



Потапова Т.В.^{1,2}, Ермоленко К.Д.³ ✉

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Клинико-лабораторная характеристика антибиотик-ассоциированной диареи в период пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор данных, статистический анализ полученных результатов, написание статьи, работа с источниками литературы – Ермоленко К.Д.; сбор данных, статистический анализ полученных результатов, разработка модели прогнозирования, написание статьи, работа с источниками литературы – Потапова Т.В.

Подана: 21.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: ermolenko.kd@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Определить актуальные факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи.

Материалы и методы. Наблюдали 29 пациентов в возрасте от 29 лет до 91 года с псевдомембранозным колитом, проходивших лечение в период 2020–2021 гг. в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. У всех пациентов проводились оценка клинических и лабораторных параметров, сбор эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни. Всем пациентам, вошедшим в исследуемые группы, осуществляли стандартное лабораторное обследование, включающее оценку показателей гемограммы, общего анализа мочи, копрограммы, биохимический анализ крови. У всех пациентов проводилось инструментальное эндоскопическое исследование толстой кишки (ректороманоскопия, фиброколоноскопия). Проведено описание особенностей комплексной терапии данного заболевания с учетом выбора различных пробиотических штаммов микроорганизмов. Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США) на основе методов простого и многомерного анализа.

Результаты. Установлены характерные особенности клинического течения псевдомембранозного колита в виде сочетания диарейного, интоксикационного и абдоминального болевого синдрома. Выявлены факторы риска формирования данного состояния (длительный прием антибиотиков группы фторхинолонов и цефалоспоринов, проведение антихеликобактерной терапии, кишечная суперинфекция у пациентов с предшествующими эпизодами ААД). Подчеркивается значение колоноскопического исследования у пациентов с ААД для повышения частоты выявления тяжелых форм, а также необходимость проведения комплексного лечения, включающего

назначение этиотропных средств, пробиотических препаратов с правильно подобранными штаммами и патогенетических средств, таких как оральные белковые препараты для коррекции белково-энергетической недостаточности, ферментных препаратов и сорбентов.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики, псевдомембранозный колит, *Clostridioides difficile*

Potapova T.^{1,2}, Ermolenko K.³ 

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Botkin Clinical Hospital for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³ Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Clinical and Laboratory Characteristics of Antibiotics Associated Diarrhea During the COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection, statistical analysis of the results, writing an article, working with literature sources – Ermolenko K.; data collection, statistical analysis of the results, development of a forecasting model, writing an article, work with literature sources – Potapova T.

Submitted: 21.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: ermolenko.kd@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study is to determine the current risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea.

Materials and methods. We observed 29 patients aged 29 to 91 years with pseudomembranous colitis who were treated in the period 2020–2021 at the Clinical Infectious Diseases Hospital. S.P. Botkin. All patients underwent an assessment of clinical and laboratory parameters, and the collection of an epidemiological anamnesis and an anamnesis of life. All patients included in the study groups underwent a standard laboratory examination, including an assessment of hemogram parameters, general urinalysis, coprogram, and a biochemical blood test. All patients underwent instrumental endoscopic examination of the colon (sigmoidoscopy, fibrocolonoscopy). The description of the features of the complex therapy of this disease is carried out, taking into account the choice of various probiotic strains of microorganisms. Statistical processing of the material was carried out using the program Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, USA) based on simple and multivariate analysis methods.

Results. The characteristic features of the clinical course of pseudomembranous colitis in the form of a combination of diarrheal, intoxication and abdominal pain syndrome were established. Risk factors for the formation of this condition were identified (long-term use of antibiotics of the fluoroquinolones and cephalosporins group, anti-*Helicobacter* therapy, intestinal superinfection in patients with previous episodes of AAD). Emphasizes

the importance of colonoscopy in patients with AAD to increase the frequency of detection of severe forms, as well as the need for complex treatment, including the appointment of etiotropic agents, probiotic preparations with correctly selected strains and pathogenetic agents, such as oral protein preparations for the correction of protein-energy malnutrition, enzyme preparations and sorbents.

Keywords: antibiotic associated diarrhea, probiotics, pseudomembranous colitis, *Clostridioides difficile*

■ ВВЕДЕНИЕ

Частота применения антибактериальных препаратов, как и осложнений, связанных с их действием, находится на стабильно высоком уровне. Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) в зависимости от класса антимикробного препарата и наличия предрасполагающих факторов варьирует от 4% до 39% [1, 2].

Под термином ААД в настоящее время принято понимать появление трех или более эпизодов жидкого стула в течение двух или более последовательных дней, развивающихся на фоне начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотика [3].

В основе формирования ААД лежит нарушение состава кишечной микрофлоры в виде угнетения симбиотических микроорганизмов и роста патогенной флоры, в частности *Clostridioides difficile* (*C. difficile*). При этом необходимо отметить, что спектр клинических проявлений ААД может варьировать от легкого течения в виде водянистой диареи до 3–7 раз в сутки, не сопровождающейся интоксикационным синдромом и системными проявлениями, до тяжелого течения, вариантом которого служит псевдомембранозный колит [4].

Отчетливой тенденцией последнего десятилетия является рост числа подобных тяжелых форм ААД и осложнений на фоне их течения (кишечная непроходимость, перфорация, фульминантный колит, токсический мегаколон). Развитие ААД может быть этиологически связано с условно-патогенными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* и др. На сегодняшний день наиболее важным этиологическим фактором в развитии ААД считается *C. difficile*. *C. difficile* ответственны за развитие 10–30% всех случаев ААД, и этот процент возрастает при развитии антибиотик-ассоциированных колитов (ААК) до 50–70% и 100% случаев псевдомембранозных колитов (ПМК).

Объяснением подобному феномену служит сохраняющееся широчайшее применение антибактериальных препаратов, рост числа хронических коморбидных заболеваний у пациентов, старение населения, а также появление новых гипервирулентных штаммов *C. difficile* [5].

Диарея возникает у 5–10% пациентов, которые принимали антибактериальные препараты [2]. Различные антибактериальные препараты приводят к формированию ААД с различной частотой: амоксициллин с клавуланатом – у 10–25%, цефалоспорины – у 15–20%, фторхинолоны – у 5%, макролиды – у 6–19% [5–7].

C. difficile является грамположительным спорообразующим анаэробом с высокой устойчивостью к воздействию алкогольсодержащих антисептиков [8]. Данный

патоген существует в 2 формах: вегетативной и в форме спор. Споры чрезвычайно устойчивы к различным внешним агрессивным воздействиям и могут оставаться жизнеспособными в течение многих лет в окружающей среде. Особенностью вегетативных форм является способность продуцировать экзотоксины, среди которых идентифицированы три [9]: экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин. TcdA и TcdB – энтеротоксины, действующие на энтероциты кишечника, нарушающие актиновый цитоскелет, что приводит к воспалению и некрозу слизистой оболочки, потере плотных контактов между клетками и увеличению эпителиальной проницаемости.

На сегодняшний день доказано, что энтеротоксин (токсин А) повышает секрецию жидкости в просвет кишечника, способствуя развитию диареи. Цитотоксин (токсин В) ингибирует процессы синтеза белка в энтероцитах и колоноцитах, оказывает выраженное цитопатогенное действие, нарушая функции клеточных мембран и приводя к потере калия и развитию выраженных электролитных нарушений. Токсин В действует только в присутствии токсина А, повреждая мембраны в тысячу раз сильнее [9].

Бинарный токсин *C. difficile* риботипа NAP1/BI/027 проникает в цитоплазму, нарушает функционирование клетки посредством дезорганизации цитоскелета и ведет к ее гибели [9, 10], а также усиливает адгезию и колонизацию *C. difficile*.

Для развития ААД необходимо несколько условий: применение антибиотиков или других препаратов, изменяющих микробный пейзаж кишечника (цитостатики, химиотерапевтические препараты). Повреждение нормальной микрофлоры создает условия для размножения *C. difficile*. Помимо этого, необходимо заражение *C. difficile*, осуществленное фекально-оральным путем (заглатывание спор, обычно переданных от других пациентов). Под воздействием этих факторов некоторые люди заболеют, некоторые станут носителями. Не вполне ясно, как часто *C. difficile*, находящиеся в кишечнике при здоровом носительстве, становятся причиной колита.

Пациенты в стационаре могут передавать возбудитель друг другу (как вегетативные формы, так и споры). *C. difficile* может сохраняться на твердых поверхностях оборудования и вещах в палате месяцами, вегетативные формы могут находиться вне кишечника до 24 часов.

В 2020–2021 годах эти факторы риска имели многие пациенты, находившиеся на лечении в стационарах для инфицированных SARS-CoV-2. Сложилась ситуация, когда в больницах одновременно находились тысячи пациентов, которые одновременно получали большие дозы антибиотиков, глюкокортикостероидов, ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов интерлейкина-6 и т. д.

Однако в Российской Федерации это заболевание не подлежит обязательной регистрации, не все лаборатории оснащены для определения токсина, а при наличии такой возможности не все медицинские учреждения назначают этот анализ из-за его стоимости. Поэтому данные о распространенности инфекции, вызванной *C. difficile*, в Российской Федерации отсутствуют.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование методом сплошной выборки было включено 29 пациентов в возрасте от 29 лет до 91 года ($70,1 \pm 7,6$ года) с антибиотик-ассоциированной диареей,

проходивших лечение в период 2020–2021 гг. в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург), из них 41,4% (n=12) мужчины и 58,6% (n=17) женщины.

У всех пациентов проводилась оценка клинических и лабораторных параметров, а также параметров эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни. Всем пациентам, вошедшим в исследуемые группы, осуществляли стандартное лабораторное обследование, включающее оценку показателей гемограммы, общего анализа мочи, копрограммы, биохимический анализ крови. У всех пациентов проводилось инструментальное эндоскопическое исследование толстой кишки.

Диагноз устанавливался на основании характерных клинических и анамнестических данных, а также выявления характерных изменений при эндоскопическом исследовании сигмовидной кишки. Помимо этого, у всех пациентов проводили определение в кале токсинов А и В *C. difficile* методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также исследование генов токсигенности *C. difficile* в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для исключения других этиологических агентов в генезе диареи осуществляли обследование для выявления других патогенных кишечных микроорганизмов рода *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., аденовирусов группы F, ротавирусов группы А, норовирусов 2-го генотипа и астровирусов в объектах окружающей среды и клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией и культуральным методом.

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось ежедневно. Проводили оценку тяжести симптомов острой кишечной инфекции – диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижения активности, отсутствия аппетита, нарушения сна), выраженности лихорадочной реакции, наличия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и признаков эксикоза (снижение тургора, эластичности кожных покровов, появление сухости слизистых оболочек, наличия жажды и олигоурии).

Все пациенты в условиях стационара получали комплексную терапию, включающую диетотерапию, регидратацию (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами и оральная регидратация), применение антибактериальных препаратов, пробиотиков, пребиотиков и ферментных препаратов. Оценка тяжести течения ПМК и подходы к терапии соответствовали современным требованиям, изложенным в медицинских стандартах и клинических рекомендациях [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов начало заболевания носило подострый характер. Появление симптомов заболевания происходило в среднем через $9,2 \pm 3,6$ суток после завершения курса антибактериальных препаратов. Еще через 8–14 суток (в среднем $10,2 \pm 5,7$ суток) пациент госпитализировался, как правило, на фоне неэффективности симптоматической, патогенетической терапии. Тяжесть состояния в большинстве случаев обуславливалась выраженностью интоксикационного синдрома, дегидратации, а также декомпенсацией фоновой соматической патологии на фоне основного заболевания.

В клинической картине отмечалось сочетание диарейного, интоксикационного синдрома и выраженных абдоминальных болей.

Диарейный синдром характеризовался многократным (с частотой от 6 до 10 раз в сутки; среднее значение $8,7 \pm 3,3$) жидким стулом с примесью крови ($n=9$; 31,0%) и слизи ($n=18$; 62,1%). В копрограмме у большинства пациентов были выявлены воспалительные изменения, грубые нарушения переваривания пищи. Длительность сохранения диареи составила $8,5 \pm 1,8$ суток.

У 28 пациентов (96,6%) отмечалось сочетание диарейного синдрома с выраженными абдоминальными болями в области фланков живота и повышением температуры.

Показатели гемограмм у пациентов при поступлении характеризовались значительным разнообразием. В большинстве случаев отмечалось повышение общего уровня лейкоцитов (среднее значение $14,3 \pm 2,9 \times 10^9$ клеток/л), более чем у половины пациентов были выявлены повышение СОЭ, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы. У части пациентов ($n=12$; 41,4%) преимущественно пожилого возраста повышения общего уровня лейкоцитов выявлено не было.

Обращало на себя внимание частое выявление гипопроteinемии (средний уровень общего белка $60,1 \pm 6,3$ г/л) у пациентов в сыворотке крови при поступлении в стационар. Длительная диарея, нарушение нормального состава микробиоценоза кишечника и дисфункция пищеварительных ферментов, наблюдаемые при тяжелых формах ААД, закономерно приводят к формированию вторичной белково-энергетической недостаточности у пациентов. Для коррекции данных состояний у пациентов активно применялись белковые растворы для перорального приема. В дополнение к этому в комплексной терапии при ААД использовали средства оральной и парентеральной регидратационной терапии, патогенетические (сорбенты, ферментные препараты) и этиотропные средства. В качестве этиотропных препаратов применяли метронидазол и ванкомицин. В качестве стартового препарата использовался метронидазол в дозировке по 500 мг 3 раза в день. При неэффективности данной терапии в течение 3 суток осуществлялась замена препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день *per os* в течение 10 дней.

В среднем длительность сохранения интоксикационного синдрома составила $5,1 \pm 1,1$ суток, диареи – $8,5 \pm 1,7$ суток. Выписка из стационара осуществлялась в среднем на $10,9 \pm 2,7$ суток с момента поступления в связи с клинико-лабораторным улучшением.

Лабораторными методами выявить токсины клостридий методом ИФА удалось у всех 29 пациентов, а методом ПЦР – только у 9 пациентов (31,0%).

Обращало на себя внимание доминирование ($n=17$; 58,6%) в исследуемой выборке пациентов женского пола. Подобные результаты были получены при проведении популяционного исследования в США, где доля женщин среди пациентов с ААД составляла 63% [12].

Значительная часть пациентов ($n=16$; 55,2%) получала кислородную поддержку при помощи назальных канюль и лицевых масок, что могло способствовать заражению *Clostridium difficile* инфекцией. Пациенты находились в стационарах длительно, значительная часть получала лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии ($n=16$; 62,1%). Значительная часть пациентов имела тяжелые сопутствующие заболевания. Всё вышеозначенное не могло не привести к росту заболеваемости данным клостридиозом.

В ходе наблюдения за пациентами можно было выделить ряд факторов риска развития инфекции, вызванной *C. difficile*:

- повторные госпитализации;
- возраст более 65 лет;
- эпизод CD-инфекции в предыдущие госпитализации;
- госпитализация в отделение интенсивной терапии.

В ходе предшествующих исследований в дополнение к выявленным факторам риска можно было добавить ряд биохимических показателей:

- альбумин менее 3 г/дл;
- креатинин более 2,0 мг/дл;
- тромбоциты менее 150 и более $420 \times 10^9/\text{л}$ [13].

Снижение заболеваемости ОКИ бактериальной этиологии в последние годы может быть связано с уменьшением активности пищевого и водного путей передачи возбудителей вследствие улучшения качества пищевых продуктов и питьевой воды по микробиологическим показателям. Улучшению качества пищевых продуктов по микробиологическим показателям могло способствовать внедрение в последние годы в пищевой промышленности таких инновационных технологий, как обработка пищевых продуктов с помощью пульсирующих электрических полей, УФ-облучения, холодной электронной пастеризации, микроволновой стерилизации, ультрапастеризации, применение мембранной фильтрации, асептического розлива жидких продуктов.

Мощным фактором, препятствующим размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищевых продуктах при их хранении, могли оказаться различные пищевые добавки (консерванты, антиокислители, антибиотики), применение которых в последние годы становится все более широким.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективной терапии ААД необходимо проведение комплексного лечения, включающего назначение этиотропных средств, пробиотических препаратов, а также патогенетических средств, таких как оральные белковые препараты для коррекции белково-энергетической недостаточности, ферментных препаратов и сорбентов.

ААД в настоящее время характеризуется сочетанием диарейного, интоксикационного и абдоминального болевого синдромов. Формированию ААД предшествуют курсы антибактериальных препаратов групп защищенных пенициллинов и цефалоспоринов. В качестве других факторов, способствующих развитию ААД, стоит отметить проведение эрадикационной терапии при хеликобактерной инфекции, а также нахождение в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elseviers M.M., Van Camp Y., Nayaert S., Duré K., Annemans L., Tanghe A. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):129.
2. Gerding D.N., Lessa F.C. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection inside and outside health care institutions. *Infectious Disease Clinics*. 2015;29(1):37–50.
3. Gravel D., Miller M., Simor A. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian nosocomial infection surveillance program study. *Clin. Infect. Dis.* 2009;48:568–576.

4. Zaharova N., Fil'T. Pseudomembranous colitis: pathogenesis, prevention, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;12.
5. Vecchio A.L., Zacur G.M. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(1):1–9.
6. Janarthanan S. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(7):1001.
7. Knecht H. Effects of β -lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to Clostridium difficile associated diarrhea. *PLoS One*. 2014;9(2):e89417.
8. Kelly C.P. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(s6):21–27.
9. Aktories K., Schwan C., Jank T. Clostridium difficile toxin biology. *Annual review of microbiology*. 2017;71:281–307.
10. Vardakas K.Z. Risk factors for development of Clostridium difficile infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012;16(11):e768–e773.
11. Shelygin Yu. *Clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI)*. 2019.
12. Khanna S. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(1):89.
13. Ermolenko K., Potapova T. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2020;1–2:9–13.