

УДК 616.981.21/958.7

Я.Н. Ярушина¹, Г.Б. Колотова¹, В.А. Руднов^{1,2}
**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ *CLOSTRIDIUM*
DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ
В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ**

¹ Городская клиническая больница №40, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Y.N. Yarushina¹, G.B. Kolotova¹, V.A. Rudnov^{1,2}

**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF *CLOSTRIDIUM*
DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA
IN A THERAPEUTIC HOSPITAL**

¹ City Clinical Hospital № 40, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Цель: выявить факторы риска антибиотико-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, 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 Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая больница №40» города Екатеринбург (МАУ ГКБ №40) в 2014–2015 гг., у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. По результатам данных, полученных при исследовании копрофильтрата на *Clostridium difficile* (CD), пациенты были разделены 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 *Clostridium difficile* у пациентов являются: возраст старше 65 лет (ОШ 4,33, 95% 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 (ХПН) (ОШ 8,64, 95% ДИ 1,05–70,81, $p=0,020$), пребывание пациентов в стационаре более 5 суток (ОШ 3,50, 95% ДИ 1,57–7,75, $p=0,003$) и госпитализация пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) длительностью более 1 суток (ОШ 9,80, 95% ДИ 1,20–79,47, $p=0,011$), применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (ОШ 2,82, 95% ДИ 1,12–7,11, $p=0,041$), проведение антибактериальной терапии более 10 суток (ОШ 39,62, 95% ДИ 10, 85–144,71, $p<0,001$), проведения более чем 1 курса антибактериальной терапии (АБТ) (ОШ 2,85, 95% ДИ 1,20–6,76, $p=0,026$). **Выво-**

Abstract. Background: To identify risk factors of the development of antibiotic-associated diarrhea related to *Clostridium difficile* infection in patients of the therapeutic clinic in a multi-specialiry hospital. **Materials and methods:** a retrospective analysis was made of 110 patients, who were hospitalized in therapeutic department in Municipal Autonomus Institution «City Clinical Hospital № 40» in Yekaterinburg from 2014 to 2015 years, who had diarrhea developed on the background of antibacterial therapy. According to the results of the data obtained through studies of coprofiltrates on *Clostridium difficile*, the 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 department of therapy in MAI «City Clinical Hospital № 40», according to the data of the 2014–2015 years, amounted to 0,42%. The predictors of the risk of the development of CD-infection in patients are age of patients older than 65 years old (OR=4,33, 95% CI 1,15 to 16,20, $p=0,028$), Charlson comorbidity index of 2 points or more (OR=3,05, 95% CI 1,29 to 7,23, $p=0,016$), the presence of anemia (OR=2,32, 95% CI 1.07 to 5.02, $p=0,048$), chronic dialyzing of patients with chronic renal failure (OR=8,64, 95% CI 1,05 to 70,81, $p=0,020$), the stay of patients in hospital more than 5 days (OR=3,50, 95% CI 1,57 to 7,75, $p=0,003$) and hospitalization in the ICU lasting more than 1 day (OR=9,80, 95% CI 1,20 to 79,47, $p=0,011$), the use PPI (OR=2,82, 95% CI 1,12 to 7,11, $p=0,041$), holding antibacterial therapy for more than 10 days (OR=39,62, 95% CI 10,85 to 144, 71, $p<0,001$), holding more than 1 course of antibiotic therapy (OR=2,85, 95% CI 1,20 to 6,76, $p=0,026$). **Conclusions:** risk factors for the development of CD-infection are age older than 65 years old and multiple comorbidities (Charlson index more than 2 points), chronic renal failure requiring hemodialysis, and anemia, hospitalization in the ICU, the use of PPI,

ды: факторами риска для развития CD-инфекции являются: возраст старше 65 лет, наличие нескольких сопутствующих заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов), хроническая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, и анемия, госпитализация в ОРИТ, применение ИПП, проведение более чем одного курса антибиотикотерапии и длительность антибактериальной терапии более 10 суток.

Ключевые слова: факторы риска, *Clostridium difficile*, терапевтическая клиника

holding more than 1 course of antibiotic therapy and the duration of antibacterial therapy for more than 10 days.

Keyword: risk factors, *Clostridium difficile*, therapeutic clinic

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Ярушина Ядвига Николаевна
yarushina.ya@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Yadviga N. Yarushina
yarushina.ya@yandex.ru

Дата поступления 11.05.2018

Received 11.05.2018

Образец цитирования:

Ярушина Я.Н., Колотова Г.Б., Руднов В.А. Факторы риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи в терапевтическом стационаре. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №5, с. 724–732, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-724-732

For citation:

Yarushina Y.N., Kolotova G.B., Rudnov V.A. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a therapeutic hospital. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 5, pp. 724–732. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-724-732 (In Russ)

Введение

Clostridium difficile-ассоциированная инфекция 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, 2, 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, 5, 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 обсуждаются: 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 [7, 8, 9, 10, 11, 12].

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 профилактировать 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 антибиотико-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов терапевтической клиники в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Дизайн: ретроспективное, обсервационное исследование.

Нами проведен ретроспективный анализ 110 исто-

рий болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля в Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая больница №40» города Екатеринбурга (МАУ ГКБ №40) в 2014–2015 годах, у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. МАУ ГКБ №40 является крупным многопрофильным стационаром, в котором развернуто 1.506 коек в составе 47 подразделений, где ежегодно получает лечение более 50.000 пациентов. Терапевтическая служба представлена 8 отделениями: два общетерапевтических отделения (60 коек), ревматологическое отделение (25 коек), нефрологическое отделение (30 коек), гастроэнтерологическое отделение (50 коек), два эндокринологических отделения (80 коек) и специализированное отделение хронического диализа и детоксикации (40 коек). Всего 285 коек (18,92% от общего коечного фонда). Ежегодно в терапевтических отделениях получает 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 антибактериальной терапии в период госпитализации;
- развитие диареи на фоне антибактериальной терапии.

Критерии исключения:

- проведение антибактериальной терапии на амбулаторном этапе в предшествующие 8 недель до госпитализации в стационар;
- применение ванкомицина или метронидазола на амбулаторном этапе в предшествующие 8 недель до госпитализации в стационар;
- проведение любого вида хирургического вмешательства в период госпитализации и в предшествующие 8 недель до госпитализации.

При развитии диарейного синдрома всем пациентам проводилось исследование копрофильтата методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *Clostridium difficile* (CD) с помощью Амплификатора «Терцик» (производитель «ДНК-технология», Москва) с реактивами «АмплиСенс® *Clostridium difficile*-EPh» фирмы АмплиСенс 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.*, *Campilobacter spp.*), а также бактериологиче-

ский 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 *Clostridium difficile*), преморбидный фон, особенность течения основного заболевания, проводимая терапия.

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

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 (%). При анализе непрерывных данных для проверки наличия нормального распределения использовался тест Shapiro–Wilk. Непрерывные данные представлены в виде Me(Q₁;Q₃), где Me — 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-процентного доверительного интервала (95% ДИ) при помощи однофакторного анализа. Для сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

За период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2015 года в отделениях терапевтического профиля в стационаре МАУ ГКБ №40 было пролечено 14 061 пациент, в том числе 7166 человек в 2014 г. и 6895 в 2015 г. У 110 пациентов на фоне антибактериальной терапии развилась антибиотико-ассоциированная диарея, из них у 60 пациентов (54,5%) выявлена *Clostridium difficile* как ее причина. 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 (табл. 1).

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов терапевтического профиля с антибиотико-ассоциированной диареей
Table 1
Clinical characteristic in patients of the therapeutic departments with the antibiotic-associated diarrhea

Характеристика/ Characteristic	Пациенты с Clostridium difficile + / Clostridium difficile positive (n=60)	Пациенты с Clostridium difficile – / Clostridium difficile negative (n=50)	P Value
Мужской пол/Male gender, n (%)	20 (33,3%)	19 (38,0%)	0,757
Возраст/Age, Me (Q1;Q3)	42,0 (27,0;63,5)	34,0 (28,0;50,0)	0,131
Индекс Charlson, балл/ Charlson comorbidity index, Me (Q1;Q3)	5,0 (3,0;6,0)	4,0 (2,0;4,3)	0,112
Болезни сердечно-сосудистой системы/ Cardiovascular disease, n (%)	34 (56,67%)	19 (38,0%)	0,078
Болезни органов дыхания/ Respiratory disease, n (%)	45 (75,0%)	32 (64,0%)	0,296
Болезни почек/ Renal disease, n (%)	25 (41,7%)	12 (24,0%)	0,080
Болезни органов желудочно-кишечного тракта/ Gastrointestinal disease, n (%)	9 (15,0%)	6 (12,0%)	0,859
Болезни крови/ Hematology disease, n (%)	34 (56,7%)	18 (36,0%)	0,048
Сепсис/ Sepsis, n (%)	5 (8,33%)	4 (8,0%)	1,000
ВИЧ инфекция/ HIV, n (%)	5 (8,33%)	3 (6,0%)	0,725

В группу болезней сердечно-сосудистой системы вошли гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), аневризма аорты и магистральных сосудов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В группу болезней органов желудочно-кишечного тракта 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 хроническая почечная недостаточность (ХПН); в группу болезни крови — анемия. Сепсис диагностировался на основании критериев ACCP/SCCM 1992 г. [13]. При вычислении индекса коморбидности Charlson суммировались баллы за возраст и соматические заболевания у пациентов [14].

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

У пациентов с отрицательным результатом на CD специальная терапия диареи не проводилась, за исключением возможной отмены АБТ. У пациентов с положительным результатом на CD помимо отмены АБТ, проводилась терапия метронидазолом, или ванкомицином, или их комбинацией в зависимости от тяжести заболевания, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи [15].

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

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 [16].

Еще одним фактором, на фоне которого чаще реализовалась инфекция, ассоциированная с *Clostridium difficile*, служила анемия (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 желудочно-кишечного тракта. Атрофия слизистой желудка способствует развитию ахлогридри, и, как следствие, неспособности в достаточной степени уничтожать вегетативные формы CD [17]. Экспериментальные данные указывают, что при анемии нарушается продукция и активация цитокинов, в частности интерлейкинов IL1 и IL6, которые играют важную роль в клеточном и гуморальном иммунитете и неспецифических защитных механизмах. Угнетение защитных иммунных реакций повышает риск заражения CD-инфекцией [18, 19].

Заместительная терапия в виде хронического гемодиализа способствует развитию диареи, вызванной *Clostridium difficile* (ОШ 8,64; 95% ДИ 1,05–70,81). Повышенный риск CD-инфекции у пациентов с тер-

минальной стадией хронической болезни почек может быть вызван частым проведением антибиотикотерапии в связи с многочисленными инфекциями, что приводит к дисфункции кишечной микрофлоры [8, 20]. Другими неблагоприятными факторами у дан-

ной 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 секреции цитокинов [21].

Таблица 2
Факторы риска развития CD-инфекции у пациентов терапевтического профиля, связанные с преморбидным фоном

Table 2

Associated with premorbid background risk factors for CD-infection in patients of the therapeutic departments

Факторы/ Factors	Пациенты с Clostridium difficile + / Clostridium difficile positive (n=60)	Пациенты с Clostridium difficile – / Clostridium difficile negative (n=50)	ОШ/OR* (95% ДИ)/ 95% CI**	P Value
Мужской пол/ Male gender, n (%)	20 (33,3%)	19 (38,0%)	0,81 (0,37 – 1,78)	0,757
Возраст старше 65 лет/ Age > 65 years, n (%)	13 (21,7%)	3 (6,0%)	4,33 (1,15 – 16,20)	0,028
Индекс Charlson > 2 баллов/ Charlson comorbidity index > 2 points, n (%)	26 (43,3%)	10 (20,0%)	3,05 (1,29 – 7,23)	0,016
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus, n (%)	4 (6,7%)	2 (4,0%)	1,71 (0,30 – 9,77)	0,686
Болезни сердечно-сосудистой системы/ Cardiovascular disease, n (%)	34 (56,7%)	19 (38,0%)	2,13 (0,99 – 4,59)	0,078
Анемия/ Anemia, n (%)	34 (56,7%)	18 (36,0%)	2,32 (1,07 – 5,02)	0,048
ВИЧ инфекция/ HIV, n (%)	5 (8,3%)	3 (6,0%)	1,42 (0,32 – 6,27)	0,725
Беременность/ Pregnant women, n (%)	6 (10,0%)	2 (4,0%)	2,66 (0,51 – 13,84)	0,287
Проведение хронического диализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью/ Patients by dialysis treatment, n (%)	9 (15,0%)	1 (2,0%)	8,64 (1,05 – 70,81)	0,020

*ОШ — отношение шансов/ OR — odds ratio. **95% ДИ — 95% доверительный интервал / 95% confidence interval

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.

Значимым негативным фактором риска CD-инфекции явилось пребывание пациентов в стационаре более 5 суток (ОШ 3,50; 95%ДИ 1,57–7,75, p=0,003). Наибольший риск CD-инфекции был связан с госпитализацией пациентов в ОРИТ длительностью более 1 суток (ОШ 9,80; 95% ДИ 1,20–79,47, p=0,011). Это можно объяснить тем, что данная группа пациентов подвергается одновременно нескольким факторам риска развития CD-инфекции: частое применение антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной

помпы, искусственного питания, частые инвазивные процедуры и прочее.

Вместе с тем, 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 (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, гастрит, ассоциированный с Нр-инфекцией, сепсис, обострение хронического холецистита, дивертикулит) (P>0,05).

Среди факторов риска развития CD-инфекции, связанных с особенностями терапии, важное место занимает применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (ОШ 2,82, 95%ДИ 1,12–7,11, p=0,041). В литературе нет единого мнения по данному вопросу. Несколько мета-анализов показали существенную взаимосвязь между приемом ИПП и риском развития CD-инфекции [22, 23]. С другой стороны, ряд исследо-

ваний не выявили подобной взаимосвязи, в том числе и у госпитализированных пациентов [24, 25]. Однако, логично предположить, что снижение кислот-

ности желудочного сока при применении ИПП может способствовать проникновению вегетативных форм *Clostridium difficile* через желудок в толстую кишку.

Таблица 3
Особенности антибактериальной терапии у пациентов терапевтического профиля как фактор риска CD-инфекции

Table 3
Features of antibacterial therapy in patients of the therapeutic departments as a risk factor for CD-infection

Факторы/ Factors	Пациенты с <i>Clostridium difficile</i> + / <i>Clostridium difficile</i> positive (n=60)	Пациенты с <i>Clostridium difficile</i> – / <i>Clostridium difficile</i> negative (n=50)	ОШ/OR (95% ДИ)/ 95% CI	P Value
Антибактериальная терапия >10 суток/ Antibacterial therapy > 10 days, n (%)	43 (71,6%)	3 (6,0%)	39,62 (10,85 – 144,71)	<0,001
Проведение более одного курса антибактериальной терапии/ Holding more than 1 course of antibiotic therapy, n (%)	25 (41,7%)	10 (20,0%)	2,85 (1,20 – 6,76)	0,026
Терапия цефалоспоридами 1-го поколения/ Cephalosporins of the 1 st generation, n (%)	4 (6,7%)	2 (4,0%)	1,71 (0,30 – 9,77)	0,686
Терапия цефалоспоридами 2-го поколения/ Cephalosporins of the 2 nd generation, n (%)	1 (1,7%)	1 (2,0%)	0,83 (0,05 – 13,62)	1,000
Терапия цефалоспоридами 3-го поколения/ Cephalosporins of the 3 rd generation, n (%)	50 (83,3%)	32 (64,0%)	2,81 (1,15 – 6,85)	0,035
Терапия макролидами/ Macrolides, n (%)	11 (18,3%)	6 (12,0%)	1,64 (0,56 – 4,82)	0,515
Терапия фторхинолонами/ Fluoroquinolones, n (%)	10 (16,7%)	8 (16,0%)	1,05 (0,38 – 2,90)	0,869
Терапия пенициллинами/ Penicillins, n (%)	1 (1,7%)	3 (6,0%)	0,26 (0,02 – 2,63)	0,328
Терапия ингибитор-защищенными пенициллинами/ Protected penicillins, n (%)	3 (5,0%)	1 (2,0%)	2,57 (0,25 – 25,59)	0,624
Терапия аминогликозидами/ Aminoglycosides, n (%)	4 (6,7%)	5 (10,0%)	0,64 (0,16 – 2,53)	0,729
Терапия линкозамидами/ Lincosamides, n (%)	4 (6,7%)	0	–	0,124
Терапия тетрациклинами/ Tetracyclines, n (%)	0	2 (4,0%)	–	0,204

Анализ особенностей антибактериальной терапии (АБТ) с рассмотрением классов антимикробных препаратов выявил увеличение риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, при длительности АБТ более 10 суток (ОШ 39,62; 95%ДИ 10,85–144,71) (табл. 3).

Риск развития CD-инфекции возрастал при необходимости проведения более одного курса АБТ (ОШ 2,85; 95%ДИ 1,20–6,76). У изучаемой когорты пациентов наиболее часто использовались цефалоспорины 3-й генерации по сравнению с антибиотиками иных классов. По результату нашего исследования, применение цефалоспоринов 3-го поколения способствовало более частому развитию 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). Полученные результаты совпадают с данными ряда клинических исследований [26,27].

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

Выводы

Наиболее значимыми фоновыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, 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 CD-инфекции на фоне АБТ представляют пациенты, получающие ИПП или госпитализированные в ОРИТ. Частота развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, увеличивается при длительности АБТ более 10 суток или проведении более чем одного курса терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pepin J., Valiquette, M.E., Alary P., Villemure P., Pelletier A., Forget K., Pépin 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. <http://doi.org/10.1503/cmaj.1041104>
2. 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. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>
3. 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. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6728>
4. Shivashankar R., Khanna S., Kammer P. P., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Baddour L. M., Pardi D. S. Clinical factors associated with development of severe-complicated *Clostridium difficile* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11(11):1466–71. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.050>
5. Shivashankar R., Khanna S., Kammer P. P., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Baddour L. M., Pardi D. S. Clinical predictors of recurrent *Clostridium difficile* infection in out-patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40(5): 518–522. <http://doi.org/10.1111/apt.12864>
6. 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. <http://doi.org/10.1308/003588410X12518836439164>
7. 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt477>
8. 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. *Kidney. Res. Clin. Pract.* 2013; 32(1):2731. <http://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.12.002>
9. 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. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6602>
10. Nitzan O., Elias M., Chazan B., Raz R., Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment.

REFERENCES

1. Pepin J., Valiquette, M.E., Alary P., Villemure P., Pelletier A., Forget K., Pépin 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. <http://doi.org/10.1503/cmaj.1041104>
2. 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. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>
3. 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. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6728>
4. Shivashankar R., Khanna S., Kammer P. P., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Baddour L. M., Pardi D. S. Clinical factors associated with development of severe-complicated *Clostridium difficile* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11(11):1466–71. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.050>
5. Shivashankar R., Khanna S., Kammer P. P., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Baddour L. M., Pardi D. S. Clinical predictors of recurrent *Clostridium difficile* infection in out-patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40(5): 518–522. <http://doi.org/10.1111/apt.12864>
6. 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. <http://doi.org/10.1308/003588410X12518836439164>
7. 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt477>
8. 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. *Kidney. Res. Clin. Pract.* 2013; 32(1):2731. <http://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.12.002>
9. 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. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6602>
10. 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. <http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7577>
11. Haines C.F., Moore R.D., Bartletta J.G., Sears C.L., Cosgrove S.E., Carroll K., Gebo K.A. *Clostridium difficile* in a HIV-Infected Cohort: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *AIDS* 2013; 27(17):2799-807. <http://doi.org/10.1097/01.aids.0000432450.37863.e9>
 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2015; 25(6):5-17.
 13. Bone R.C., Sibbald W. J., Sprung C.L. The ACCPSCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992; 101(6):1481-3. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1481>
 14. 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. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
 15. Шельгин Ю.А., Алешкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея. Федеральные клинические рекомендации. М.: НИ «НАСКИ». - 2017.
 16. Asempa T.E., Nicolau D.P. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clinical Interventions in Aging* 2017;12: 1799–1809. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149089>
 17. Othman F., Crooks C. J., Card T.R. The risk of *Clostridium difficile* infection in patients with pernicious anaemia: a retrospective cohort study using primary care database. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5(7): 959–966. <https://doi.org/10.1177/2050640617695697>
 18. Dallman P.R. Iron deficiency and the immune response. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46(2): 329-34. <https://doi.org/10.1093/ajcn/46.2.329>
 19. Helyar L., Sherman A.R. Iron deficiency and interleukin 1 production by rat leukocytes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46(2):346-52. <https://doi.org/10.1093/ajcn/46.2.346>
 20. Dudzicz S., Adamczak M., Więcek A. *Clostridium Difficile* Infection in the Nephrology Ward. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(5): 844-852. <http://doi.org/10.1159/000484428>
 21. 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): 1526–1533. <http://doi.org/10.2215/CJN.00950208>
 22. Trifan A., Stanciu C., Girleanu I., Stoica O.A., Singeap A.M., Maxim R., Chiriac S.A., 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): 6500-6515.
- World. J. Gastroenterol. 2013; 19(43):7577-85. <http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7577>
11. Haines C.F., Moore R.D., Bartletta J.G., Sears C.L., Cosgrove S.E., Carroll K., Gebo K.A. *Clostridium difficile* in a HIV-Infected Cohort: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *AIDS* 2013; 27(17):2799-807. <http://doi.org/10.1097/01.aids.0000432450.37863.e9>
 12. 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. *Russ J. Gastroenterol Hepatol Koloproktol* 2015; 25(6):5-17 (in Russ).
 13. Bone R.C., Sibbald W. J., Sprung C.L. The ACCPSCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992; 101(6):1481-3. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1481>
 14. 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. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
 15. Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Federal clinical guidelines [*Clostridium difficile*-assotsirovannaya diareya. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii]. Moscow: NP NASKI. – 2017 (In Russ)
 16. Asempa T.E., Nicolau D.P. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clinical Interventions in Aging* 2017;12: 1799–1809. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149089>
 17. Othman F., Crooks C. J., Card T.R. The risk of *Clostridium difficile* infection in patients with pernicious anaemia: a retrospective cohort study using primary care database. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5(7): 959–966. <https://doi.org/10.1177/2050640617695697>
 18. Dallman P.R. Iron deficiency and the immune response. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46(2): 329-34. <https://doi.org/10.1093/ajcn/46.2.329>
 19. Helyar L., Sherman A.R. Iron deficiency and interleukin 1 production by rat leukocytes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46(2):346-52. <https://doi.org/10.1093/ajcn/46.2.346>
 20. Dudzicz S., Adamczak M., Więcek A. *Clostridium Difficile* Infection in the Nephrology Ward. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(5): 844-852. <http://doi.org/10.1159/000484428>
 21. 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): 1526–1533. <http://doi.org/10.2215/CJN.00950208>
 22. Trifan A., Stanciu C., Girleanu I., Stoica O.A., Singeap A.M., Maxim R., Chiriac S.A., 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): 6500-6515.

<http://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6500>

23. 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: 1001-1010. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.179>

24. 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): 636-642. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.021>

25. 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): 591-594. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02770.x>

26. Stevens V., Dumyati G., Fine L.S., Fisher S.G., Wijngaarden E. Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(1):42-48. <http://doi.org/10.1093/cid/cir301>

27. 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): 881-891. <http://doi.org/10.1093/jac/dkt477>

Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World. J. Gastroenterol.* 2017; 23(35): 6500-6515. <http://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6500>

23. 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: 1001-1010. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.179>

24. 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): 636-642. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.021>

25. 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): 591-594. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02770.x>

26. Stevens V., Dumyati G., Fine L.S., Fisher S.G., Wijngaarden E. Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(1):42-48. <http://doi.org/10.1093/cid/cir301>

27. 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): 881-891. <http://doi.org/10.1093/jac/dkt477>

Авторы

Ярушина Ядвига Николаевна

Врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения

yarushina.ya@yandex.ru

Колотова Галина Борисовна

Д.м.н., заместитель главного врача по медицинской помощи

kolotova@gkb40.ur.ru

Руднов Владимир Александрович

Заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации

Уральский государственный медицинский университет

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации

vrudnov@mail.ru

Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница № 40»

620102, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 189.

Authors

Yadviga N. Yarushina

doctor gastroenterologist, gastroenterology department, yarushina.ya@yandex.ru

Galina B. Kolotova

Doctor of Medicine, deputy chief physician for a medical care

kolotova@gkb40.ur.ru

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medicine, professor

Head of the department of anesthesiology and intensive care

Deputy chief physician for anesthesiology and intensive care

vrudnov@mail.ru

Municipal autonomous institution «City Clinical Hospital № 40»

Russian Federation, 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 189.