

Особенности лечения *C. difficile* – ассоциированной диареи у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

М. С. Турчина, М. В. Букреева, Л. Ю. Королева, Ю. М. Морозов, Т. И. Оболенская

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

РЕЗЮМЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции за последние годы привела к более частому и агрессивному назначению антибактериальной терапии, что не могло не сказаться на кишечной микробиоте. Кроме того, непосредственное воздействие коронавируса на энтероциты приводит к развитию субклинического воспаления в стенке кишки, способствуя нарушению качественного и количественного составов нормальной кишечной микрофлоры. На этом фоне существенно увеличилось число пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей, в том числе диареей, вызванной *C. difficile*, в том числе протекающей в тяжелой форме. Более того, увеличилось количество клостридиальных диарей, резистентных к классической терапии ванкомицином, что диктует необходимость поиска новых путей лечения пациентов и методов дальнейшей профилактики подобных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антибиотик-ассоциированная диарея, *C. difficile* – ассоциированная диарея.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of treatment of *C. difficile* associated diarrhea in patients with new coronavirus infection

M. S. Turchina, M. V. Bukreeva, L. Yu. Koroleva, Yu. M. Morozov, T. I. Obolenskaya

Orel State University n.a. I. S. Turgenev, Orel, Russia

SUMMARY

The pandemic of a new coronavirus infection in recent years has led to more frequent and aggressive prescription of antibiotic therapy, which could not but affect the intestinal microbiota. In addition, the direct effect of coronavirus on enterocytes leads to the development of subclinical inflammation in the intestinal wall, contributing to the disruption of the qualitative and quantitative composition of the normal intestinal microflora. Against this background, the number of patients with antibiotic-associated diarrhea, including diarrhea caused by *C. difficile*, including severe ones. Moreover, the number of clostridial diarrhea resistant to classical vancomycin therapy has increased, which dictates the need to find new ways to treat patients and methods for further prevention of such conditions.

KEYWORDS: novel coronavirus infection, COVID-19, antibiotic-associated diarrhea, *C. difficile* associated diarrhea.

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

Введение

За годы пандемии COVID-19 неоднократно обсуждалось мультимодальное поражение организма человека вирусом. При этом одним из наиболее частых внепочечных проявлений инфекции являлось поражение ЖКТ [1, 2]. Гастроинтестинальные симптомы, такие как диарея, тошнота и рвота, по различным данным, встречаются практически у трети пациентов. При этом их частота значительно возрастает среди госпитализированных больных. Кроме того, в постковидном периоде после госпитализации стойкая диарея сохранялась у 24,2 % пациентов [2].

Исследователями высказано несколько наиболее вероятных теорий, объясняющих широкое распространение симптомов поражения ЖКТ как у пациентов с активной коронавирусной инфекцией, так и в период реконвалесценции. Во-первых, поражение эпителия кишечника может быть обусловлено непосредственным цитопатическим воздействием SARS-CoV-2 на эпителий ЖКТ. Во-вторых, коронавирус способен оказывать иммунопосредованное действие, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов, способствуя тем самым ослаблению белковых плотных межклеточных контактов и повышению прони-

цаемости кишечной стенки. В-третьих, коронавирусная инфекция приводит к качественному и количественному нарушению кишечной микробиоты с преобладанием условно патогенной микрофлоры, в том числе с развитием *C. difficile* – ассоциированной диареи [1,3].

При коинфекциях, вызванных SARS-CoV-2 и *C. difficile*, повреждение кишечника является более обширным, а симптомы диареи – более тяжелыми [1].

К факторам риска развития антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов с новой коронавирусной инфекцией можно отнести массивную антибактериальную терапию, применение иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии. Кроме того, риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи выше в 7–10 раз и после отмены антибиотиков на протяжении месяца, и в 2–3 раза выше на протяжении месяца после их отмены и остается повышенным в 2–3 раза на протяжении 3 месяцев после завершения антибактериальной терапии [4, 5].

Инфекция *C. difficile* характеризуется весьма узким спектром чувствительности к антибиотикам и склонна к рецидивам. При этом риск второго и последующих рецидивов может составлять 33–60 % [6].

Немаловажную проблему представляет и увеличение количества антибиотикорезистентных штаммов *C. difficile*. Так, в ВОЗ в последнее десятилетие высказали значительную обеспокоенность появлением панрезистентных штаммов *C. difficile*, определив для *C. difficile* высокий уровень опасности развития резистентности к антибиотикам [7].

В последнее десятилетие в литературе все чаще стали появляться сообщения и о *C. difficile*, резистентных к ванкомицину. При этом в различных источниках подобные данные колеблются в пределах от 2,9 до 48,0% [6, 7].

Таким образом, дальнейшее использование антибактериальных препаратов, обладающих низкой степенью активности и не активных против *C. difficile*, нецелесообразно и может приводить к ухудшению клинической картины, способствуя формированию антибиотикорезистентности [5, 7].

Одним из возможных путей решения данной проблемы может служить использование рифаксими́на-α у пациентов с клостридиальной диареей. Рифаксими́н-α (Альфа Нормикс®) обладает уникальным действием, так как, помимо местного антибактериального действия, обладает эубиотическим эффектом и противовоспалительными свойствами. Эффективность терапии рифаксими́ном-α определяется высокой степенью концентрации препарата в просвете кишечника, которая составляет около 8000 мкг/мл через 3 дня терапии в дозе 800 мг в день. Кроме того, благодаря низкой степени всасывания α-форма рифаксими́на обладает минимальным риском системных побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий [8].

Важным моментом в использовании рифаксими́на-α в терапии *C. difficile* – ассоциированной диареи является и низкий риск развития антибиотикорезистентности. При этом даже в случае формирования резистентных штаммов это явление носит временный характер. В экспериментах у аэробных бактерий резистентность исчезала быстро, тогда как анаэробные бактерии, особенно грамотрицательные палочки, приобретали чувствительность к рифаксими́ну-α медленно. Тем не менее через 3 месяца после окончания терапии устойчивых штаммов в испражнениях пациентов не обнаруживали [7, 8].

Цель исследования: оценить частоту встречаемости *C. difficile*-ассоциированной диареи, резистентной к терапии ванкомицином, у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, а также предложить методы ее лечения.

Материалы и методы

На первом этапе в исследование были включены 124 пациента с диареей, возникшей на фоне терапии антибиотиками во время нахождения в стационаре по поводу новой коронавирусной инфекции, из них 68 (55%) женщин и 56 (45%) мужчин. Всем пациентам проводилось исследование кала на токсины А и В *C. difficile*. В качестве терапии первой линии всем пациентам назначался ванкомицин перорально в дозе 500 мг 2 раза в день с оценкой частоты и формы стула по Бристольской шкале. При отсутствии эффекта от терапии на 14-й день или при возникновении рецидива в течение месяца на фоне отмены ванкомицина пациентам назначалась схема терапии второй линии, включающая рифаксими́н-α (Альфа Нормикс®) в дозе 400 мг 2 раза в день в сочетании с *Saccharomyces boulardii* на протяжении 14 дней с последующим приемом пробиотика до 20 дней. Эффект от проводимой терапии оценивался на 7-й, 14-й и 30-й день.

Результаты и обсуждение

За последние годы на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции существенно возросло количество пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей. Данный факт связан с широким назначением антибактериальной терапии, включающей несколько препаратов, а также возможным негативным влиянием самого коронавируса на качественный и количественный состав кишечной микробиоты. Нами была оценена встречаемость наиболее тяжелого варианта антибиотик-ассоциированной диареи – *C. difficile*-ассоциированной диареи – у пациентов, находившихся на лечении в ковидном госпитале. Первоначально были оценены 623 пациента, находившихся на стационарном лечении, при этом диарея развилась у 344 (55,2%) человек. У 124 (36,0%) человек среди пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей были выявлены токсины *C. difficile* в кале.

Всем пациентам с подтвержденной инфекцией *C. difficile* была назначена схема терапии, включающая ванкомицин, еще во время пребывания в стационаре. При этом была проведена оценка частоты стула на 14-й день терапии (рис. 1).

Как видно из представленных данных, примерно у трети больных не произошло нормализации стула на 14-й день от начала терапии ванкомицином, что существенно снижало качество жизни и трудоспособность пациентов.

Кроме того, из тех пациентов, у которых на фоне лечения ванкомицином отмечалось клиническое улучшение, у 34% на протяжении месяца после прекращения терапии отмечался рецидив диареи.

В качестве терапии второй линии у пациентов без клинического улучшения и с рецидивами диареи назначался рифаксими́н-α в сочетании с *Saccharomyces boulardii*. Оценка эффективности проводимой терапии представлена на рисунке 2.

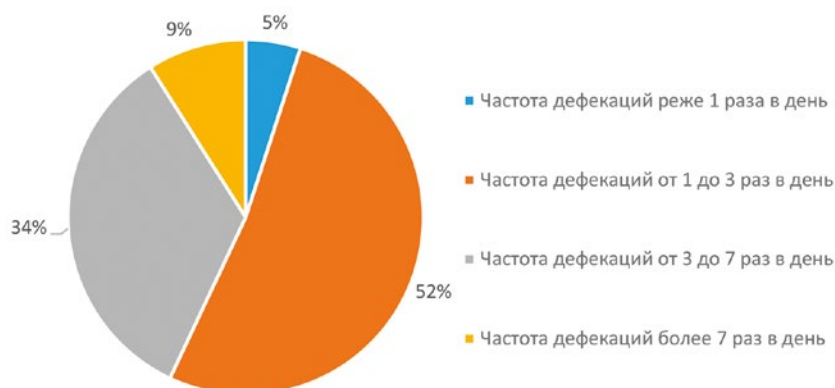


Рисунок 1. Оценка частоты дефекаций на фоне терапии ванкомицином у пациентов с *C. difficile* – ассоциированной диареей.

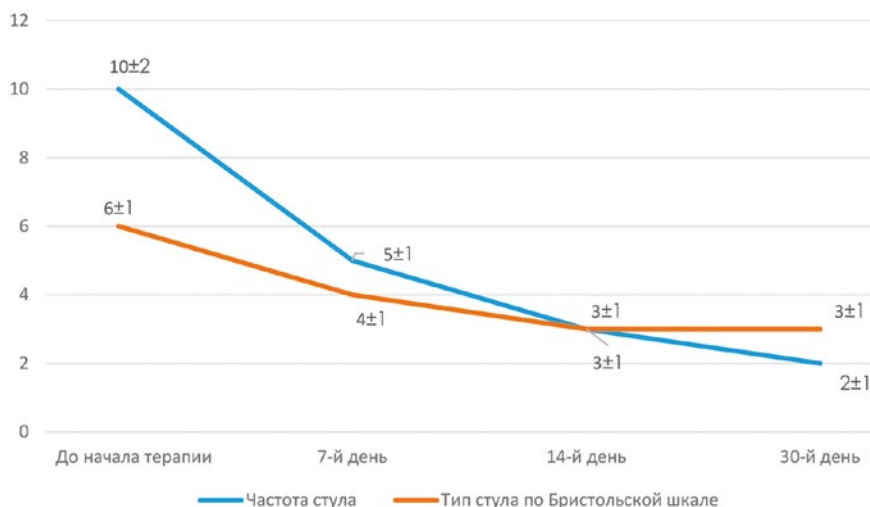


Рисунок 2. Оценка эффективности применения рифаксими́на-а у пациентов с *C. difficile* – ассоциированной диареей ($p < 0,01$).

На фоне терапии рифаксимином уже на 7-й день терапии у большинства пациентов отмечались существенное урежение частоты дефекаций и тенденция к восстановлению стула по Бристольской шкале. К 14-му дню терапии отмечалось полное восстановление формы стула, частота дефекаций превышала нормальную у 23 % пациентов. К 30-му дню от начала терапии не было зарегистрировано ни одного случая рецидива диареи.

Заклучение

Широкое использование массивной антибактериальной терапии приводит к росту встречаемости антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе наиболее тяжелого ее варианта – *C. difficile* – ассоциированной диареи. За последние годы значительно увеличилось количество антибиотик-резистентных штаммов *C. difficile*, что приводит к более тяжелому и рецидивирующему течению инфекции, существенно затрудняя работу врача. В качестве варианта лечения подобных резистентных форм *C. difficile* – ассоциированной диареи в постковидном периоде можно предложить использование рифаксими́на-а. Важными особенностями, позволяющими успешно применять этот препарат, являются низкий риск развития антибиотикорезистентности, крайне низкая способность к всасыванию из кишечника, что создает высокую концентрацию препарата в просвете кишки и снижает риск межлекарственных взаимодействий, способность препарата оказывать противовоспалительное и эубиотическое действие.

Хотелось бы отметить, что все пациенты с *C. difficile* – ассоциированной диареей, резистентной к ванкомицину, однозначно входят в группу риска развития антибиотик-ассоциированной диареи при последующем назначении любых антибиотиков и требуют тщательного подхода к терапии и профилактике подобных состояний.

Список литературы / References

- Granata G., Bartoloni A., Codeluppi M., Contadini I. et al. The Burden of Clostridioides Difficile Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid). J Clin Med. 2020. No. 9. E3855. DOI: 10.3390/jcm9123855.
- Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020. No. 81 (6). P. 4–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- Тимофеева А.А., Шульпекова Ю.О., Нечаев В.М., Ширтладзе М.Р. Инфекция Clostridium difficile у пациентки с COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. № 31 (3). С. 68–73. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-3-68-73.
- Тимофеева А.А., Шульпекова Ю.О., Нечаев В.М., Ширтладзе М.Р. Clostridium difficile infection in a patient with COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021. No. 31 (3). P. 68–73. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-3-68-73.
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 26 (5). С. 56–65.
- Ivashkin V.T., Yushuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016. No. 26 (5). P. 56–65.
- Шелыгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации (Ассоциация колопроктологов России) по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI). Колопроктология. 2018. № 3 (65). С. 7–23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.
- Sheligin Yu.A., Aleshkin V.A., Suhina M.A. et al. Clinical guidelines of the National Association of Infection Control Specialists associated with the provision of medical care and the All-Russian public non-profit organization 'Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI)'. Coloproctology. 2018. No. 3 (65). P. 7–23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.
- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи: место пробиотиков. Медицинский совет. 2017. № 11. С. 104–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-104-106.
- Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Holin S.I. Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the place of probiotics. Medical Advice. 2017. No. 11. P. 104–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-104-106.
- Сухина М.А., Макешова А.Б., Шелыгин Ю.А., Кашников В.Н. Механизмы антибактериальной резистентности Clostridium (clostridioides) difficile. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 160 (12). С. 70–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-70-79.
- Suhina M.A., Makeshova A.B., Sheligin Yu.A., Kashnikov V.N. Mechanisms of antibacterial resistance of Clostridium (clostridioides) difficile. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018. No. 160 (12). P. 70–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-70-79.
- Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Рифаксимин-альфа и другие кристаллические формы рифаксими́на: есть ли отличия? Антибиотики и химиотерапия. 2020. № 65 (7–8). С. 52–62. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-52-62.
- Ziryaynov S.K., Baibulatova E.A. Rifaximin-alpha and other crystalline forms of rifaximin: Are there any differences? Antibiotics and Chemotherapy. 2020. No. 65 (7–8). P. 52–62. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-52-62.

Статья поступила / Received 06.11.22

Получена после рецензирования / Revised 09.11.22

Принята в печать / Accepted 09.11.22

Сведения об авторах

Турчина М.С., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней. E-mail: turchina-57@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8501-748X

Букреева М.В., ст. преподаватель кафедры внутренних болезней. E-mail: bukreyka2@gmail.com

Королева Л.Ю., ст. преподаватель кафедры внутренних болезней. E-mail: lilechka2004@bk.ru

Морозов Ю.М., зав. кафедрой специализированных хирургических дисциплин. E-mail: morozov-orel@mail.ru

Оболеская Т.И., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин. E-mail: obolenskayatatiana@gmail.com

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел

Автор для переписки: Турчина М.С. E-mail: turchina-57@mail.ru

About authors

Turchina M.S., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases. E-mail: turchina-57@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8501-748X

Bukreeva M.V., senior lecturer at Dept of Internal Medicine. E-mail: bukreyka2@gmail.com

Koroleva L.Yu., senior lecturer at Dept of Internal Medicine. E-mail: lilechka2004@bk.ru

Morozov Yu.M., head of Dept of Specialized Surgical Disciplines. E-mail: morozov-orel@mail.ru

Obolenskaya T.I., associate professor at Dept of Immunology and Specialized Clinical Disciplines. E-mail: obolenskayatatiana@gmail.com

Orel State University n.a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

Corresponding author: Turchina M.S. E-mail: turchina-57@mail.ru

Для цитирования: Турчина М.С., Букреева М.В., Королева Л.Ю., Морозов Ю.М., Оболеская Т.И. Особенности лечения *C. difficile* – ассоциированной диареи у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Медицинский алфавит. 2022; (28): 12–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-28-12-14>.

For citation: Turchina M.S., Bukreeva M.V., Koroleva L.Yu., Morozov Yu.M., Obolenskaya T.I. Features of treatment of *C. difficile* associated diarrhea in patients with new coronavirus infection. Medical alphabet. 2022; (28): 12–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-28-12-14>.