

Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики

Ю. П. Успенский^{1,2}, Н. В. Барышникова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ распространенности антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 93 пациента, имеющих три и более эпизода неоформленного стула в течение двух последовательных дней или более, развившихся на фоне применения антибиотиков. Всем пациентам был проведен экспресс-анализ кала на наличие токсинов А и В *Clostridium difficile* с помощью теста X/pert C. diff toxin A/B.

Результаты. Токсины А и (или) В *Clostridium difficile* были выявлены у 32 пациентов (34,4 %). У остальных больных (n = 61; 65,6 %) имела место идиопатическая ААД. Обращало на себя внимание, что большинство пациентов, у которых были выявлены токсины *Clostridium difficile* в кале, находились в инфарктном отделении, кардиологической реанимации и травматологических отделениях, то есть имели тяжелые заболевания, сопряженные со снижением иммунитета и гиподинамией.

Выводы. Распространенность ААД, вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара является высокой. Рекомендуется назначать препараты для коррекции нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта с первого дня антибиотикотерапии, так как это позволит существенно снизить распространенность клинической манифестации клостридиальной диареи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики, пребиотики.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, N. V. Baryshnikova^{2,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The aim. To analyze the prevalence of antibiotic-associated diarrhea (AAD) caused by *Clostridium difficile* in a hospital setting.

Materials and methods. 93 patients with 3 or more episodes of unformed stool (diarrhea) for two consecutive days or more, developed after the use of antibiotics, were monitored. All patients underwent rapid stool analysis for the presence of *Clostridium difficile* A and B toxins using the X/pert C. diff toxin A/B test.

Results. Toxins A and/or B of *Clostridium difficile* were detected in 32 patients (34.4 %). The remaining patients (n = 61; 65.6 %) had idiopathic AAD. The most of the patients who were found to have *Clostridium difficile* toxins in the feces were in the infarction department, cardiology intensive care and trauma departments, i.e. they had severe diseases associated with reduced immunity and inactivity.

Conclusions. The prevalence of AAD caused by *Clostridium difficile* in hospital settings is high. It is recommended to prescribe drugs for the correction of disorders of the gastrointestinal microflora from the first day of antibiotic therapy, since this will significantly reduce the prevalence of clinical manifestation of diarrhea associated with *Clostridium difficile*.

KEY WORDS: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics, prebiotics.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является серьезной медико-социальной проблемой, так как приводит к ухудшению состояния больных, удлинению сроков временной нетрудоспособности работающих пациентов, а также сопряжена с риском развития рецидивов диареи и псевдомембранозного колита. Согласно определению, ААД – это три и более эпизода неоформленного стула в течение 2 последовательных дней или более на фоне применения антибактериальных средств. Следует помнить, что ААД может возникнуть как на фоне приема антибактериальных препаратов, так и в течение 8 недель после их отмены. Следовательно, при подозрении на ААД очень важен правильно собранный анамнез, в том числе лекарственный. Наиболее часто ААД вызывают антибактериальные препараты следующих групп: клиндамицин, линкомицин, амоксициллин/клавуланат, цефиксим; несколько реже – ампициллин, цефа-

лоспорины (кроме цефиксима), макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклины, фторхинолоны [1].

При назначении антибиотиков важно учитывать все возможные факторы риска развития ААД, к которым относятся [2, 3]:

- 1) возраст до 5 лет и старше 65 лет;
- 2) тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые и сочетанные травмы, уремия, тяжелая сердечная недостаточность и др.);
- 3) хронические заболевания органов пищеварения;
- 4) несоблюдение режима приема антибиотиков (слишком короткий или длительный курс, частая смена антибиотиков, высокие дозы препаратов);
- 5) длительное пребывание в стационаре;
- 6) лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, а также врожденные иммунодефициты.

Таблица
Сравнительная характеристика различных вариантов ААД

Характеристика	Диарея, связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i>	Диарея, не связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i> (идиопатическая ААД)
Возбудители	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.
Наиболее часто возникает после использования антибиотиков	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Вероятность развития ААД в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
После отмены антибиотика	Диарея часто персистирует и рецидивирует (до 20 % случаев)	В большинстве случаев – разрешение диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80 %	Не выявляются
Результаты фиброколоноскопии	Признаки колита у 50 %	Патологии нет
Результаты компьютерной томографии	Признаки колита у 50 % больных	Патологии нет
Обнаружение токсинов А и (или) В в анализе кала	Присутствуют	Отсутствуют
Осложнения	Токсическая мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Лечение	Отмена антибиотика, ванкомицин или метронидазол, рифаксимин, сахаромиды	Отмена антибиотика, антидиарейные средства, пробиотики
Профилактика	Рациональное назначение антибиотиков, использование пробиотиков	Рациональное назначение антибиотиков, использование пробиотиков

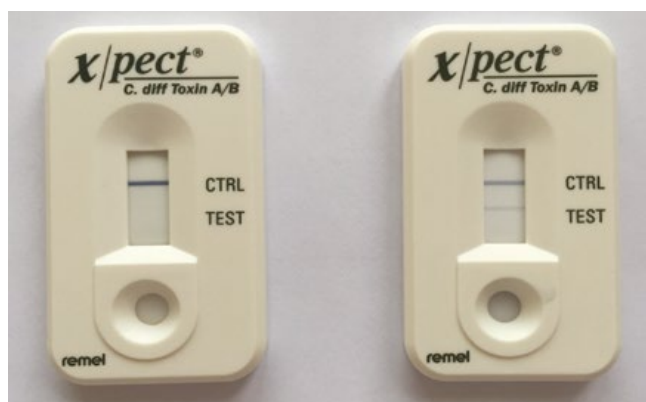


Рисунок 1. Пример результата теста X/pert C. diff toxin A/B (А – отрицательный результат; Б – положительный).

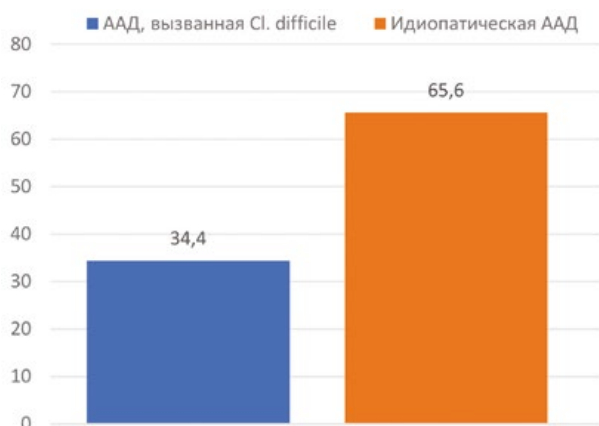


Рисунок 2. Частота встречаемости различных типов ААД в стационаре (в процентах).

При появлении жалоб на диарею и подозрении на ААД в обязательном порядке показано проведение исследования на наличие в кале повышенного содержания *Clostridium difficile*, так как клостридиальная ААД отличается более тяжелым течением вплоть до псевдомембранозного колита, возможным развитием рецидивов, а также труднее

поддается терапии. Другой вариант течения заболевания – идиопатическая, или неклостридиальная, ААД. Разделение ААД на два варианта связано с особенностями течения, диагностических находок, а также подходов к лечению каждого варианта (см. табл.) [4, 5, 6].

Целью нашей работы стал анализ распространенности антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Материалы и методы

В течение 2 лет в стационаре было выявлено 93 пациента, имеющих три и более эпизода неоформленного стула в течение 2 последовательных дней или более, развившихся на фоне применения антибиотиков. Всем пациентам был проведен экспресс-анализ кала на наличие токсинов А и В *Clostridium difficile* с помощью теста X/pert C. diff toxin A/B (рис. 1).

Результаты

Токсины А и (или) В *Clostridium difficile* были выявлены у 32 пациентов. У остальных больных (61 пациент) имела место идиопатическая ААД (рис. 2).

Рассмотрим некоторые клинические случаи пациентов, у которых ААД имела место в условиях стационара.

Клинический случай 1

Пациент Х., 31 год. Основной диагноз: ранение правого плеча. В период лечения находился в отделении сочетанной травмы. Пациенту в составе комплексной терапии назначены антибиотики амоксициллин, цефатоксим. На 8-е сутки приема антибиотиков развилась диарея, соответствующая критериям ААД.

Проведен тест X/pert C. diff toxin A/B, отрицателен. В результате диагностирована ААД, не ассоциированная с *Clostridium difficile* (идиопатическая).

С целью лечения ААД назначены: метронидазол 500 мг 3 раза в день 10 дней, Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день 5 дней, затем 1 капсула 2 раза в день 15 дней. На фоне лечения диарея купирована, рецидивов при наблюдении в течение 3 месяцев не отмечено.

Клинический случай 2

Пациентка Ю., 75 лет. Основной диагноз: острый инфаркт миокарда. В период лечения находилась в кардиореанимации и затем в инфарктном отделении. Пациентке в составе комплексной терапии назначен антибиотик цефатоксим. На 5-е сутки приема антибиотика развилась диарея, соответствующая критериям ААД.

Проведен тест X/pert C. diff toxin A/B, положителен. В результате диагностирована ААД, ассоциированная с *Clostridium difficile*.

С целью лечения ААД назначены: ванкомицин 125 мг 4 раза в день 10 дней, Энтерол 1 капсула 2 раза в день 15 дней. На фоне лечения диарея купирована, при наблюдении в течение 3 месяцев имел место один рецидив диареи, что связали с наличием факторов риска – пожилой возраст, тяжесть основного заболевания. Рецидив купирован: метронидазол 500 мг 3 раза в день 10 дней, Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день 15 дней.

Клинический случай 3

Пациент В., 77 лет. Основной диагноз: перелом шейки бедра, состояние после эндопротезирования. В период лечения находился в травматологическом отделении. Пациенту в составе комплексной терапии назначены антибиотики амоксициллин, цефатоксим. На 4-е сутки приема антибиотика развилась диарея, соответствующая критериям ААД.

Проведен тест X/pert C. diff toxin A/B, положителен. В результате диагностирована ААД, ассоциированная с *Clostridium difficile*.

С целью лечения ААД назначены: ванкомицин 125 мг 4 раза в день 10 дней, Бактистатин 1 капсула 2 раза в день 20 дней. На фоне лечения диарея купирована, рецидивов при наблюдении в течение 3 месяцев не отмечено.

Обращало на себя внимание, что большинство пациентов, у которых были выявлены токсины *Clostridium difficile* в кале, находились в инфарктном отделении, кардиологической реанимации и травматологических отделениях, то есть имели тяжелые заболевания, со-

пряженные со снижением иммунитета и гиподинамией. В лечении ААД высокой эффективностью обладало сочетание антибактериальных препаратов (ванкомицина или метронидазола) с препаратами, улучшающими состояние микрофлоры ЖКТ (пробиотики, пребиотики, синбиотики и т. п.).

В заключение следует отметить, что распространенность ААД, вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара является высокой. Рекомендуется назначать препараты для коррекции нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта с первого дня антибиотикотерапии, так как это позволит существенно снизить распространенность клинической манифестации как клостридиальной диареи, так и идиопатической ААД. Особенно это справедливо в отношении пациентов, нуждающихся в антибиотикотерапии и имеющих хотя бы один из факторов риска развития ААД, перечисленных выше. Этим категориям больных необходимо дополнительно назначать пробиотические или пребиотические препараты с первого дня приема антибиотиков, например: Энтерол 1 капсула 2 раза в день 10 дней, или Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день 15 дней, или Бактистатин 1 капсула 2 раза в день 20 дней, или Линекс 1–2 капсулы 3 раза в день 15 дней, или другие пробиотики, имеющиеся в арсенале больницы, в стандартных дозировках.

Список литературы / References

1. Шульпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея. РМЖ. 2007; 15 (6): 1–6. Shul'pekova Yu. O. Antibiotic-associated diarrhea. RMZh. 2007; 15 (6): 1–6 (in Russ.)
2. Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архив внутренней медицины. 2013; 2 (10): 46–53. Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A. Antibiotic-associated diarrhea: relevance of the problem, prevention and therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2013; 2 (10): 46–53 (in Russ.). <https://doi.org/10.20314/2226-6704-2013-0-2-46-53>
3. Успенский Ю., Барышников Н. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция. Врач. 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>
4. Uspenskiy Yu., Baryshnikova N. Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea in a hospital setting: prevention and correction. Doctor. 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>
5. Bauer M., Kuiper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15: 1067–79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x
6. Stuart H. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2010; 31 (5): 431–35.
7. Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. РЖГГК. 2007; 3: 65–70. Korneyeva O. N., Ivashkin V. T. Antibiotic-associated colitis: patho-morphology, clinical presentation, treatment. RZhGGK [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2007; 3: 65–70 (in Russ.)

Статья поступила / Received 27.05.2021

Получена после рецензирования / Revised 17.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В. А. Вальмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², н.с.с. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Барышникова Наталья Владимировна. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

About authors

Uspenskiy Yuri P., DM Sci, professor, head of Dept of Faculty Therapy¹, professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Baryshnikova Natalia V., PhD Med, associate professor at Internal Diseases Dept of Stomatological Faculty², researcher³. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Baryshnikova Natalia V. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Для цитирования: Успенский Ю. П., Барышников Н. В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. Медицинский алфавит. 2021; (20): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>

For citation: Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V. Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis. Medical alphabet. 2021; (20): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>