

Распространенность *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования)

Дмитриева Н.В.¹, Клясова Г.А.², Бакулина Н.В.³, Сухина М.А.⁴, Журавель С.В.⁵, Белоусова Е.А.⁶, Ивашкин В.Т.⁷, Горюнов С.В.⁸, Прохорович Е.А.⁹, Каменева Т.Р.¹⁰, Самсонов А.А.⁹, Яковенко А.В.¹¹, Казаков С.В.¹²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁷ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова», Москва, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

¹⁰ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского», Москва, Россия

¹¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹² АО «Аstellas Фарма», Москва, Россия

Контактный адрес:

Станислав Валерьевич Казаков

Эл. почта: stanislav.kazakov@astellas.com

Ключевые слова: *Clostridium*

difficile-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированная диарея, госпитализированные пациенты, иммуноферментный анализ, глутаматдегидрогеназа, токсин А, токсин В.

Цель. Оценить распространённость *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (КДД) у госпитализированных больных с антибиотик-ассоциированной диареей (ААД) в целом, а также в подгруппах пациентов, распределённых в соответствии с видом и профилем оказываемой медицинской помощи.

Материалы и методы. В проспективное, неинтервенционное многоцентровое исследование включали больных в возрасте ≥ 18 лет с длительностью госпитализации не менее 48 часов, имеющих симптомы диареи, развившейся в стационаре на фоне приёма или в течение 30 дней после начала приёма антибиотиков, согласившихся на участие в исследовании и подписавших форму информированного согласия. Под диареей понимали жидкий стул, соответствующий типам 5-7 по Бристольской шкале формы кала, с частотой ≥ 3 дефекаций в течение ≤ 24 часов подряд или с частотой дефекаций большей, чем обычно для данного пациента. Образец кала пациента помещали в стерильный контейнер и транспортировали в лабораторию лечебного учреждения для выполнения иммуноферментного экспресс-теста на присутствие глутаматдегидрогеназы (ГДГ), токсина А и токсина В *Clostridium difficile*.

Результаты. С апреля 2016 г. по апрель 2017 г. в исследование включили 1245 пациентов из 12 крупных стационаров. Данные 81 пациента были исключены из обработки по различным причинам. Таким образом, обработке подлежали данные 1164 пациентов (45,2% мужчин и 54,8% женщин), средний возраст которых составил 54,9 лет (18-95 лет). Продолжительность госпитализации варьировала от 2 до 188 дней (медиана – 8 дней). Положительный результат экспресс-теста на КДД получен у 21,7% (253/1164) больных. Пациенты, участвовавшие в исследовании, находились в хирургических (546/1164), терапевтических (510/1164) и реанимационных (108/1164) отделениях. Доля КДД среди пациентов хирургических отделений составила 26,2%, а терапевтических и реанимационных – 17,8% и 17,6% соответственно. Пациенты из отделений онкологии, гастроэнтерологии, гнойной хирургии, онкогематологии и отделений общего профиля составили более 75% всех включённых больных; доля пациентов с КДД в указанных группах была 11,3%, 15,0%, 39,2%, 17,6% и 27,2% соответственно. Положительный результат экспресс-теста на ГДГ при отрицательном результате на токсины отмечался у 16,8% (196/1164) больных. Распространённость КДД между стационарами варьировала от 0% до 44,3%.

Выводы. Распространённость КДД среди пациентов с ААД, находящихся в стационаре, составила 21,7% (скорректированный 95% доверительный интервал: 14,8%, 28,7%). Наблюдался выраженный различия в распространённости КДД между стационарами и группами пациентов, распределённых в соответствии с видом и профилем оказываемой медицинской помощи.

A prevalence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study)

Dmitrieva N.V.¹, Klyasova G.A.², Bakulina N.V.³, Sukhina M.A.⁴, Zhuravel S.V.⁵, Belousova E.A.⁶, Ivashkin V.T.⁷, Goryunov S.V.⁸, Prokhorovich E.A.⁹, Kameneva T.R.¹⁰, Samsonov A.A.⁹, Yakovenko A.V.¹¹, Kazakov S.V.¹²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

⁵ N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

⁶ M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁷ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁸ City Clinical Hospital #15 named after O.M. Filatov, Moscow, Russia

⁹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

¹⁰ City Clinical Hospital named after M.P. Konchalovskiy, Moscow, Russia

¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹² JSK «Astellas Pharma», Moscow, Russia

Contacts:
Stanislav V. Kazakov
E-mail: stanislav.kazakov@astellas.com

Key words: *Clostridium difficile*-associated diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, hospitalized patients, enzyme immunoassay, glutamate dehydrogenase, toxin A, toxin B.

Objective. The objective of the study was to evaluate the prevalence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea (AAD) in general and by specific types of medical care and hospital units.

Materials and Methods. A prospective, cross-sectional, non-interventional, multicenter study. The main inclusion criteria were: patient age of 18 years and over, hospital stay of at least 48 hours, current antibiotic therapy or antibiotic therapy within the previous 30 days, loose stools (Bristol stool types 5-7 and stool frequency ≥ 3 within ≤ 24 consecutive hours or exceeding normal for the patient), and signed informed consent form. The stool sample was transported to the local (study site) microbiology laboratory for detection of glutamate dehydrogenase (GDH) and toxins A/B using enzyme immunoassay (EIA) stool test.

Results. From April 2016 through April 2017, a total of 1,245 patients from 12 large hospitals were enrolled into the study. Data on 81 patients were excluded from the analysis due to the different reasons. Data on 1,164 patients (45.2% males and 54.8% females) with the mean age of 54.9 years (range: 18 to 95 years) were analyzed. Length of hospitalization was 2 to 188 days (median of 8 days). The EIA stool test showed CDAD positive results in 21.7% (253/1,164) patients. The patients were from surgery units (546/1,164), internal medicine units (510/1,164) and intensive care units (108/1,164). The prevalence of CDAD among patients from surgery, internal medicine and intensive care units was 26.2%, 17.8% and 17.6%, respectively. Oncology, gastroenterology, septic surgery, oncohaematology and general profiles of hospital units accounted for more than 75% of all patients included; the prevalence of CDAD by those hospital units was 11.3%, 15.0%, 39.2%, 17.6%, and 27.2%, respectively. The proportion of GDH-positive and toxin A/B-negative patients by the rapid stool test result was 16.8% (196/1,164). The prevalence of CDAD varied widely between the hospitals (from 0% to 44.3%).

Conclusions. The prevalence of CDAD among hospitalized patients with AAD in this study was 21.7% (95% confidence interval: 14.8%, 28.7%). The percentage of CDAD varied widely between hospitals and by specific types of medical care and hospital units.

Введение

Применение антибиотиков у 5-39% больных сопровождается нарушением функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитием диареи [1,2]. В структуре инфекционных причин антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) чаще встречается *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [1-4]. *C. difficile* способна образовывать энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В); лабораторные экспресс-тесты на глутаматдегидрогеназу (ГДГ) и свободные токсины *C. difficile* в кале используются для диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (КДД) [5].

Зарубежные сообщения свидетельствуют о том, что КДД становится более распространённой и требует особого внимания, учитывая риск развития тяжёлых осложнений, вплоть до летального исхода [6-9]. Российские клинические данные, посвящённые эпидемиологии КДД, ограничены единичными ретроспективно-проспективными одноцентровыми исследованиями [10-13]. В связи с ограниченным числом российских исследований, посвящённых КДД, дальнейшее изучение данного вопроса в рамках российского проспективного многоцентрового эпидемиологического исследования представляет научный и практический интерес.

Цель настоящего исследования заключалась в определении распространённости КДД у госпитализированных пациентов с ААД в целом, а также в подгруппах пациентов из отделений, отличающихся друг от друга видом и профилем оказываемой медицинской помощи.

Материалы и методы

В проспективное, неинтервенционное, многоцентровое эпидемиологическое исследование включали больных в возрасте ≥ 18 лет с длительностью госпитализации не менее 48 часов, имеющих симптомы диареи, развившейся в стационаре на фоне приёма или в течение 30 дней после начала приё-

ма антибиотиков, согласившихся на участие в исследовании и подписавших форму информированного согласия. Под диареей понимали жидкий стул, соответствующий типам 5-7 по Бристольской шкале формы кала, с частотой ≥ 3 дефекаций в течение ≤ 24 часов подряд или частотой дефекаций большей, чем обычно для данного пациента. Пациент не мог принимать участие в исследовании более 1 раза, что было предусмотрено критерием исключения. Образец кала пациента помещали в стерильный контейнер и транспортировали в локальную (находящуюся в лечебном учреждении) микробиологическую лабораторию для выполнения иммуноферментного экспресс-теста (CoproStrip™, SavyonDiagnostics, Израиль) на присутствие ГДГ, токсина А и токсина В *C. difficile*. Алгоритм интерпретации результатов экспресс-теста представлен в Таблице 1.

В электронную индивидуальную регистрационную карту включали следующие данные пациента: дата рождения, пол, диагноз, послуживший причиной госпитализации и кодируемый согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), дата госпитализации, характеристика

Таблица 1. Алгоритм интерпретации результатов иммуноферментного экспресс-теста на присутствие ГДГ, токсина А и токсина В

Результат	Интерпретация
ГДГ (+), Токсин А (+) Токсин В (-)	КДД
ГДГ (+), Токсин А (-), Токсин В (+)	КДД
ГДГ (+), Токсин А (+), Токсин В (+)	КДД
ГДГ (+), Токсин А (-), Токсин В (-)	Колонизация <i>C. difficile</i>
ГДГ (-), Токсин А (+), Токсин В (+)	Недействительный результат*
ГДГ (-), Токсин А (+), Токсин В (-)	Недействительный результат*
ГДГ (-), Токсин А (-), Токсин В (+)	Недействительный результат*

* Данные пациентов с недействительным результатом исключались из статистической обработки.

диареи, информация о дате и результатах экспресс-теста на присутствие ГДГ, токсина А и токсина В в кале, вид оказываемой медицинской помощи (хирургическая, терапевтическая, реаниматологическая) и её профиль (гастроэнтерологический, онкогематологический, онкологический и др.).

Первичная конечная точка, отражающая наличие КДД, представляла собой процент пациентов с КДД среди госпитализированных больных с ААД, которым был проведён экспресс-тест кала на ГДГ и свободные токсины *C. difficile*. Вторичные конечные точки были представлены в виде процентов госпитализированных пациентов с КДД, но в подгруппах больных, распределённых в соответствии с профилем (гастроэнтерологический, онкогематологический, онкологический и др.) и видом (хирургическая, терапевтическая, реаниматологическая) медицинской помощи. Дополнительная конечная точка представляла собой процент находящихся в стационаре больных ААД с положительным результатом экспресс-теста на ГДГ, но отрицательным результатом на токсины *C. difficile*.

В исследование планировали включить 1230 пациентов. Размер выборки, обеспечивающий точность оценки первичной конечной точки, рассчитывали исходя из следующих условий: модель простой случайной выборки, ширина 95% доверительного интервала (ДИ) не более 5% (ошибка 2,5%), риск получения неполных данных до 20%. Статистическую обработку осуществляли в программе SPSS, версия 22 для операционной системы Windows. Результаты были представлены в форме стандартных показателей описательной статистики. В рамках статистической обработки учитывали эффект дизайна исследования, проведя расчёт скорректированного 95% ДИ методом, предложенным Всемирной организацией здравоохранения.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, а также надлежащей эпидемиологической практики (Руководство Международного общества фармацевтического инжиниринга (ISPE) по надлежащей фармакоэпидемиологической практике (GPP), 2007 г.).

Результаты

Характеристика пациентов

С апреля 2016 г. по апрель 2017 г. в исследование включили 1245 пациентов из 12 крупных стационаров, расположенных в Москве и Санкт-Петербурге. Данные 81 пациента (6,5%) исключили из статистического анализа и описания по следующим причинам: недействительные результаты экспресс-теста (в том числе отрицательный результат на ГДГ при положительном результате на токсины *C. difficile*, $n=60$), длительность госпитализации менее 48 часов ($n=10$), несоответствие даты проведения экспресс-теста протоколу исследования ($n=5$), нарушение критерия исключения ($n=3$), некруглосуточное пребывание больного в стационаре (дневной стационар, $n=2$), неполные данные о пациенте ($n=1$) (Рисунок 1).

Обработанные данные 1164 пациентов (526 (45,2%) мужчин и 638 (54,8%) женщин) представлены ниже. Возраст варьировал от 18 до 95 лет (в среднем – 54,9 лет). Распределение пациентов в соответствии с основным диагнозом представлено в Таблице 2.

Диагнозами, послужившими причиной госпитализации 72,3% больных, были новообразования, болезни системы

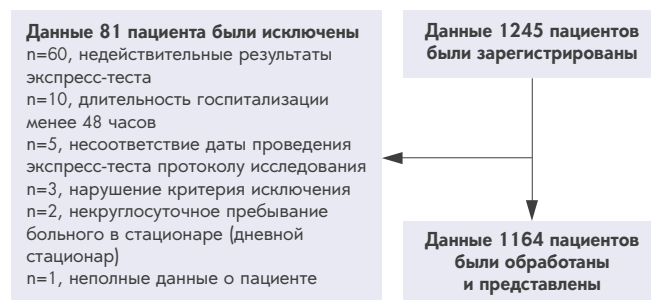


Рисунок 1. Распределение пациентов

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с основным диагнозом

Код (по МКБ-10)	Диагноз (по МКБ-10)	Количество пациентов	Доля пациентов (%)
(A00-B99)	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	9	0,8
(C00-D48)	Новообразования	386	33,2
(D50-D89)	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	5	0,4
(E00-E90)	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	56	4,8
(G00-G99)	Болезни нервной системы	4	0,3
(I00-I99)	Болезни системы кровообращения	168	14,4
(J00-J99)	Болезни органов дыхания	75	6,4
(K00-K93)	Болезни органов пищеварения	288	24,7
(L00-L99)	Болезни кожи и подкожной клетчатки	67	5,8
(M00-M99)	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	14	1,2
(N00-N99)	Болезни мочеполовой системы	24	2,1
(O00-O99)	Беременность, роды и послеродовой период	2	0,2
(Q00-Q99)	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	1	0,1
(R00-R99)	Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	6	0,5
(S00-T98)	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	39	3,4
(V01-Y98)	Внешние причины заболеваемости и смертности	1	0,1
(Z00-Z99)	Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	19	1,6
Итого		1164	100,0

кровообращения и болезни органов пищеварения. Продолжительность госпитализации варьировала от 2 до 188 дней, медиана – 8 дней (1-й квартиль 5 дней, 3-й квартиль 15 дней). В большинстве случаев пациенты (1131) находились в стационаре от 2 до 50 дней, а 7 пациентов – более 100 дней.

У 522 (44,9%) пациентов диарея относилась по Бристольской шкале формы кала к типу 7, у 475 (40,8%) – к типу 6 и у 167 (14,3%) – к типу 5. Частота диареи от 3 до 8 раз в сутки наблюдалась у большинства пациентов (944, 81,1%); 15 и более раз – у 27 (2,3%) пациентов.

Первичная конечная точка

У 21,7% (253/1164) пациентов с ААД по результатам экспресс-теста была диагностирована КДД (Таблица 3). При этом 95% ДИ для распространённости КДД, рассчитанный исходя из модели простой случайной выборки, составил 19,4%, 24,1%. В то же время, скорректированный 95% ДИ, учитывающий эффект дизайна исследования, оказался заметно шире [14,8%, 28,7%].

Вторичные конечные точки

Распространённость КДД в группах пациентов с ААД, распределённых по виду и профилю оказываемой медицинской помощи, представлена в Таблице 4.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, в большинстве случаев были из хирургических (546/1164) и терапевтических (510/1164) отделений. При этом доля КДД среди пациентов хирургических отделений составила 26,2%, а терапевтических и реанимационных отделений – 17,8% и 17,6% соответственно. Хирургические больные находились преимущественно в отделениях онкологии (n=225) и гнойной хирургии (n=204). Доля КДД среди пациентов онкологических отделений – 12,0%, среди пациентов отделений гнойной хирургии – 39,2%. Пациенты из отделений гастроэнтерологии (194/510), онкогематологии (142/510) и общего профиля (47/510) составили большинство терапевтических больных. Распространённость КДД в этих отделениях была соответственно 12,4%, 17,6% и 31,9%. Среди пациентов из отделений реанимации и интенсивной терапии чаще всего встречались больные трансплантологического профиля (n=41); доля пациентов с КДД в этой группе была 7,3%.

Распространённость КДД в группах пациентов с ААД, распределённых по профилю медицинской помощи, представлена в Таблице 5.

Согласно полученным результатам, более 75% всех включённых пациентов находились в отделениях онкологии, гастроэнтерологии, гнойной хирургии, онкогематологии и общего профиля. Доля пациентов с КДД в указанных отделениях составила 11,3%, 15,0%, 39,2%, 17,6% и 27,2%, соответственно.

Таблица 3. Распределение положительных результатов экспресс-теста на наличие ГДГ и токсинов *S. difficile*

Результат	Количество пациентов	Доля пациентов (%)
ГДГ (+), Токсин А (+) Токсин В (-)	61	24,1
ГДГ (+), Токсин А (-), Токсин В (+)	85	33,6
ГДГ (+), Токсин А (+), Токсин В (+)	107	42,3
Итого	253	100

Таблица 4. Распространённость КДД в группах пациентов с ААД, распределённых по виду и профилю оказываемой медицинской помощи

Вид помощи	Профиль	Количество пациентов с ААД	Количество пациентов с КДД	Доля пациентов с КДД (%)
Хирургическая	Ангиологический	8	5	62,5
	Кардиологический	9	4	44,4
	Гастроэнтерологический	17	8	47,1
	Общий	25	4	16,0
	Гинекологический	4	0	0,0
	Гепатологический	2	1	50,0
	Неврологический	17	5	29,4
	Онкогематологический	1	0	0,0
	Онкологический	225	27	12,0
	Оториноларингологический	1	1	100,0
	Проктологический	4	3	75,0
	Гнойная хирургия	204	80	39,2
	Торакальная хирургия	2	2	100,0
	Торакоабдоминальная хирургия	6	0	0,0
	Трансплантологический	3	0	0,0
	Травматологический	10	2	20,0
	Урологический	8	1	12,5
	Итого	546	143	26,2
	Терапевтическая	Кардиологический	14	4
Химиотерапевтический		2	0	0,0
Гастроэнтерологический		194	24	12,4
Общий		47	15	31,9
Нефрологический		5	3	60,0
Неврологический		30	10	33,3
Онкогематологический		142	25	17,6
Онкологический		24	2	8,3
Пульмонологический		40	4	10,0
Ревматологический		10	4	40,0
Токсикологический		2	0	0,0
Итого		510	91	17,8
Реаниматологическая		Кардиологический	7	1
	Гастроэнтерологический	2	0	0,0
	Общий	20	6	30,0
	Нефрологический	1	0	0,0
	Неврологический	19	6	31,6
	Онкогематологический	5	1	20,0
	Онкологический	8	0	0,0
	Проктологический	2	2	100,0
	Токсикологический	2	0	0,0
	Трансплантологический	41	3	7,3
Травматологический	1	0	0,0	
Итого	108	19	17,6	
Итого	1164	253	21,7	

Таблица 5. Распространённость КДД в группах пациентов с ААД, распределённых по профилю медицинской помощи

Профиль медицинской помощи	Количество пациентов	Количество пациентов с КДД	Доля пациентов с КДД (%)
Ангиологический	8	5	62,5
Кардиологический	30	9	30,0
Химиотерапевтический	2	0	0,0
Гастроэнтерологический	213	32	15,0
Общий	92	25	27,2
Гинекологический	4	0	0,0
Гепатологический	2	1	50,0
Нефрологический	6	3	50,0
Неврологический	66	21	31,8
Онкогематологический	148	26	17,6
Онкологический	257	29	11,3
Оториноларингологический	1	1	100,0
Проктологический	6	5	83,3
Пульмонологический	40	4	10,0
Гнойная хирургия	204	80	39,2
Ревматологический	10	4	40,0
Торакальная хирургия	2	2	100,0
Торакоабдоминальная хирургия	6	0	0,0
Токсикологический	4	0	0,0
Трансплантологический	44	3	6,8
Травматологический	11	2	18,2
Урологический	8	1	12,5
Итого	1164	253	21,7

Другие конечные точки.

Положительный результат экспресс-теста на ГДГ наблюдался у 38,6% (449/1164) пациентов, причём у 16,8% (196/1164) *S. difficile* не продуцировала токсины А и В.

Также следует отметить, что доля пациентов с КДД варьировала между стационарами от 0% до 44,3% (Таблица 6).

В группе пациентов в возрасте ≥ 65 лет наблюдался более высокий процент КДД (26,7-42,9%), чем среди пациентов <65 лет (14,1-17,2%) (Таблица 7).

Обсуждение

Применение антибиотиков является доказанным фактором риска развития диареи. По данным McFarland L., ААД встречается у 5-39% больных [1]. В работах Bartlett J. и Gilbert D., опубликованных в 1990-е гг., диарея развилась у 5-10% пациентов, получавших ампициллин, 10-25% – амоксициллин/клавуланат, 15-20% – цефиксим, 2-5% – цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин [2, 3].

S. difficile преобладает в структуре инфекционных причин ААД [1-4]. Роль *S. difficile* в развитии ААД и псевдомембранозного колита была установлена в 1978 г., причём в большинстве случаев патологические состояния, связанные с этим микроорганизмом, возникали при назначении клиндамицина [4]. К другим микроорганизмам, участвующим в патогенезе ААД, относят *Clostridium perfringens* [14], *Staphylococcus aureus* [15], *Klebsiella oxytoca* [16], а также, возможно, *Candida albicans* [17].

S. difficile способна продуцировать энтеротоксин (токсин

Таблица 6. Распространённость КДД в исследовательских центрах

	Количество пациентов	Количество пациентов с КДД	Доля пациентов с КДД (%)
1	37	0	0
2	27	2	7,4
3	68	5	7,4
4	201	19	9,5
5	123	17	13,8
6	43	6	14,0
7	127	21	16,5
8	108	20	18,5
9	112	28	25,0
10	7	2	28,6
11	31	9	29,0
12	280	124	44,3
Итого	1164	253	21,7

Таблица 7. Распространённость КДД в возрастных группах

Возрастная группа (лет)	Количество пациентов	Количество пациентов с КДД	Доля пациентов с КДД (%)
<40	276	39	14,1
40-64	524	90	17,2
65-74	176	47	26,7
75-84	140	60	42,9
≥ 85	48	17	35,4
Итого	1164	253	21,7

А) и цитотоксин (токсин В), которые, нарушая функцию и повреждая слизистую оболочку ЖКТ, играют определяющую роль в патогенезе инфекции [18, 19]. При этом количественные и качественные показатели продукции токсинов ассоциируются с тяжестью заболевания [20, 21]. Штаммы *S. difficile*, не образующие токсины, способны к колонизации, но обычно не повреждают слизистую оболочку ЖКТ [22].

Инфекция, вызванная *S. difficile*, имеет разнообразные проявления: от лёгких малосимптомных форм заболевания до fulminантного течения псевдомембранозного колита (токсический мегаколон, перфорация кишечника) [23-27]. В течение 30 дней после успешно проведённого лечения примерно у 10-25% больных наблюдается рецидив заболевания [28, 29]. Атрибутивная летальность, по результатам Европейского исследования, среди больных диареей, возникшей после пребывания в стационаре в течение ≥ 3 дней, или среди пациентов с подозрением на инфекцию, вызванную *S. difficile*, составила 2%, а ещё в 7% случаев инфекция оказала значительное влияние на развитие летальных исходов [30].

Немногочисленные российские данные о распространённости КДД среди больных с ААД, полученные в рамках одноцентровых исследований, заметно различаются. Так, сообщалось о 28,7% (154/536) и 51,5% (67/130) КДД в многопрофильных стационарах [10, 11]. Среди онкологических больных отмечалось увеличение распространённости КДД с 15,6% (7/45) в 2011 г. до 24,2% (57/236) в 2013 г. [12]. Наблюдалась высокая распространённость КДД у пациентов гастроэнтерологического профиля – 39,1% (93/238) [13].

Настоящая работа была выполнена в связи с недостатком информации о распространённости КДД в РФ и отсутствием соответствующих российских многоцентровых исследований. Согласно результатам проведённых экспресс-тестов, КДД диагностирована у 21,7% пациентов с ААД, что соответствует международным данным (15-25%) [31]. Исследование также показало выраженные различия в распространённости КДД как между стационарами (от 0% до 44,3%), так и между группами пациентов, распределённых в соответствии с видом (хирургическая – 26,2%, терапевтическая – 17,6%, реаниматологическая – 17,8%) и профилем оказываемой медицинской помощи (гнояная хирургия – 39,2%, общий профиль – 27,2%, онкогематологический – 17,2%, гастроэнтерологический – 15,0%, онкологический – 11,3%, трансплантологический профиль – 6,8%). Эти различия могут отражать локальные особенности эпидемиологии КДД. В частности, исследователи центра, в котором наблюдалась наиболее высокая распространённость КДД (44,3%), отмечали наличие тяжёлого контингента больных и вспышку заболевания в период проведения исследования.

Доля больных с положительным результатом экспресс-теста на ГДГ в сочетании с отрицательным результатом на токсины составила 16,8%, а общая доля больных с положительным результатом на ГДГ – 38,6%. Таким образом, около 39% пациентов с ААД, участвовавших в исследовании, были колонизированы *S. difficile*, причём примерно в половине случаев колонизация *S. difficile* сопровождалась продукцией токсинов с развитием инфекции.

Среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет наблюдалась более высокая распространённость КДД (26,7-42,9%), чем у пациентов в возрасте < 65 лет (14,1-17,2%), что было ожидаемым, т.к. пожилой возраст (≥ 65 лет) является одним из известных факторов риска развития КДД [32].

Результаты данной работы и опубликованных ранее российских эпидемиологических исследований говорят о том, что КДД нередко встречается в российских стационарах. Это подчёркивает необходимость тщательного обследования пациента в случае необъяснимой диареи на фоне проводившейся в течение предшествующих 30 дней или текущей терапии антибиотиками. Значительные различия в распространённости КДД между стационарами и отделениями могут быть связаны как с особенностями госпитализированных пациентов, отражающими факторы риска развития инфекции *S. difficile*,

так и с локальными подходами к контролю внутрибольничных инфекций.

Ограничения исследования

В исследовании принимали участие только крупные стационары городов РФ с высокой плотностью населения (Москва и Санкт-Петербург), что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на общероссийский уровень.

Выраженные различия в распространённости КДД между исследовательскими центрами повлияли на точность оценки первичной конечной точки: скорректированный с учётом эффекта дизайна 95% ДИ оказался шире 95% ДИ, основанного на модели простой случайной выборки, исходя из которой рассчитывался размер выборки при планировании исследования.

Экспресс-тест, применявшийся в исследовании, имеет известные ограничения чувствительности и специфичности, снижающие точность диагностики КДД. В частности, отрицательные результаты данного лабораторного теста полностью не исключали наличия КДД.

Заключение

Распространённость КДД среди пациентов с ААД, находящихся в стационаре, составила 21,7% (скорректированный с учётом эффекта дизайна 95% ДИ: 14,8%, 28,7%). Отмечались выраженные различия в распространённости КДД между стационарами (от 0% до 44,3%) и группами пациентов, распределённых в соответствии с видом и профилем оказываемой медицинской помощи.

Благодарность

Авторы выражают благодарность за участие в организации и проведении исследования Волчковой Е.В.⁶, Григорьевской З.В.¹, Игнатъеву С.Н.⁸, Караулову С.А.⁹, Ключниковой И.А.¹, Кузнецовой Н.К.⁵, Ляшенко О.С.⁷, Македонской Т.П.⁵, Елионской Н.В.¹², Полуэктовой Е.А.⁷, Хубиевой А.Х.³, Яковенко Э.П.¹¹.

Конфликт интересов

Данное исследование и подготовка публикации его результатов финансировались АО «Астеллас Фарма». Казаков С.В. является штатным сотрудником Медицинского отдела компании «Астеллас Фарма».

Литература

- McFarland L. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis.* 1998;16(5):292-307.
- Bartlett J. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1992;15:573-581.
- Gilbert D. Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents. *Infect Dis Clin Pract.* 1995;4(Suppl 2):S103-S112.
- Bartlett J., Chang T., Gurwith M., et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing *Clostridia*. *New Engl J Med.* 1978;298:531-534.
- Crobach M., Planche T., Eckert C., et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:63-81.
- Bauer M., Notermans D., van Benthem B., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377:63-73.
- Lyttikäinen O., Turunen H., Sund R., et al. Hospitalizations and deaths associated with *Clostridium difficile* infection, Finland, 1996-2004. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:761-765.
- Soler P., Nogareda F., Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:887-889.
- Vonberg R., Schwab F., Gastmeier P. *Clostridium difficile* in discharged inpatients, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:179-180.
- Mulyar N.F., Vereschagina S.A., Fadeeva T.V., Spasov G.P., Kanya O.V. *Clostridium difficile* associated diarrhea in multidisciplinary hospital. *Bulleten' VSNC SO RAMN.* 2012;5(87):72-75. Russian. (Муляр Н.Ф., Верещagina С.А., Фадеева Т.В., Спасов Г.П., Кая О.В. *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2012;5(87):72-75.)
- Zakharova N.V., Fil T.S. Antibiotic-associated diarrhea: stratification of risk factors for development of *Clostridium difficile* infection in multidisciplinary hospital. *Farmateka.* 2016;5:60-64. Russian. (Захарова Н.В., Филь Т.С.

- Антибиотикоассоциированная диарея: стратификация факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile* в многопрофильном стационаре. Фарматека. 2016;5:60-64.).
12. Shilnikova I., Petukhova I., Dmitrieva N., Grigoryevskaya Z., Bagirova N. Dynamics of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the Russian cancer research center. Proceedings of 24th ECCMID, 10-13 May 2014, Barcelona, Spain. Abstr R482.
 13. Volchkova E.V., Belousova E.A., Makarchuk P.A., Rusanova E.V., Velikanov E.V. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2014;33:72-76. Russian. (Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макаручук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. Альманах клинической медицины. 2014;33:72-76.).
 14. Sparks S., Carman R., Sarker M., McClane B. Genotyping of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* fecal isolates associated with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America. J Clin Microbiol. 2001;39:883-888.
 15. Gravet A., Rondeau M., Harf-Monteil C., et al. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-lukD. J Clin Microbiol. 1999;37:4012-4019.
 16. Högenauer C., Langner C., Beubler E., et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. N Engl J Med. 2006;355:2418-2426.
 17. Bartlett J. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002;346:334-339.
 18. Brito G., Sullivan G., Ciesla W. Jr., et al. *Clostridium difficile* toxin A alters in vitro-adherent neutrophil morphology and function. J Infect Dis. 2002;185:1297-1306.
 19. Hecht G., Koutsouris A., Pothoulakis C., et al. *Clostridium difficile* toxin B disrupts the barrier function of T84 monolayers. Gastroenterology. 1992;102:416-423.
 20. Akerlund T., Svenungsson B., Lagergren A., Burman L. Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin yields in vitro of corresponding isolates. J Clin Microbiol. 2006;44:353-358.
 21. Lyras D., O'Connor J., Howarth P., et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. Nature. 2009;458:1176-1179.
 22. McFarland L., Elmer G., Stamm W., Mulligan M. Correlation of immunoblot type, enterotoxin production, and cytotoxin production with clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection in a cohort of hospitalized patients. Infect Immun. 1991;59:2456-2462.
 23. Triadafilopoulos G., Hallstone A. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. Gastroenterology. 1991;101:685-691.
 24. Kelly C., LaMont J. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. N Engl J Med. 2008;359:1932-1940.
 25. Bagdasarian N., Rao K., Malani P. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. JAMA. 2015;313:398-408.
 26. Rubin M., Bodenstein L., Kent K. Severe *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum. 1995;38:350-354.
 27. Bauer M., Notermans D., van Benthem B., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.
 28. Bouza E., Dryden M., Mohammed R., et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 7):S103-104.
 29. Louie T., Miller M., Mullane K., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2011;364:422-431.
 30. Bauer M., Notermans D., van Benthem B., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.
 31. Bartlett J., Gerding D. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008;46(Suppl 1):S12-18.
 32. Lessa F., Gould C., McDonald L. Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. Clin Infect Dis. 2012;55(Suppl 2):S65-S70.