756
неабдоминальных	15 (55,55)	4 (40,0)	1,87 (0,04–8,19)	0,4756
Госпитализация:				
в хирургические отделения	32 (45,07)	15 (25,0)	2,46 (1,16–5,20)	0,0276
в терапевтические отделения	16 (22,53)	16 (26,66)	0,80 (0,36–1,77)	0,7306
в инфекционные отделения	23 (32,39)	29 (48,33)	0,51 (0,25–1,04)	0,0932
в ОРИТ	24 (33,80)	4 (6,66)	7,14 (2,31–22,07)	0,00019
Длительность госпитализации в ОРИТ > 1 сут	19 (26,76)	2 (3,33)	10,59 (2,35–47,69)	0,0002
Длительность госпитализации до развития диареи >5 сут	48 (67,60)	21 (35,0)	3,87 (1,87–8,01)	0,0004
Сепсис	3 (4,22)	4 (6,66)	0,61 (0,13–2,87)	0,7020
ХПН 3А проведение хронического диализа	9 (12,67)	1 (1,66)	8,56 (1,05–69,69)	0,0210
Рак кишечника	5 (7,04)	0		0,0621
Пневмония	8 (11,26%)	9 (15,0)	0,71 (0,25–1,99)	0,7096
Аднексит	4 (5,63)	1 (1,66)	3,52 (0,38–32,40)	0,3743
Аппендицит	3 (4,22)	1 (1,66)	2,60 (0,26–25,70)	0,6246
ОРВИ	6 (8,45)	15 (25,0)	0,27 (0,09–0,76)	0,0196
Инфекционный мононуклеоз	3 (4,22)	1 (1,66)	2,60 (0,26–25,70)	0,6245
Острый пиелонефрит	6 (8,45)	9 (15,0)	0,52 (0,17–1,56)	0,3694
Патология ЛОР-органов	3 (4,22)	4 (6,66)	0,61 (0,13–2,87)	0,7020

Вероятно, это объясняется тем, что в исследовании включали пациентов независимо от показателей иммунного статуса по количеству субпопуляции CD4-лимфоцитов.

В настоящем исследовании установлено, что пол и наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета, болезней ССС (ГБ, ХСН, ИБС, ОНМК), ХОБЛ, БА, дивертикулеза кишечника, не служили факторами, предрасполагающими к возникновению диареи, ассоциированной с CD-инфекцией.

Далее мы попытались уточнить влияние особенностей течения основного заболевания на риск развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (табл. 3).

Согласно представленным данным, наибольший риск был связан с госпитализацией пациентов в ОРИТ длительностью более 1 сут (ОШ=10,59, 95% ДИ 2,35–47,69) и пребыванием больных в отделениях хирургического профиля. У хирургических больных риск развития CD-ассоциированной болезни оказался значимо

Таблица 4

Факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с особенностями терапии

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	p
Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение 24 ч	5 (7,04)	0		0,06210
Уретральный катетер	14 (19,71)	4 (6,66)	3,43 (1,06–11,08)	0,0409
Уретральный катетер, установленный более чем на 1 сут	13 (18,30)	2 (3,33)	6,50 (1,40–30,09)	0,0111
Искусственное энтеральное питание более 24 ч	7 (9,85)	1 (1,66)	6,45 (0,77–54,03)	0,0696
ИПП	27 (38,02)	13 (21,66)	2,21 (1,01–4,83)	0,0664
ИПП, применяемые более 7 сут	15 (21,12)	2 (3,33)	7,76 (1,69–35,53)	0,0032
Глюкокортикостероиды	5 (7,04)	5 (8,33)	0,83 (0,22–3,02)	0,9578

выше, чем у пациентов терапевтического и инфекционного профиля (ОШ=2,46, 95% ДИ 1,16–5,20).

Факт проведения оперативного вмешательства также повышал риск развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ=3,06, 95% ДИ 1,33–7,04). Однако статистически значимых различий между оперативными вмешательствами разных видов не установлено. Некоторые авторы указывают, что операции на органах желудочно-кишечного тракта сопряжены с более высоким риском развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, по сравнению с оперативными вмешательствами другой локализации [2, 9].

Значимым негативным фактором явилось пребывание пациентов в стационаре более 5 сут (ОШ=3,87, 95% ДИ 1,87–8,01). Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, свидетельствующими об увеличении риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, по мере увеличения длительности пребывания пациентов в круглосуточном стационаре [2, 3, 10].

Другой фактор риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, – проведение заместительной почечной терапии в виде хронического гемодиализа (ОШ=8,56, 95% ДИ 1,05–69,69) [13]. Также отмечена тенденция к негативному влиянию на частоту развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, рака толстой кишки.

Интересен факт, что у пациентов с ОРВИ чаще развивался диарейный синдром, не связанный с *Cl.difficile*. Вероятно, это обстоятельство можно объяснить более молодым возрастом пациентов, меньшим количеством сопутствующих заболеваний, меньшей длительностью стационарного лечения и АБТ. Развитие диарейного синдрома у пациентов с ОРВИ как осложнения АБТ

является основанием для переосмысления обоснованности назначения антибиотиков с профилактической целью данным пациентам.

В табл. 4 представлены факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с особенностями терапии.

В их число вошло применение ИПП более 7 сут (ОШ=7,76, 95% ДИ 1,69–35,53). Согласно данным литературы, сам факт применения ИПП уже является фактором риска развития CD-инфекции [2, 9, 10, 20, 21]. Однако не представлены данные исследований о возможной связи длительности приема ИПП с риском развития CD-ассоциированной болезни, поэтому приводим собственные данные.

Установка уретрального катетера способствовала увеличению риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ=3,43, 95% ДИ 1,06–11,08). Прямое влияние наличия уретрального катетера на риск развития диареи проследить крайне сложно. Возможно, это обусловлено длительностью АБТ у пациентов с уретральным катетером.

Отмечена тенденция к росту риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, у пациентов, находившихся на ИВЛ более 24 ч (p=0,06210), что может быть связано с более высокой частотой развития инфекций нижних дыхательных путей при проведении длительной ИВЛ. Аналогичная тенденция отмечена у пациентов, находившихся на энтеральном питании более 24 ч (p=0,0696), что может быть обусловлено снижением кислотности желудочного сока, следствием чего является неспособность в достаточной степени уничтожать вегетативные формы CD [1, 2, 9, 22].

При анализе АБТ с рассмотрением классов примененных препаратов выявлено увели-

Таблица 5

Особенности АБТ как особый фактор риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	p
Длительность АБТ более 5 дней	41 (57,74)	15 (25,0)	4,10 (1,93–8,68)	0,0003
Необходимость проведения более чем одного курса АБТ	11 (15,49)	2 (3,33)	5,31 (1,12–25,03)	0,0365
Цефалоспорины 3-го поколения	59 (83,09)	39 (65,0)	2,64 (1,17–5,99)	0,0296
В том числе:				
цефтриаксон	55 (77,46)	31 (51,66)	3,21 (1,51–6,82)	0,0036
цефотаксим	4 (5,63)	8 (13,33)	0,38 (0,11–1,35)	0,1427
Цефалоспорины 1-го поколения	8 (11,26)	2 (3,33)	3,68 (0,75–18,05)	0,1083
Цефалоспорины 4-го поколения	1 (1,40)	0		1,0000
Аминогликозиды	7 (9,85)	5 (8,33)	1,20 (0,36–4,00)	0,9981
Макролиды	7 (9,85)	6 (10,0)	0,98 (0,31–3,10)	0,7899
Фторхинолоны	4 (5,64)	5 (8,33)	0,65 (0,16–2,56)	0,7934
Пенициллины и ингибитор бета-лактамаз	2 (2,81)	2 (3,33)	0,84 (0,11–6,15)	1,0000
Пенициллины	0	1 (1,66)		0,4580
Линкозамиды	3 (4,22)	0		0,2496
Карбопены	1 (1,40)	0		1,0000
Сульфаниламидные препараты	1 (1,40)	0		1,0000
Тетрациклины	0	2 (3,33%)		0,2079

чение риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, при длительности АБТ более 5 сут (ОШ=4,10, 95% ДИ 1,93–8,68) (табл. 5).

Риск развития диареи также возрастал при необходимости проведения более чем одного курса АБТ (ОШ=5,31, 95% ДИ 1,123–25,03).

В случае применения цефалоспоринов 3-го поколения риск развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, повышался (ОШ=2,64, 95% ДИ 1,17–5,99), причем в этой группе лидировал цефтриаксон (ОШ=3,21, 95% ДИ 1,51–6,82) [11, 12].

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

Выводы

Удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара, в который госпитализируют около

50 тыс. пациентов в год, составил 0,14% от общего числа госпитализированных пациентов.

Наиболее значимыми фоновыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, являются: возраст более 65 лет, наличие нескольких сопутствующих заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов), хроническая почечная недостаточность, при которой требуется проведение гемодиализа, и анемия.

Категорию повышенного риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, на фоне АБТ представляют пациенты, госпитализированные в ОРИТ и отделения хирургического профиля, особенно те, которым было проведено оперативное вмешательство.

Частота развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, увеличивается при длительности АБТ более 5 сут или проведении более чем одного курса терапии. Наиболее высок риск при применении цефалоспоринов 3-го поколения цефтриаксона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Pepin J., Valiquette, M.E., Alary P., Villemure P., Pelletier A., Forget K., Pepin 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.*
2. *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; 25(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; 25(6):5-17].*
3. *Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., Farley M.M., Holzbauer S.M., Meek J.I., Phipps E.C., Wilson L.E., Winston L.G., Cohen J.A., Limbago B.M., Fridkin S.K., Gerding D.N., McDonald L.C. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med 2015; 372(9):825-34.*
4. *Vindigni S.M., Surawicz C.M. Clostridium difficile infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. Clin Transplant Gastroenterol 2015; 6(7). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816260>. Accessed April 25, 2016*
5. *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.*
6. *Kurti Z., Lovasz B.D., Mandel M.D., Csima Z., Golovics P.A., Csako B.D., Mohas A, Gönczi L., Gecse K.B., Kiss L.S., Szathmari M., Lakatos P.L. 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.*
7. *Волочкова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В. Частота выявления Clostridium difficile-инфекции в больничных условиях. Альманах клин мед 2014; 33:71-6 [Volhkova Ye.V., Belousova Ye.A., Makarhuk P.A., Rusanova Ye.V., Velikanov Ye.V. Prevalence of Clostridium difficile infection in hospitalized patients. Almanac of Clin Med 2014; 33:71-6].*
8. *Муляр Н.Ф., Верещagina С.А., Фадеева Т.В., Снасов Г.П., Кая О.В. Clostridium difficile-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2012; 5(87)(1):72-5 [Mulyar N.F., Vereschagina S.A., Fadeyeva T.V., Spasov G.P., Kanya O.V. Clostridium difficile associated diarrhea in multidisciplinary hospital. Bulletin of ESCC SB RAMS 2012; 5(87 Pt 1):72-5].*
9. *Oldfield IV E.C., Oldfield III E.C., Johnson D.A. Clinical update for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2014; 5(1):1-26.*
10. *Пилиев Д.В., Ачкасов С.И., Корнева Т.К., Сушков О.И. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(5):54-62 [Piliyev D.V., Achkasov S.I., Korneva T.K., Sushkov O.I. Antibiotic-associated diarrhea: state-of-the-art. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(5):54-62].*
11. *Song H.J., Shim K.N., Jung S.A., Choi H.J., Lee M.A., Ryu K.H., Kim S.H., Yoo K. Antibiotic-Associated Diarrhea: Candidate Organisms other than Clostridium difficile. Korean J Inter Med 2008; 23(1):9-15.*
12. *Slimings C., Riley T.V. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014; 69(4):881-91.*
13. *Oh S.E., Lee S.M., Lee Y.-K., Choi S.R., Choi M.-J., Kim J.-K., Song Y.R., Kim S.J., Park T.J., Kim S.G., Oh J., Suh J.W., Yoon J.-W., Koo J.-R., Kim H.J., Noh J.W. Clostridium difficile-associated diarrhea in dialysis patients. Kydney Res Clin Pract 2013; 32(1):27-31.*
14. *Gweon T.G., Choi M.G., Baeg M.K., Lim C.H., Park J.M., Lee I.S., Kim S.W., Lee D.G., Park Y.J., Lee J.W. Hematologic diseases: High risk of Clostridium difficile associated diarrhea. World J Gastroenterol 2014; 20(21):6602-7.*
15. *Gu S.-L., Chen Y.-B., Lv T., Zhang X.-W., Wei Z.-Q., Shen P., Li L.-J. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with Clostridium difficile infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. J Med Microbiol 2015; 64(3): 209-16.*
16. *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.*
17. *Haines C.F., Moore R.D., Bartletta J.G., Sears C.L., Cosgrove S.E., Carrollb K., Gebo K.A. Clostridium difficile in a HIV-Infected Cohort: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. AIDS 2013; 27(17):2799-807.*
18. *Bone R.C., Sibbald W. J., Sprung C.L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest 1992; 101(6):1481-3.*
19. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5):373-83.*
20. *Foster N.F., Collins D.A., Ditchburn S.L., Duncan C.N., Schalkwyk J.W., Golledge C.L., Keed A.B.R., Riley T.V. Epidemiology of Clostridium difficile infection in two tertiary-care hospitals in Perth, Western Australia: a cross-sectional study. New Microbes and New Infections 2014; 2:64-71.*
21. *Zhang L., Dong D., Jiang C., Wang X., Peng Y. Clinical characterization and risk factors of Clostridium difficile infection in elderly patients in a Chinese hospital. J Infect Dev Ctries 2015; 9(4):381-7.*
22. *Karanika S., Paudel S., Zervou F.N., Grigoras C., Zacharioudakis I.M., Mylonakis E. Prevalence and Clinical Outcomes of Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis 2016; 3(1). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716350>. Accessed April 10, 2016.*