

Прогнозирование течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*, на основе клинико-лабораторных характеристик заболевания

К.Д. Ермоленко^{1,2}, Т.В. Потапова^{3,4}, К.В. Силав^{1,4}, К.В. Жданов^{1,2}, Д.А. Лиознов^{3,5}, Д.А. Гусев^{4,6}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Наиболее тяжелыми осложнениями применения антибиотиков являются клостридиальная инфекция (КДИ) и псевдомембранозный колит (ПМК). Существует необходимость дальнейшего исследования данных состояний и выявления их пусковых факторов.

Цель. Выявить факторы риска тяжелых форм антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 440 пациентов с КДИ, которые проходили лечение в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина». КДИ подтверждали выявлением токсинов А и В *C. difficile* в кале методами иммуноферментного анализа и иммунохроматографии. В качестве стартового препарата использовали метронидазол (2 г/сут, у пациентов без коморбидной патологии) и ванкомицин (0,5–2 г/сут) длительностью до 14 дней. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica for Windows, v.10 (StatSoft, США).

Результаты. КДИ подтверждена методом иммуноферментного анализа у 202 (45,91%) пациентов, методом иммунохроматографии – у 149 (33,86%), эндоскопически – у 203 (46,14%). КДИ наиболее часто регистрировали в 2 возрастных группах пациентов: 18–30 лет – у 137 (31,14%), старше 60 лет – у 205 (46,59%). КДИ характеризовалась сочетанием колитического и интоксикационного синдромов. У 43 (9,77%) пациентов заболевание привело к летальному исходу. Диагноз ПМК установлен у 61 (13,86%) человека. Риски развития ПМК при назначении антибактериальных препаратов убывали в ряду: фторхинолоны, цефалоспорины, макролиды, пенициллины, нитрофураны и Левомецитин. Пробиотические препараты снижали риск развития ПМК (относительный риск 0,5 [0,3; 0,7]; $p=0,002$).

Заключение. ПМК характеризовался сочетанием диареи, интоксикации и абдоминальных болей. Формированию ПМК предшествовали курсы антибактериальных препаратов групп фторхинолонов и цефалоспоринов, проведение эрадикационной терапии при хеликобактерной инфекции, применение высоких доз глюкокортикостероидов, а также кишечная суперинфекция у пациентов с предшествующими эпизодами КДИ.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, антибиотики, клостридиальная инфекция, пробиотики, антибиотикоассоциированная диарея

Для цитирования: Ермоленко К.Д., Потапова Т.В., Силав К.В., Жданов К.В., Лиознов Д.А., Гусев Д.А. Прогнозирование течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*, на основе клинико-лабораторных характеристик заболевания. Терапевтический архив. 2024;96(11):1042–1048. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203040

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Антибактериальные препараты (АБП) являются группой лекарственных средств, которые наиболее часто назначают врачи различных специальностей как в нашей стране, так и во всем мире. Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, привела к дальнейшему увеличению частоты применения антибиотиков (АБ) [1]. Одним из наиболее тяжелых осложнений применения АБ является формирование антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [2, 3]. В настоящее время к ААД относят состояния, при которых регистрировалось 3 и более эпизода жидкого стула в течение 2 и более дней, развившиеся на фоне начала антибактериальной терапии (АБТ) или в течение 4 нед после ее отмены [4].

В зависимости от класса АБП и наличия предрасполагающих факторов частота развития ААД составляет 2–39% [5–7]. В основе ААД лежат нарушение состава кишечной микрофлоры, угнетение симбиотических микроорганизмов и рост патогенной флоры, в частности *Clostridioides difficile* [8–10]. Возбудителями ААД могут быть и условно-патогенные микроорганизмы – *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* [11], однако именно проявления клостридиальной инфекции (КДИ) приводят к наиболее тяжелым последствиям и имеют наиболее неблагоприятный прогноз.

Спектр клинических проявлений КДИ может варьировать от легких форм в виде водянистой диареи, не сопровождающейся интоксикационным синдромом и системными

Информация об авторах / Information about the authors

✉Ермоленко Константин Дмитриевич – д-р мед. наук, зав. Научно-исследовательским отд. кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ, доц. каф. инфекционных болезней Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Потапова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, зав. отд.-нием СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина»

Силав Ксения Викторовна – аспирант Научно-исследовательского отд. кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ, врач СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина»

✉Konstantin D. Ermolenko. E-mail: ermolenko.kd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1730-8576

Tatiana V. Potapova. ORCID: 0009-0008-8604-9345

Kseniia V. Silav. ORCID: 0009-0008-0264-9504

Prediction of the course of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* based on clinical and laboratory characteristics of the disease

Konstantin D. Ermolenko^{1,2}, Tatiana V. Potapova^{3,4}, Kseniia V. Silav^{1,4}, Konstantin V. Zhdanov^{1,2}, Dmitry A. Lioznov^{3,5}, Denis A. Gusev^{4,6}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁵Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

⁶Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. The most severe complications of antibiotic use are clostridial infection (CDI) and pseudomembranous colitis (PMC). There is a need for further study of these conditions and identification of their triggers.

Aim. To identify risk factors for severe forms of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile*.

Materials and methods. A clinical and laboratory examination of 440 patients with CDI who were treated at Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital was conducted. CDI was confirmed by detection of toxins A and B of *C. difficile* in feces using enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatography. Metronidazole (2 g/day, in patients without comorbid pathology) and vancomycin (0.5–2 g/day) were used as a starting drug for up to 14 days. Statistical processing of the obtained data was performed using the Statistica for Windows, v.10 (StatSoft, USA) program.

Results. CDI was confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay in 202 (45.91%) patients, immunochromatography – in 149 (33.86%), endoscopically – in 203 (46.14%). CDI was most frequently recorded in 2 age groups of patients: 18–30 years old – in 137 (31.14%); over 60 years old – in 205 (46.59%). CDI was characterized by a combination of colitic and intoxication syndromes. In 43 (9.77%) patients the disease resulted in death. The diagnosis of PMC was established in 61 (13.86%) people. The risks of developing PMC when prescribing antibacterial drugs decreased in the following order: fluoroquinolones, cephalosporins, macrolides, penicillins, nitrofurans and chloramphenicol. Probiotic drugs reduced the risk of developing PMC (relative risk 0.5 [0.3; 0.7]; $p=0.002$).

Conclusion. PMC was characterized by a combination of diarrhea, intoxication and abdominal pain. The formation of PMC was preceded by courses of antibacterial drugs of the fluoroquinolone and cephalosporin groups, eradication therapy for *Helicobacter* infection, the use of high doses of glucocorticosteroids, as well as intestinal superinfection in patients with previous episodes of CDI.

Keywords: pseudomembranous colitis, antibiotics, clostridial infection, probiotics, antibiotic-associated diarrhea

For citation: Ermolenko KD, Potapova TV, Silav KV, Zhdanov KV, Lioznov DA, Gusev DA. Prediction of the course of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* based on clinical and laboratory characteristics of the disease. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1042–1048. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203040

проявлениями, до тяжелого течения, вариантом которого служит псевдомембранозный колит (ПМК) [12, 13]. Отчетливой тенденцией последнего десятилетия является рост числа тяжелых форм КДИ, а также осложнений на фоне ее течения (кишечной непроходимости, перфорации, фульминантного колита, токсического мегаколона). Объяснением подобному феномену служит сочетание факторов, таких как сохраняющееся широчайшее применение АБП, рост числа коморбидных заболеваний у пациентов, общее старение населения, а также появление новых вирулентных штаммов *C. difficile* [5, 14–16].

В настоящее время существует необходимость дальнейшего исследования особенностей клинического течения КДИ, анализа параметров преморбидного фона и возможных пусковых факторов, а также оптимальных терапевтических подходов при данном заболевании.

Цель исследования – выявить факторы риска тяжелых форм ААД, вызванной *C. difficile*.

Материалы и методы

В исследование методом случайной выборки включены 440 пациентов с КДИ в возрасте 18–96 лет (средний возраст – $37,3 \pm 7,6$ года), проходивших лечение в 2016–2023 гг. в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина», из них 126 (28,63%) – мужчины, 314 (71,17%) – женщины. Исследование проводили при добровольном информированном согласии пациентов.

Пациентов включали в исследование в 2 этапа.

На I этапе устанавливали диагноз ААД на основании характерных клинических и анамнестических данных: 3 и более эпизода жидкого стула в течение 2 и более дней, которые развились на фоне начала АБТ или до 4 нед после ее отмены [17].

На II этапе у пациентов с ААД подтверждали наличие КДИ. Для идентификации *C. difficile* определяли в кале токсины А и В методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунохроматографии (ИХГ). Диагноз КДИ также уста-

Информация об авторах / Information about the authors

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ДНКИБ, зав. каф. инфекционных болезней Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ

Лioznov Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»

Гусев Денис Александрович – д-р мед. наук, проф., глав. врач СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина», зав. каф. инфекционных болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Dmitry A. Lioznov. ORCID: 0000-0003-3643-7354

Denis A. Gusev. ORCID: 0000-0001-9202-3231

навливали в отсутствие лабораторного подтверждения на основании выявления характерных изменений при эндоскопическом исследовании сигмовидной кишки в соответствии с критериями J. Bartlett (2002 г.) [17].

Инструментальное эндоскопическое исследование толстой кишки (ТК) проводили у 203 человек с тяжелыми формами ААД [18]: у всех пациентов выполнена ректороманоскопия, у 48 (23,65%) дополнительно проведена фиброколоноскопия.

Дополнительно проводили исследования кала культуральным методом (посевом кала на патогенную флору: дизгруппу и тифопаратифозную группу) и методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией для выявления нуклеиновых кислот других патогенных кишечных микроорганизмов родов *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., аденовирусов группы F, ротавирусов группы А, норовирусов 2-го генотипа и астровирусов (АмплиСенс® ОКИ скрин-FL). При положительном результате данных исследований пациентов в исследование не включали.

У всех пациентов ежедневно оценивали клинические параметры. Клиническое наблюдение за больными осуществляли ежедневно. Оценивали тяжесть симптомов острой кишечной инфекции, диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижения активности, отсутствия аппетита, нарушений сна), выраженности лихорадки, наличия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и признаков эксикоза (снижения тургора, эластичности кожных покровов, появления сухости слизистых оболочек, наличия жажды и олигоурии). Всем больным проводили стандартное лабораторное обследование в динамике наблюдения, включающее оценку показателей гемограммы, общего анализа мочи, копрограммы, биохимического анализа крови.

Тяжесть течения КДИ и выбор терапии оценивали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и требованиями медицинских стандартов [11, 19]. Все пациенты в условиях стационара получали комплексную терапию, включающую диетотерапию, регидратацию (инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами и оральную регидратацию), применение АБП, пробиотиков, пребиотиков и ферментных препаратов. Особое внимание уделяли нутритивной поддержке пациентов с КДИ. В качестве этиотропных препаратов применяли метронидазол и ванкомицин. При наличии коморбидной патологии и при необходимости продолжения системной АБТ в связи с другими заболеваниями применяли ванкомицин в дозе 0,5–2 г/сут (в зависимости от тяжести КДИ) длительно – до 14 дней. У пациентов без коморбидной патологии в качестве стартового препарата использовали метронидазол в дозировке 2 г/сут длительно до 14 дней. При неэффективности данной терапии в течение 3 сут осуществляли замену препарата на ванкомицин в дозе 2 г/сут длительно до 14 дней. У пациентов с рецидивом КДИ, в частности у 42 (9,54%) человек, в качестве стартового препарата использовали ванкомицин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica for Windows, v.10 (StatSoft, США). Количественные показатели оценивали по соответствию нормальному распределению с использованием критериев Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) и Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, объединяли в вариационные ряды, в которых рассчитывали средние арифметические

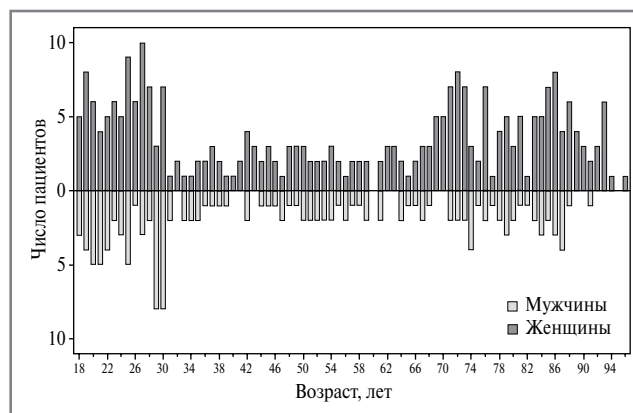


Рис. 1. Распределение пациентов с КДИ по полу и возрасту (n=440).

Fig. 1. Distribution of patients with clostridial infection by gender and age (n=440).

величины (M) и стандартные отклонения (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы, нижнего и верхнего квартилей Me [Q1; Q3]. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, а при сравнении независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных – U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Токсины клостридий методом ИФА выявлены у 202 (45,91%) пациентов, методом ИГХ – у 149 (33,86%) больных. Следует отметить, что только у 44 (10,0%) человек положительный результат получен при анализе обоими методами. У 203 (46,14%) пациентов диагноз КДИ также подтвержден эндоскопически, причем у 133 (30,23%) человек характерные эндоскопические признаки КДИ обнаружены на фоне отрицательных результатов ИГХ и ИФА. В исследуемой группе выявлены 2 наиболее представленные возрастные группы пациентов (рис. 1): молодые люди (в возрасте 18–30 лет) – 137 (31,14%) человек; лица пожилого возраста (в возрасте старше 60 лет) – 205 (46,59%).

АБП назначали в связи с соматическими (пневмония, пиелонефрит, цистит, патология ЛОР-органов), хирургическими (абсцесс, остеомиелит) и инфекционными (респираторные, кишечные инфекции, болезнь Лайма) заболеваниями. В течение 7 и более дней препарат применяли 282 (64,09%) пациента.

У большинства пациентов начало КДИ носило подострый характер. Симптомы заболевания появлялись в среднем через $11,3 \pm 4,6$ сут после завершения курса приема АБП. Еще через 8–14 сут ($10,2 \pm 5,7$ сут) больного направляли в стационар, как правило, на фоне неэффективности симптоматической и патогенетической терапии. Тяжесть состояния в большинстве случаев была обусловлена выраженностью интоксикационного синдрома и дегидратации, а также декомпенсацией фоновой соматической патологии.

В ряде случаев появление первых симптомов КДИ вводило в заблуждение врачей, создавая впечатление негладкого течения основного заболевания, что в свою очередь приводило к ошибочному увеличению дозы глюкокортикостероидов (ГКС) или добавлению к терапии АБ, не обладающих антиклостридиальной активностью.

Диарея характеризовалась многократным (6–10 раз в сутки; среднее значение – $8,7 \pm 3,3$) жидким стулом с примесью слизи у 285 (64,77%) человек, крови – у 138 (31,36%). В копрограмме большинства пациентов выявлены воспалительные изменения, грубые нарушения переваривания пищи. Длительность диареи составила $8,5 \pm 1,8$ сут, при этом в группе пациентов пожилого возраста она была достоверно больше по сравнению с другими больными ($11,4 \pm 3,1$ и $8,3 \pm 1,7$ сут соответственно; $p=0,06$).

У 430 (97,73%) пациентов при КДИ отмечено сочетание диарейного синдрома (жидкого стула с примесью слизи) с повышением температуры (высокой или пиретической лихорадкой). Следует отметить, что высокую или пиретическую лихорадку чаще регистрировали у молодых людей по сравнению с более возрастными группами пациентов ($p=0,03$). Характерно, что у пациентов с КДИ отсутствовали абдоминальные боли. Данный симптом имел место только у 48 (10,91%) человек и являлся предиктором формирования осложненного течения КДИ в виде токсического мегаколона или кишечной непроходимости.

Показатели гемограммы у пациентов при поступлении в стационар характеризовались значительным разнообразием. В большинстве случаев отмечено повышение общего уровня лейкоцитов (среднее значение – $14,3 \pm 2,9 \times 10^9$ клеток/л), более чем у 1/2 пациентов выявлены нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, повышение скорости оседания эритроцитов. У 142 (32,27%) человек, преимущественно пожилого возраста, не регистрировали повышение общего уровня лейкоцитов.

Обращало на себя внимание частое выявление у пациентов гипопроотеинемии в сыворотке крови (средний уровень общего белка – $55,2 \pm 8,8$ г/л) при поступлении в стационар.

Отсутствие клинко-лабораторной положительной динамики при терапии метронидазолом в течение 3 сут отмечено у 102 (85,0%) человек. Соответственно, большинство пациентов получали ванкомицин.

Средняя длительность сохранения интоксикационного синдрома составила $6,2 \pm 2,3$ сут, диареи – $8,7 \pm 1,9$ сут. Выписку из стационара осуществляли в среднем на $14,9 \pm 2,7$ сут с момента поступления. Летальный исход зарегистрирован у 43 (9,77%) пациентов преимущественно пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией.

Эндоскопическая картина при КДИ наиболее часто характеризовалась фокальными язвенными дефектами, ограничивающимися у 134 (66,01%) человек прямой и сигмовидной ТК, а у 8 (3,94%) – нисходящей ТК. У 2 пациентов обнаружено тотальное поражение ТК.

У 21 (10,34%) пациента выявлена характерная макроскопическая картина ПМК при эндоскопическом исследовании: на протяжении дистальных отделов слизистой ТК обнаружены беловато-желтые псевдомембранозные бляшки. Еще у 40 пациентов диагноз ПМК установлен на основании патоморфологического исследования кишки постмортально (рис. 2). Диагноз ПМК установлен у 61 (13,86%) пациента.

В клинической картине при ПМК отмечено сочетание диареи, интоксикационного синдрома и абдоминальных болей. Тяжесть клинического течения больных с ПМК отражена и в изменении лабораторных показателей, согласно которым выявлены выраженный лейкоцитоз ($<35,0 \times 10^9$ кл/мкл), значительный палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, повышение уровня С-реактивного белка и гипопроотеинемия.

Проанализированы лекарственные средства, которые получали пациенты на этапе лечения, предшествующем



Рис. 2. Патоморфологическая картина изменений на слизистой оболочке сигмовидной кишки при ПМК (из личной коллекции Т.В. Потаповой).

Fig. 2. Pathomorphological picture of changes in the mucous membrane of the sigmoid colon in pseudomembranous colitis (from the personal collection of T.V. Potapova).

развитию ААД. Риски развития ПМК при назначении АБП убывали в ряду: фторхинолоны, цефалоспорины, макролиды, пенициллины, нитрофураны и Левомецетин. Средняя длительность АБТ, предшествующей ПМК, составила $6,7 \pm 2,9$ дня.

Наибольший риск формирования ПМК отмечен у пациентов, находившихся в предшествующий период в хирургических (у 17 [27,87%] человек) и реанимационных (у 13 [21,31%] человек) отделениях многопрофильных больниц. В профильных стационарах проходили лечение в связи с онкологическими заболеваниями 15 (24,59%) пациентов. У значимой доли пациентов с ПМК, в частности у 12 (19,67%) человек, заболеванию предшествовало проведение эрадикационной терапии (сочетания ингибиторов протонной помпы – ИПП – и 2 АБП) в амбулаторных условиях. У 4 (6,56%) пациентов к формированию ПМК привело назначение АБП для лечения острой респираторной вирусной инфекции.

Анализ других групп лекарственных препаратов показал, что к повышению относительного риска (ОР) формирования ПМК приводило также назначение ГКС (ОР 2,4 [1,9; 2,9]; $p=0,013$). Применение пробиотических

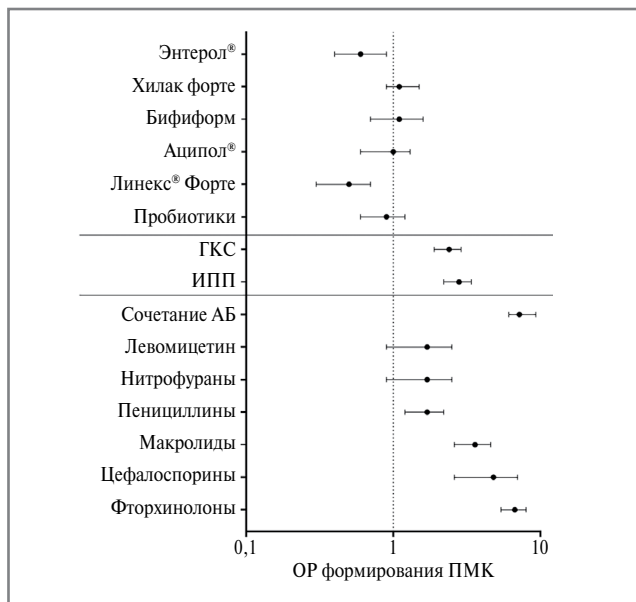


Рис. 3. ОР формирования ПКМ в зависимости от предшествующей КДИ терапии.

Fig. 3. Relative risk of developing pseudomembranous colitis depending on previous therapy for clostridial infection.

препаратов, наоборот, приводило к снижению риска развития ПКМ (рис. 3), однако статистически значимое снижение наблюдали только для 2 лекарственных средств. Наиболее значимый протективный эффект выявлен при применении Линекс® Форте (в форме капсул по 2×10^9 колониеобразующих единиц живых лиофилизированных молочнокислых бактерий) по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение не менее 7 дней (ОР 0,5 [0,3; 0,7]; $p=0,009$). Применение Энтерол® также приводило к снижению ОР развития ПКМ, однако уступало по эффективности Линекс® Форте (ОР 0,6 [0,4; 0,8]; $p=0,013$). Прием данных пробиотиков был более эффективен (ОР 0,5 [0,3; 0,7]; $p=0,002$), если их назначали одновременно или до приема первой дозы АБ.

Особого внимания заслуживали пациенты с рецидивирующим течением КДИ и формированием ПКМ. У 12 (19,67%) пациентов в анамнезе имели место эпизоды диареи на фоне приема АБ в течение предшествующих 6 мес. В качестве факторов, провоцирующих рецидив КДИ с развитием ПКМ, можно выделить повторное назначение АБП широкого спектра – у 9 (75%) человек, а также суперинфекцию другими возбудителями кишечных инфекций – у 6 (50%).

Обсуждение

Хотя изучение КДИ является одной из наиболее динамично развивающихся областей инфектологии, выявить однозначные клинично-лабораторные предикторы тяжелых форм КДИ пока не удалось. Ряд результатов, полученных в ходе исследования, согласуется с актуальными представлениями о КДИ, в частности преобладание пациентов женского пола при КДИ также выявлено при проведении популяционного исследования в США, в котором доля женщин составила >63% [20].

Неожиданными стали результаты возрастного распределения больных. В исследуемой группе выявлены 2 наиболее представленные возрастные группы пациен-

тов: молодые люди (в возрасте 18–30 лет) – 137 (31,14%) человек, лица пожилого возраста (в возрасте старше 60 лет) – 205 (46,59%). Общепринятой считается точка зрения, в соответствии с которой частота развития КДИ и ПКМ значительно возрастает у лиц пожилого возраста. Частое выявление КДИ у людей в возрасте 18–30 лет может объясняться как широким применением ими АБП, так и ростом частоты фоновых соматических заболеваний, приводящих к необоснованному и нерациональному применению АБ [21].

Продemonстрировано, что риск формирования КДИ и ПКМ повышается у пациентов старше 60 лет [12], на фоне приема ГКС [22], при наличии фоновых гастроэнтерологических заболеваний и беременности [23]. Выявлены значительные различия по частоте развития ААД в зависимости от группы АБП и длительности лечения [24]. Спорной остается роль эрадикационной терапии в формировании КДИ. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о высоком риске развития КДИ и ПКМ у пациентов, получавших комбинированную антихеликобактерную терапию, что противоречит данным S. Kumar и соавт. (2020 г.), которые подобной связи не выявили [25]. В то же время, по данным A. Trifan и соавт. (2013 г.), сочетание применения АБП и ИПП повышает частоту формирования ПКМ в 1,7 раза по сравнению с монотерапией препаратами каждой из указанных групп [26].

Высокий риск формирования ПКМ отмечен у пациентов, перенесших в прошлом один или несколько эпизодов ААД [11]. Широко обсуждается возможность рецидива инфекции *C. difficile* под воздействием различных факторов (помимо АБ), провоцирующих нарушения микробиоценоза кишечника. В частности, в предшествующих исследованиях показано, что вирусные кишечные инфекции могут вызывать нарушения микробиоценоза кишечника, сопоставимые с действием АБП [8, 27].

Не меньший интерес вызывает выявление клинично-лабораторных предикторов тяжелого течения и неблагоприятных исходов КДИ. По данным C. Abad и соавт. (2021 г.), к ним относят выявление у пациента высоковирулентного штамма NAP/027/BI, высокий уровень фекального кальпротектина (>2000 мкг/г), лихорадку >38,5°C, низкий уровень альбумина [5]. Заслуживает внимания работа А.Н. Жарикова и соавт. (2022 г.) [12], в которой к факторам риска развития ПКМ отнесены непроходимость кишечника (45%), абдоминальные хирургические операции (41%), наличие назогастрального зонда и клизм (39%), пребывание в больнице больше 1 мес (78%), возраст более 60 лет (88%), наличие нескольких сопутствующих заболеваний (74%). Авторы отмечают, что формирование ПКМ наблюдается при сочетании 5 и более прогностически неблагоприятных факторов. Значительный интерес вызывает поиск факторов, способствующих снижению риска КДИ. К ним, несомненно, можно отнести применение пробиотиков. Однако результаты, полученные в ходе данного исследования, свидетельствуют о значительных различиях между пробиотиками в отношении их способности снижать риск КДИ. К наиболее выраженному снижению ОР развития ПКМ приводило назначение препарата Линекс® Форте, что согласуется с результатами метаанализа, опубликованного в 2023 г. коллективом авторов под руководством А.В. Горелова, показавших, что комбинация пробиотических штаммов LA-5 и BB-12, содержащихся в лекарственном препарате, приводила к более чем двукратному снижению шансов развития КДИ и снижению на 70% вероятности нежелательных явлений АБТ [28].

Заключение

В настоящее время ПМК характеризуется сочетанием диареи, интоксикации и абдоминальных болей. Формированию ПМК часто предшествуют курсы АБТ фторхинолонами и цефалоспоридами. Применение пробиотиков параллельно с курсом АБП приводит к снижению риска формирования ПМК. Другими факторами, способствующими развитию ПМК, являются проведение эрадикационной терапии при хеликобактерной инфекции, применение высоких доз ГКС, а также кишечная суперинфекция у пациентов с предшествующими эпизодами КДИ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» (протокол №13 от 05.03.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (protocol №13 dated 05.03.2016). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ААД – антибиотикоассоциированная диарея

АБ – антибиотик

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

ГКС – глюкокортикостероид

ИППП – ингибитор протонной помпы

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХГ – иммунохроматография

КДИ – клостридиальная инфекция

ОР – относительный риск

ПМК – псевдомембранозный колит

ТК – толстая кишка

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–226. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01867-1
2. Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Козлов К.В. Противодействие инфекциям в эпоху современных угроз. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;6(23):85–91 [Zhdanov KV, Zakharenko SM, Lvov NI, Kozlov KV. Counteracting infections in the age of current threats. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;6(23):85–91 (in Russian)].
3. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Инфекционная патология в клинике внутренних болезней. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):112–9 [Dvoretzky LI, Yakovlev SV. Infection in the clinic of internal diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(11):112–9 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189011112-119
4. Krutova M, Briksi A, Tkadlec J, et al. Evaluation of a Gastrointestinal Pathogen Panel Immunoassay in Stool Testing of Patients with Suspected Clostridioides (Clostridium) difficile Infection. *J Clin Microbiol*. 2019;57(10). DOI:10.1128/JCM.00710-19
5. Abad CLR, Safdar N. A Review of Clostridioides difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):323–40. DOI:10.1016/j.gtc.2021.02.010
6. Захаренко С.М. Антибиотики и пробиотики в профилактике и терапии диареи путешественников. *Инфекционные болезни. 2012;10(2):61–9 [Zakharenko SM. Antibiotiki i probiotiki v profilaktike i terapii diarei putestvennikov. Infektsionnye bolezni*. 2012;10(2):61–9 (in Russian)].
7. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И., и др. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика (обзор). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019;21(1):92–104 [Gonchar NV, Ermolenko KD, Klimova OI, et al. Bacterial intestinal infections with hemocolitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnosis (review). *Medicine of Extreme Situations*. 2019;21(1):92–104 (in Russian)].
8. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Ермоленко Е.И., Лобзин Ю.В. Нарушение микробиоценоза кишечника как фактор формирования постинфекционной патологии органов пищеварения у детей после вирусных кишечных инфекций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;1(137):53–7 [Ermolenko KD, Gonchar NV, Ermolenko EI, Lobzin YuV. Violations of gut microbiota as a factor of functional pathology of the digestive system in children after a viral intestinal infections. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(1):53–7 (in Russian)].
9. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Хомерики С.Г., Кулаков Д.С. Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1022–30 [Parfenov AI, Kagramanova AV, Khomeriki SG, Kulakov DS. Modern concept of differential diagnosis of colitis: from G.F. Lang to the present day. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1022–30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202496
10. Ярушина Я.Н., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. Факторы риска диареи, ассоциированной с Clostridium difficile, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):20–5 [Yarushina YN, Kolotova GB, Rudnov VA, Bagin VA. Risk Factors for diarrhea associated with Clostridium difficile in patients at a clinical hospital. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):20–5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000337
11. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *Медицинский Со-*

- вет. 2017;(19):126-33 [Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG. Antibiotic associated diarrheas in children: what's new? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):126-33 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-19-126-133
12. Жариков А.Н., Алиев А.Р., Власов К.Е., и др. Вопросы патоморфологии и лечения тяжелых форм псевдомембранозного колита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(6):38-44 [Zharikov AN, Aliev AR, Vlasov KE, et al. Issues of pathomorphology and treatment of severe forms of pseudomembranous colitis. *Siberian Medical Review*. 2022;(6):38-44 (in Russian)]. DOI:10.20333/25000136-2022-6-38-44
13. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):127-31 [Plotnikova Elu, Zakharova YuV. Place of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(5):127-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2015875127-131
14. Dong Q, Lin H, Allen MM, et al. Virulence and genomic diversity among clinical isolates of ST1 (BI/NAP1/027) *Clostridioides difficile*. *Cell Rep*. 2023;42(8):112861. DOI:10.1016/j.celrep.2023.112861
15. Larcombe S, Williams GC, Amy J, et al. A genomic survey of *Clostridioides difficile* isolates from hospitalized patients in Melbourne, Australia. *Microbiol Spectr*. 2023;11(6):e0135223. DOI:10.1128/spectrum.01352-23
16. Mi H, Bao R, Xiao Y, et al. Colonization of toxigenic *Clostridium difficile* among intensive care unit patients: a multi-centre cross-sectional study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:12. DOI:10.3389/fcimb.2020.00012
17. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346(5):334-9. DOI:10.1056/NEJMcп011603
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76-89 [Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76-89 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
19. Захарова Н.В., Филь Т.С. Псевдомембранозный колит: патогенез, профилактика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;12:87-91 [Zakharova NV, Fil TS. Pseudomembranous colitis: pathogenesis, prevention, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;12:87-91 (in Russian)].
20. Natarajan M, Rogers MA, Bundy J, et al. Gender Differences in Non-Toxicogenic *Clostridium difficile* Colonization and Risk of Subsequent *C. difficile* Infection. *Clin Res Infect Dis*. 2015;2(2):1017.
21. Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Холин А.В., и др. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Санкт-Петербурге на фоне пандемии COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2022;14(3):37-44 [Potapova TV, Ermolenko KD, Kholin AV, et al. Incidence of acute intestinal infections in Saint Petersburg during COVID-19 pandemic. *Journal Infectology*. 2022;14(3):37-44 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2022-14-3-37-44
22. Takedani Y, Nakamura T, Fukiwake N, et al. Clinical characteristics and factors related to antibiotic-associated diarrhea in elderly patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):317. DOI:10.1186/s12877-021-02267-x
23. Saha S, Pardi R, Theiler RN, et al. Effect of peripartum *Clostridioides difficile* infection on pregnancy and neonatal outcomes: an observational study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231170479. DOI:10.1177/17562848231170479
24. Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10:20499361231154443. DOI:10.1177/20499361231154443
25. Kumar S, Metz DC, Kaplan DE, Goldberg DS. Treatment of *Helicobacter pylori* Is Not Associated With Future *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):716-22. DOI:10.14309/ajg.0000000000000626
26. Trifan A, Gireleanu I, Cojocariu C, et al. Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7476-9. DOI:10.3748/wjg.v19.i42.7476
27. Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Лиознов Д.А. Псевдомембранозный колит: факторы риска, клиническая картина, лечение. *Фарматека*. 2018;2(355):64-8 [Potapova TV, Ermolenko KD, Lioznov DA. Pseudomembranous colitis: risk factors, clinical picture, treatment. *Pharmateca*. 2018;2(355):64-8 (in Russian)].
28. Горелов А.В., Андреева И.В., Захаренко С.М., Синопальников А.И. Применение пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12: метаанализ эффективности для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. *Терапия*. 2023;9(10):74-82 [Gorelov AV, Andreeva IV, Zakharenko SM, Sinopalnikov AI. The use of probiotics containing a combination of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 strains: Meta-analysis of efficacy in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Therapy*. 2023;9(10):74-82 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2023.10.74-82

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2024



OMNIDOCTOR.RU