

Н.Ф. Муляр, С.А. Верещагина, Т.В. Фадеева, Г.П. Спасов, О.В. Каны

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННЫЕ ДИАРЕИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская областная ордена «Знак Почета»
клиническая больница (Иркутск)
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр реконструктивной и
восстановительной хирургии» Сибирское отделение Российской академии медицинских наук (Иркутск)
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутское областное
патологоанатомическое бюро» (Иркутск)

Clostridium difficile является основным возбудителем нозокомиальной диареи, связанной с назначением антимикробных препаратов. Данной проблеме в нашей стране не уделяется достаточного внимания. В настоящей статье проанализированы клинические формы 536 случаев антибиотик-ассоциированных инфекций. На основании использования в диагностике нового иммунохроматографического экспресс-теста распространенность *Clostridium difficile*-инфекций среди пациентов многопрофильного стационара ГБУЗ ИОКБ за период 2008–2011 гг. составила 28,7 %. Препаратами выбора при лечении *Clostridium difficile*-инфекций являются ванкомицин, метронидазол. Обращает на себя внимание тенденция к росту сопутствующей грибковой инфекции при антибиотик-ассоциированных диареях. Частота встречаемости таких инфекций, вызванных грибами *Candida spp.* составила за этот период 50,8 %. Препараты выбора при лечении сопутствующей грибковой инфекции — флуконазол, амфотерицин. Рекомендуется после выписки больных из стационара проводить лечение сопутствующего дисбактериоза на протяжении 1 года, врачам-инфекционистам проводить диспансеризацию больных, перенесших *C. difficile*-инфекцию в течение 1 года.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированные диареи (ААД), клостридии-ассоциированные диареи (CDAD), псевдомембранозный колит (ПМК), внутрибольничная инфекция

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ASSOCIATED DIARRHEA IN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

N.F. Mulyar, S.A. Vereschagina, T.V. Fadeeva, G.P. Spasov, O.V. Kanya

Irkutsk Regional clinical hospital, Irkutsk
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk
Scientific Centre of Reconstructive and Restorative Surgery, Siberian Branch of RAMS, Irkutsk
Regional Pathology Department, Irkutsk

Currently, *Clostridium difficile* is the main reason of a nosocomial diarrhea, caused by uncontrolled antibacterial treatment. This problem is not paid enough attention in our country. We analyzed 536 cases of antibiotic associated infections using new immunochromatographical assay for express detection of *Clostridium difficile*. Since 2008 to 2011 evaluated rate of the positive tests was 28,7 % among the hospital patients. The first line therapy of this infection is vancomycin and metronidazole. We also observed increased incidence of mycosis, which accompanying the antibiotic associated diarrheas. During the same period the rate of *Candida spp.* infection was 50,8 % among the same patients. We used fluconazole and amphotericin for the mycosis treatment. We also recommended to manage disbiosis during one year after discontinuation of the treatment, and we supposed reasonable to be managed by infectionist for this group of patients.

Key words: antibiotic associated diarrhea, clostridium associated diarrhea, pseudomembranous colitis, nosocomial infection

ВВЕДЕНИЕ

Токсигенные штаммы *Clostridium difficile* — основная причина внутрибольничных (нозокомиальных) инфекционных диарей в развитых странах. Только в больницах США регистрируется около 300 000 случаев клостридии-ассоциированных диарей (CDAD) в год [13, 14]. В России CDAD не регистрируются, диагностика практически не проводится [5]. *Clostridium difficile* является этиологическим агентом порядка 25 % всех антибиотик-ассоциированных диарей (ААД). Теоретически, любой антибиотик предрасполагает к развитию CDAD у больного. Клинические проявления CDAD варьируют от бессимптомной колонизации до угрожающего жизни псевдомембранозного колита и токсической megacolon [3, 13]. Наиболее патогенные штаммы

Clostridium difficile продуцируют два биологически и иммунологически различных токсина: токсин А (энтеротоксин) и токсин В (цитотоксин).

Наиболее перспективным тестом эпидемиологического мониторинга и профилактики *Clostridium difficile*-ассоциированных диарей является ИХА (иммунохроматографический экспресс-тест), который дает врачу возможность быстро верифицировать инфекцию, начать необходимое лечение, принять меры по изоляции больного, предотвратить распространение инфекции в стационаре [1, 13].

Заражение *Clostridium difficile* может проходить как с передачей из внешней среды, так и с активацией собственной микрофлоры. Возбудитель может высеваться с рук медицинского персонала, ухаживающего за больными, инфицированными *Clostridium*

difficile и выделяющими микробы в окружающую среду. Считают, что контактный путь передачи *Clostridium difficile* через руки медицинского персонала является, вероятно, одним из наиболее значимых механизмов передачи в распространении внутрибольничной инфекции. Отмечено достоверное снижение числа случаев заболеваний, вызванных *Clostridium difficile* при использовании медицинским персоналом резиновых перчаток [2, 10].

Первейшим фактором риска развития ААД и ПМК является применение антибиотиков. Антибактериальные препараты играют роль пускового механизма, нарушающего микроэкосистему и аминокислотный состав кишечной среды, и создают необходимые условия для развития *Clostridium difficile*-ассоциированных болезней [12].

Все антибиотики могут вызывать развитие CDAD инфекции, однако наиболее часто это связано с предшествующим применением клиндамицина, аминопенициллинов и цефалоспоринов. Установлено, что лечение цефалоспоринами III поколения приводит к развитию CDAD гораздо чаще, чем пенициллинами узкого спектра активности [7, 8, 11]. Предыдущая госпитализация и предшествующая антибактериальная терапия предполагают к развитию CDAD. Наибольшую опасность развития CDAD представляют антибиотики, активные в отношении анаэробов и вызывающие наиболее значимые нарушения состава микрофлоры кишечника [4, 6, 7, 11]. Способствовать развитию инфекции CDAD могут некоторые противоопухолевые препараты — доксорубин, антимиетаболиты — 5-фторурацил, метотрексат, циклофосфамид [9].

МЕТОДИКА

Нами использован качественный иммунохроматографический экспресс-метод для определения «Токсины А и В *Clostridium difficile*» в кале «ImmunoCard Toxins А и В». Метод характеризуется высокой информативностью, воспроизводимостью, простотой, быстротой получения ответа (через 1,5–2 часа). Чувствительность теста 87,1–98,9 %, клиническая специфичность 97,6–100 %. Нижний предел определения составляет 3 нанограмма токсинов А и В на 1 мл кала.

При отрицательном ИХА экспресс-тесте на токсины А и В *Clostridium difficile*, клинический материал параллельно исследовался на кишечную группу инфекций — шигеллы, сальмонеллы, условно-патогенную флору, патогенный стафилококк, грибы *Candida spp.*

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиника. Ретроспективно нами проанализировано 536 историй болезни за 2008–2011 гг. (48 % мужчин и 52 % женщин) в возрасте от 38 до 83 лет. Больные были из разных отделений: гнойно-септического центра, торакальной хирургии, нейрохирургии, пульмотерапии, гематологии, реанимаций, урологии, гастротерапии.

Легкая форма заболевания диагностирована у 49 (31,82 %) больных. Начало заболевания — острое.

Первым симптомом являлась диарея. Она обычно развивалась через 5–7 дней от начала применения антибиотиков. Стул учащался до 3–5 раз в сутки. Диарея в данном случае протекала легко. При отмене антибиотика, вызвавшего диарею, проводилось специфическое лечение, и такой вариант течения классифицировался как антибиотик-ассоциированная диарея — ААД.

Средне-тяжелая форма наблюдалась у 80 (51,94 %) больных. К диарее присоединялись симптомы интоксикации: общая слабость, тошнота, снижение аппетита, явления колита, появлялась лихорадка, боли в животе, лейкоцитоз и нарастали явления колита, это уже развивался антибиотик-ассоциированный колит — ААК.

Тяжелая форма диагностирована у 25 (16,24 %) больных. Наряду с вышеперечисленной симптоматикой, при тяжелом течении развивались симптомы скрытого кишечного кровотечения, в кале выявлялись прожилки крови, развивалась дегидратация, гипокалиемия, гипоальбуминемия с развитием отеков. Температура тела достигала 40 °С и выше, стул учащался до 15–30 раз в сутки, развивался лейкоцитоз, повышалась СОЭ. При эндоскопическом исследовании толстой кишки — проктосигмоидоскопии — выявлялись характерные морфологические изменения — псевдомембраны, которые указывали на развитие наиболее тяжелого течения инфекции — псевдомембранозный колит — ПМК.

В некоторых случаях ПМК протекал без диареи в виде синдрома «острого живота», имитируя перитонит или токсический мегаколон — 18 (11,7 %) случаев. Токсический мегаколон проявлялся остро развивающейся дилатацией толстой кишки (более 6 см в диаметре) на фоне общей интоксикации организма, отсутствия механической обструкции и характеризовался высокой летальностью — 38 больных (24,5 %). Другим осложнением ПМК была перфорация толстой кишки, перитонит — 6 (3,9 %) случаев.

При возможно ранней отмене антибактериальной терапии и отсутствии осложнений разрешение симптомов ПМК проходило через 10–14 дней. Но прием антибиотика, вызвавшего ПМК, приводил к длительной диарее, сопровождающейся тяжелыми электролитными нарушениями, гипопроteinемией и высокой летальностью.

При отрицательном ИХА экспресс-тесте на токсины А и В *Clostridium difficile*, в случаях антибиотик-ассоциированных диарей установленной этиологии (382 случая) чаще других в ГБУЗ ИОКБ за период 2008–2011 гг. были выявлены грибы *Candida spp.* 194 (50,8 %). Спектр грибов представлен *Candida albicans* — 116 (59,8 %), *Candida krusei* — 36 (18,6 %), *Candida glabrata* — 35 (18 %), *Candida tropicalis* — 7 (3,6 %). Кроме грибов, в кале чаще других встречались грамположительные микроорганизмы: *E. faecium* (34,2 %), *E. faecalis* (13 %), *S. aureus* (5,3 %), а среди грамотрицательных бактерий *Klebsiella spp.* (22,8 %), *Enterobacter spp.* (5,8 %), *Proteus spp.* (5,6 %), *Pseudomonas spp.* (5 %).

Дисбактериоз выявлен из 382 случаев у 380 (99,5 %).

ЛЕЧЕНИЕ

Ванкомицин как препарат первого выбора применялся для больных с тяжелым течением заболевания для достижения более быстрого эффекта и снижения риска неэффективности лечения. Ванкомицин назначался по 125 – 500 мг 4 раза в сутки per os в течение 7 – 10 дней.

Метронидазол как препарат тоже первого выбора применялся для лечения легкого варианта течения заболевания для предотвращения возникновения ванкомицин-устойчивых штаммов нозокомиальной *C. difficile* и по фармако-экономической целесообразности. Препарат назначался по 250 – 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 – 10 дней.

Несмотря на доказанное преимущество, пероральный ванкомицин был непригоден для некоторых больных с фульминантной формой инфекции из-за сопутствующего илеуса или токсического megacolon. В этих ситуациях применялся метронидазол внутривенно по 500 мг 4 раза в сутки вместе с ванкомицином, вводимым через назогастральный зонд или через клизму.

При тяжелой или фульминантной форме ПМК в некоторых случаях проводилась субтотальная колэктомия.

При сопутствующих антибиотик-ассоциированных диареях, вызванных грибами *Candida albicans*, назначался флуконазол по 400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. При диареях, вызванных *Candida non albicans*, назначался амфотерицин В по 250 – 500 тыс. МЕ дробно, внутривенно, (для снятия интоксикации) медленно, под защитой глюкокортистероидов (60 – 120 мг) в течение 5 – 10 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевой задачей эпидемиологического мониторинга и профилактики антибиотик-ассоциированных диарей является применение скринингового иммунохроматографического экспресс-теста выявления токсинов А и В *C. difficile*. Рекомендуется обследовать на *C. difficile* пациентов отделений хирургического профиля, реанимаций, стационаров общего профиля при спорадических и групповых случаях острых кишечных заболеваний, протекающих с симптомокомплексом колита.

Результаты четырехлетнего микробиологического мониторинга подтвердили, что одно из ведущих значений в развитии антибиотик-ассоциированных диарей принадлежит *C. difficile*. Частота встречаемости инфекции, обусловленной *C. difficile*, в многопрофильном стационаре за период 2008 – 2011 гг. по данным применяемого ИХА экспресс-теста составила 28,7 %.

Основной причиной развития нозокомиальной и антибиотик-ассоциированной диареи является изменение состава микрофлоры кишечника. Дисбактериоз у данной категории больных выявлен нами в 99,5 % случаев.

При отрицательном ИХА экспресс-тесте на токсины А и В *Clostridium difficile* ААД установленной этиологии (382 случая) чаще всего связаны с дисбиотическими изменениями в виде кандидозов (50,8 %). Обращает на себя внимание тенденция к росту грибковой инфекции при антибиотик-ассоциированных диареях (2008 г. – 37,9 %, 2009 г. – 61,2 %, 2010 г. – 51,4 %, 2011 г. – 55 %). Из условно-патогенной микрофлоры в клиническом материале чаще других встречались *E. faecium* (34,2 %), *Klebsiella spp.* (22,8 %).

Препаратами выбора при лечении являются ванкомицин, метронидазол в сочетании с противогрибковыми препаратами (флуконазол, амфотерицин).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Антибактериальную терапию следует проводить по строгим показаниям. Низкие дозы антибиотиков и укороченные курсы антибактериальной терапии индуцируют селекцию резистентных штаммов болезнетворных бактерий, а неоправданно высокие дозы и пролонгированные курсы антибактериальной терапии обуславливают развитие дисбактериоза толстой кишки высоких степеней (3 – 4 ст.) и возникновение антибиотик-ассоциированных заболеваний, в т.ч. ААД и ПМК.

В стационарах общего профиля при диареях, параллельно с исследованием кала на кишечную группу инфекций – дизентерию, сальмонеллез, условно-патогенную флору, необходимо проводить исследование кала на *C. difficile* и *Candida spp.*

После выписки больных из стационара проводить лечение дисбактериоза на протяжении 1 года.

Врачам-инфекционистам проводить диспансеризацию больных, перенесших *C. difficile* – инфекцию в течение 1 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотик-ассоциированные диареи – тяжелая внутрибольничная патология / С.В. Верещагина [и др.] // Журнал инфекционной патологии. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 35 – 36.
2. Лемешевская М.В. Клинико-эпидемиологические аспекты *Clostridium difficile*-ассоциированных заболеваний : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2003. – 22 с.
3. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 200 – 232.
4. Муляр Н.Ф. Комплексное лечение дисбактериоза // Журнал инфекционной патологии. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 76 – 77.
5. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека // Журнал микробиологии. – 1996. – № 1. – С. 91 – 96.
6. Муляр Н.Ф. Пробиотики в лечении дисбактериоза // Человек и лекарство : XIV Российский национальный конгресс. – Тез. докл. – М., 2007. – С. 568.

7. Спасов Г.П., Спасов С.Г., Верещагина С.А., Каня О.В. Псевдомембранозный колит – тяжелая нозокомиальная патология // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2009. – № 25. – С. 64–65.
8. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 15. – P. 573–581.
9. Buchner A.M., Sonnenberg A. Medical diagnoses and procedures associated with *Clostridium difficile* colitis // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 766–772.
10. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis / D.N. Gerding [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 1995. – Vol. 16. – P. 459–477.
11. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use / S. Pear [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 272–277.
12. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Diagn. Dis. – 1998. – Vol. 16. – P. 292–307.
13. Mylonakis E., Ryan E., Calderwood S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea // Arch. Int. Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 525–533.
14. Wilkins T., Lysterly D. *Clostridium difficile* testing: After 20 years, still challenging // J. Clin. microbiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 531–534.

Сведения об авторах

Муляр Николай Феодосиевич – врач-инфекционист высшей категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская Областная ордена «Знак Почета» клиническая больница, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ (664047, г. Иркутск, ул. А. Невского, д. 25, кв. 64. тел. 29-33-07)

Верещагина Светлана Анатольевна – врач-бактериолог высшей категории, заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ ИОКБ, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эпидемиологии и микробиологии ИГМАПО

Фадеева Татьяна Владимировна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией микробиологии и гемостаза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирское отделение Российской академии медицинских наук ФГБУ «НЦ РВХ» СО РАМН

Спасов Георгий Петрович – врач-реаниматолог, врач высшей категории, заведующий реанимацией гнойно-септического центра ГБУЗ ИОКБ

Каня Олег Витославович – врач-патологоанатом, врач высшей категории, заведующий отделением ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро»