

САФИН АНТОН ЛЮНЕРОВИЧ

**РОЛЬ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ  
НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ДИАРЕИ И ДИСФУНКЦИИ СТОМЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА  
КИШЕЧНИКЕ**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2018 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. Ю.А. Шельгин).

**Научный руководитель:** чл.-корр. РАН, профессор Ю.А. Шельгин.

**Научный консультант:** к.б.н. М.А. Сухина

**Официальные оппоненты:**

**Гуляев Андрей Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, профессор кафедры неотложной и общей хирургии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.

**Земляной Александр Борисович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится «20» декабря 2018 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.) и на сайте <http://www.gnck.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

кандидат медицинских наук

Костарев Иван Васильевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

*Clostridium (Clostridioides) difficile* - микроорганизм, который является главной причиной развития нозокомиальной диареи (Захаренко А. А. и соавт., 2016). Клиническая манифестация заболевания может варьироваться в широких пределах от легкой диареи до тяжелого жизнеугрожающего колита с формированием токсического мегаколон, перфорации кишечника, сепсиса (Dubberke E.R. et al., 2008). Помимо манифестирующего течения болезни, существует бессимптомная колонизация токсигенными клостридиями, которая широко распространена в популяции (Johnson S. et al., 1990). Это обстоятельство способствует высокой контаминации бактериями и их спорами окружающей среды, что особенно актуально в медицинском учреждении и может являться потенциальным источником передачи патогена (Муляр Н.Ф. и соавт., 2012). В этой связи особую важность приобретают санитарно-эпидемиологические мероприятия, снижающие заболеваемость клостридиальным колитом (Donskey C.J. et al., 2013). В то же время получены противоречивые данные многоцентрового рандомизированного исследования, оценивающего эффективность процедур по дезинфекции окружающей среды в медицинских учреждениях. В ходе работы эффективность стандартного и модернизированного метода обработки поверхностей оценивалась при помощи бактериологического исследования, а качество дезинфекции изучалось по степени активности флуоресцентных меток. Авторы сделали вывод, что применение лучшего по качеству модернизированного метода обработки поверхностей не снижает заболеваемость клостридиальным колитом (Ray A.J. et al., 2017).

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости клостридиальным колитом. Так, в Финляндии этот показатель вырос с 16 до 30 человек на 100000 населения с 1996 по 2004 год (Luutikäinen O. et al., 2009). Уже в 2008 году заболеваемость увеличилась до 119 человек на 100000 и только благодаря усилению санитарно-эпидемиологических мероприятий ее удалось снизить в 2010 году до 90 заболевших на 100000 населения (Kanerva M. et al., 2013).

Клостридиальный колит значительно увеличивает длительность пребывания пациентов в стационаре и затраты на их лечение (Podlaszewska K. et al., 2018). Так, в исследовании, включающем в себя пациентов с различными заболеваниями, при присоединении клостридиального колита продолжительность госпитализации увеличивается в среднем на 21 день ( $p < 0,001$ ), а стоимость лечения на 17000 австралийских долларов ( $p < 0,001$ ) (Chen Y. et al., 2017).

Широкое использование в медицинской практике антибактериальных препаратов, приводит к селективному отбору резистентных штаммов *C. difficile* и создает большую проблему в назначении эффективной терапии (Kouzegaran S. et al., 2016).

В систематическом обзоре была оценена частота неэффективности лечения клостридиального колита при назначении специфических антибактериальных препаратов. При терапии первого эпизода заболевания отсутствие эффекта наблюдалось у 22,4% больных, принимающих метронидазол и в 14,2% - ванкомицин ( $p=0,002$ ) (Vardakas K.Z. et al., 2012).

Ассоциацией американских гастроэнтерологов в 2013 году были опубликованы данные о распространенности *C. difficile* среди населения. Surawicz С.М. показала, что носителями микроорганизма являлись 15% здоровых взрослых, 57% пожилых людей в домах престарелых и 84 % новорожденных (Surawicz С.М. et al., 2013). В другом исследовании из Китая была оценена колонизация *C. difficile* у здоровых детей различных возрастных групп. В 15 (7,4%) образцах стула были обнаружены гены, кодирующие токсины *C. difficile* (Vesoulis Z. et al., 2017).

Весьма интересные данные о колонизации токсигенными *C. difficile*, получены в исследовании из Японии. Из 284 обследованных медицинских работников 12 (4,2%) являлись носителями *C. difficile*. Все они не применяли антибактериальные препараты в ближайшие 4 недели до тестирования (Kato H. et al., 2001).

Нахождение больных в колопроктологическом стационаре сопряжено с большим количеством контактов, как с персоналом, так и другими пациентами в условиях существования того или иного спектра нозокомиальной микрофлоры. В последнее время все чаще в отделения колопроктологии госпитализируются пациенты старшей возрастной группы, что создает предпосылки к возникновению осложнений, таких как клостридиальный колит. Кроме того, у пациентов в послеоперационном периоде часто развивается парез желудочно-кишечного тракта, что требует установки назогастрального или назоинтестинального зонда для энтерального питания, что также является фактором риска развития клостридиальной инфекции. Ряд пациентов, поступающих в колопроктологический стационар, зачастую изначально имеют скомпрометированный иммунный статус, что может быть обусловлено, как основным заболеванием (онкологические, воспалительные заболевания кишечника), так и сопутствующей патологией (сахарный диабет, хроническая болезнь почек), необходимостью проведения противоопухолевой, стероидной, биологической терапии.

Все эти обстоятельства побудили нас в период с 15.12.2015 г. по 31.12.2016 г провести проспективное исследование.

## **Цель исследования**

Оценить роль клостридиальной инфекции в возникновении нозокомиальной диареи и дисфункции стомы после операций на кишечнике.

## **Задачи исследования**

1. Изучить распространение *C. difficile*, заболеваемость клостридиальным колитом среди больных колопроктологического профиля и влияние на сроки госпитализации.
2. Оценить факторы риска развития клостридиального колита.
3. Определить частоту носительства токсигенных клостридий среди медицинского персонала колопроктологического отделения.
4. Выявить влияние непосредственных результатов введения нового алгоритма уборки на заболеваемость клостридиальным колитом в колопроктологических отделениях.
5. Определить диагностическую значимость лабораторных методов в постановке диагноза клостридиального колита.
6. Изучить возможную полиэтиологическую структуру клостридиального колита.
7. Выявить резистентность *C. difficile* к основным антибактериальным препаратам.

## **Научная новизна исследования**

Впервые в России проведено проспективное исследование, которое оценило уровень заболеваемости клостридиальным колитом в колопроктологическом стационаре, которая составила 78,3 случаев на 1000 пациентов в год и пораженность больных *C. difficile* - 51%.

Оценена диагностическая значимость лабораторных методов в постановке диагноза клостридиального колита.

При ИХА ГДГ чувствительность теста составила - 43%, а специфичность - 85 %. При использовании ИФА для определения ГДГ чувствительность была - 22%, а специфичность - 94%. При выявлении токсина А при помощи ИХА чувствительность была - 20%, а специфичность - 86%. При детекции токсина В тем же методом чувствительность составила - 63%, специфичность - 56%. Так при определении токсинов при ИФА чувствительность тест-системы была - 48%, а специфичность - 94%.

Установлено, что клиническая картина клостридиального колита может быть обусловлена другими представителями рода *Clostridium* (*Clostridioides*).

Определена степень резистентности *C. difficile* к основным антибактериальным препаратам в российском колопроктологическом стационаре.

Проведенное исследование продемонстрировало высокий уровень контаминации токсигенными клостридиями среди медицинского персонала без выявления различий между врачебным и средним медицинским персоналом.

В ходе работы доказана эффективность внедренного алгоритма санэпидмероприятий в снижении заболеваемости CDI.

### **Практическая значимость работы**

1. Определена диагностическая значимость ИХА и ИФА в постановке диагноза клостридиального колита.
2. Данные, полученные в ходе исследования, легли в основу разработанных федеральных клинических рекомендаций по теме: «*Clostridium difficile*-ассоциированная диарея».
3. Установлено, что применение нового алгоритма уборки эффективно снижает заболеваемость клостридиальным колитом в 2,6 раза.
4. Следует расценивать детекцию микроорганизмов рода *Clostridium* (*Clostridioides*) в исследованных фекалиях в титре более 10<sup>5</sup> КОЕ/г при нозокомиальной диарее, как этиологический агент клостридиального колита у колопроктологических пациентов.
5. Обнаружена высокая частота носительства токсигенных клостридий среди медицинского персонала колопроктологического стационара.
6. Выявлена резистентность *C. difficile* к основным антибактериальным препаратам для лечения клостридиальной инфекции, так для ванкомицина она составляла 4%, а для метронидазола – 20%.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлены факторы риска клостридиальной инфекции в возникновении нозокомиальной диареи и дисфункции стомы после операций на кишечнике.
2. Выполнение нового комплекса санитарноэпидемиологических мероприятий в колопроктологическом отделении снижает заболеваемость клостридиальным колитом.
3. Медицинские работники являются носителями токсигенных клостридий.
4. *Clostridium (Clostridioides) difficile* у пациентов колопроктологического стационара имеют большую частоту антибиотикорезистентных штаммов.
5. Пациенты российского колопроктологического стационара имеют 50% уровень носительства *C. difficile*.

### **Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях**

- 1) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Риск-ориентированные технологии в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности», 27-29 сентября 2017 года, г. Пермь (Протокол №15 от 27.09.2017г. общего собрания членов НП «НАСКИ» и протокол №11 от 27.09.2017г. заседания Профильной комиссии МЗ РФ по эпидемиологии), утверждены федеральные клинические рекомендации по теме: «*Clostridium difficile*-ассоциированная диарея».
- 2) XVIII Международный конгресс МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии, 2016 год. Антагонистическая активность лактобацилл и возможности ее использования для подавления роста *Clostridium difficile*. Сухина М.А., Сафин А.Л.
- 3) Всероссийский Съезд колопроктологов «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациентов» и Объединенный Каспийский и Байкальский форум по проблемам ВЗК 25-27.08.2016 г. Город Астрахань. Оценка патогенности *Clostridium difficile*. Сухина М.А., Сафин А.Л.
- 4) International Sepsis Forum 2017, Institute Pasteur, Paris, France, 12 of September, 2017. Chemiluminescent analysis of the neutrophil function: from bench to bedside. Igor V. Obraztsov, Marina A. Sukhina, Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Anton L. Safin.



5) 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Microbiology and Infection. *Clostridium difficile* associated infection in Russia: epidemiology, virulence, pathophysiological aspects. Sukhina M., Safin A., Obraztsov I., Mikhalevskaya V.

6) «Кашкинские чтения», Санкт-Петербург, 2017 год. *Clostridium difficile* – ассоциированная диарея: распространение у пациентов колопроктологического стационара, эпидемиология и вирулентность. Михалевская В.И., Сухина М.А., Сафин А.Л.

### **Апробация диссертационной работы**

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной конференции отдела онкопроктологии и отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 23 марта 2018 года.

### **Публикации**

Результаты исследования представлены в 18 (6 - статей, 12 - тезисов) печатных работах в периодических журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования Сафина А.Л. включает изучение клостридиального колита, как осложнения, возникающего у оперированных больных в хирургическом стационаре. А также внедрение в практическую работу нового алгоритма уборки и дезинфекции в колопроктологическом отделении, что соответствует паспорту специальности 14.01.17 - Хирургия.

### **Личное участие автора**

Автором лично проведено включение в исследование пациентов, контроль за выполнением сдачи необходимых анализов, осуществление расчетов, оценка результатов, оформление работы, написание научных статей и тезисов. Данные, полученные в результате исследования, легли в

основу федеральных клинических рекомендаций по теме: «*Clostridium difficile* - ассоциированная диарея».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 134 страницах текстом, набранном на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Time New Roman кеглем №14. Содержит 18 таблиц, 6 рисунков, указатель литературы содержит ссылки на 100 источников, из которых 12 – отечественные публикации и 88 – зарубежные.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В настоящее одноцентровое проспективное исследование включено 549 пациентов, которые находились на лечении в отделении онкологии и хирургии ободочной кишки, также в отделении онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с декабря 2015 по декабрь 2016 года. Кроме того, в анализ включены 39 медицинских сотрудников, которые осуществляли работу на базе отдела онкологии и хирургии ободочной кишки в этот же период времени.

### **Критериями включения пациентов в исследование являлись:**

- возраст старше 18 лет;
- госпитализация пациентов в отдел онкологии и хирургии ободочной кишки или онкопроктологии
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

### **Критерии исключения были:**

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе;
- смерть пациента.

Включение пациентов в исследование осуществлялось путем их случайного отбора во время поступления в отделения. Перед началом исследования с пациентом проводилась беседа, в

которой ему разъяснялись цели, ход, этапность предстоящей работы, дополнительно выяснялись сопутствующие заболевания. По окончании разговора подписывалось добровольное информированное согласие. Все пациенты, включенные в работу, сдавали анализ кала в течение 48 часов после госпитализации, а при наличии у больных стомы для исследования забиралось кишечное содержимое в специальный маркированный стерильный контейнер в количестве не менее 1 грамма. Собранный биоматериал доставляли в микробиологическую лабораторию в течение 30 минут, где он сразу же подвергался микробиологическому исследованию.

В ходе работы также оценивалась частота стула или интенсивность функционирования стомы и объем кишечного содержимого за сутки.

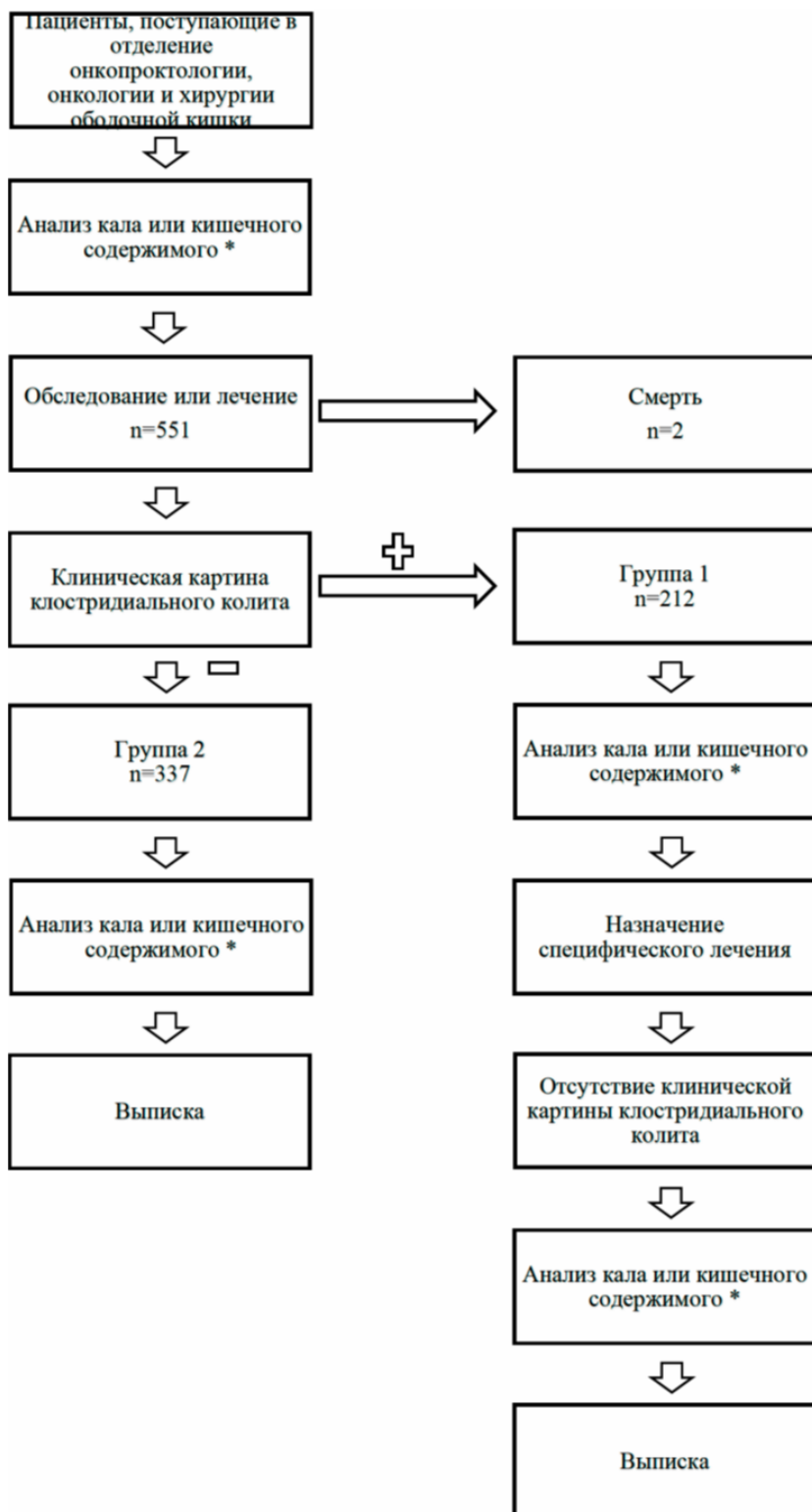
У всех 549 человек проводилось исследование кала или кишечного содержимого на наличие *Clostridium (Clostridioides) difficile*. В 1 группу (основную) входило 212 пациентов, у которых в процессе лечения развилась клиническая картина клостридиального колита, а во 2 группу (контрольную) – 337 больных, у которых подобного состояния не отмечалось в течение всего периода нахождения в стационаре.

Клиническая картина клостридиального колита характеризуется наличием водянистого, жидкого стула небольшими порциями, с частотой 3 и более раз в сутки, а у пациентов с кишечными стомами, данная симптоматика проявлялась увеличением количества кишечного отделяемого по илеостоме более 1000 мл или по колостоме - свыше 500 мл. При возникновении диареи пациенты повторно сдавали анализ кала или кишечного содержимого.

Специфическая антибактериальная терапия назначалась после получения предварительных результатов микробиологического исследования кала на наличие токсинов *Clostridium (Clostridioides) difficile* до идентификации самого возбудителя.

Перед выпиской из стационара всем пациентам повторно выполнялось исследование фекалий и кишечного содержимого на наличие *Clostridium (Clostridioides) difficile* (Рис. 1).

Рисунок 1. Схема включения пациентов в исследование.



\* Иммунохроматографическим и иммуноферментным методами определялось присутствие глутаматдегидрогеназы и токсинов А и В *Clostridium (Clostridioides) difficile*. Также проводилось

бактериологическое исследование фекалий с выделением чистой культуры *Clostridium (Clostridioides) difficile* и оценка состава микробиоты.

Все пациенты включались в исследование путем их случайного отбора во время поступления в стационар. За время проведения работы зарегистрировано 2 летальных исхода (1 мужчина, 1 женщина), в связи с развитием перитонита, связанного с несостоятельностью илеоилео- и колоанального анастомоза. Соответственно, эти больные были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом в 1 (основную) группу входило 212 пациентов, у которых в процессе лечения развилась клиническая картина клостридиального колита, а во 2 группу (контрольную) – 337 больных, у которых она не отмечалась за весь период нахождения в стационаре.

В основной группе мужчин и женщин было 108 (51%) и 104 (49%), а в контрольной – 151 (45%) и 186 (55%), соответственно ( $p = 0,16$ ). При этом средний возраст пациентов 1 группы составил  $53 \pm 11$  лет, а во 2 группе он был  $55 \pm 16$  лет. Выявленные различия по возрасту между обеими группами оказались статистически достоверными ( $p = 0,01$ ). Также в основной группе было больше больных в возрасте от 20 до 29 лет, чем во 2 ( $p = 0,049$ ). Среднее значение ИМТ в основной группе было  $24,9 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>, а в контрольной группе было  $25,3 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,61$ ). Преобладали больные с нормальным и повышенным весом, так в 1 группе их было 158 (74%), а во 2 - 247 (73%).

Большинство пациентов в обеих группах были пациенты с раком ободочной и прямой кишки. Были выявлены статистически значимые различия по характеру заболевания. Так во 2 группе пациентов с полипами и ворсинчатыми новообразованиями кишечника было больше, чем в 1 ( $p < 0,001$ ).

Пациенты, включенные в исследование, перенесли различный характер и объем оперативных вмешательств. При этом были выявлены следующие различия: в контрольной группе, по сравнению с основной, преобладали пациенты, подвергшиеся миниинвазивному вмешательству – 43 (13%) и 4 (2%) больных, соответственно ( $p < 0,0001$ ). Также было статистически значимо больше неоперированных пациентов – 38 (11%) и 9 (5%), соответственно ( $p = 0,004$ ). В то же время в 1 группе, по сравнению со 2 было статистически больше операций на прямой и ободочной кишке – 15 (7%) и 10 (3%), соответственно ( $p = 0,025$ ). По остальным хирургическим вмешательствам в основной и контрольной группе достоверных различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

У большинства пациентов в основной и контрольной группе имелись сопутствующие заболевания – у 166 (54%) и 277 (55%) пациентов, соответственно. Чаще всего у больных 1 и 2

группы выявлялись заболевания сердечно - сосудистой системы – в 74 (24%) и 137 (27,2%) наблюдениях, соответственно. При этом статистически значимых различий не было выявлено.

По результатам нашей работы оценен факт влияния сахарного диабета на частоту CDI. Так, у 19 (9%) пациентов 1 группы и у 33 (10%) больных 2 группы имелось данное заболевание. В ходе анализа выяснено, что наличие сахарного диабета незначительно снижало вероятность возникновения колита, обусловленного *C. difficile*. Этот факт возможно связан с использованием гипогликемических препаратов. И влияние этих медикаментов на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. Однако, результаты не являются статистически достоверными (OR=0,77; ДИ 95%: 0,4-1,49, p = 0,43).

При изучении распределения больных в зависимости от наличия в анамнезе предшествующей госпитализации в течение 6 месяцев, было установлено, что в 1 группе таких больных было в 2 раза больше, чем во 2 - 25 (12%) и 20 (6%), соответственно (p = 0,015).

Проведенный анализ показал, что между группами отсутствовали статистически значимые различия по половому составу, ИМТ, характеру сопутствующих заболеваний, наличию сахарного диабета. В тоже время группы различались по возрасту, характеру основного заболевания, объему оперативного лечения, по наличию госпитализации в анамнезе.

В рамках нашего исследования было оценена частота носительства токсинпродуцирующих штаммов клостридий среди 39 медицинских работников колопроктологического стационара отделения онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «Государственного научного центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в декабре 2016 года. У сотрудников выяснялся факт приема антибактериальных препаратов в ближайшие 2 месяца перед забором материала и имели ли место эпизоды диареи без явных на то причин (жидкий стул более 3 раз в сутки). Нами решено было разделить весь персонал на 2 группы: 1- врачебный (руководитель отдела, заведующий отделением, научные сотрудники, врачи, аспиранты, ординаторы) – 20 человек, 2 - средний (медицинские сестры, сестра-хозяйка, санитарки, раздатчицы) - 19 человек.

Так, в 1 группе 203 (96%) больных были прооперированы, а 9 (4%) пациентов находились на обследовании. Структура пациентов основной группы была следующая: с сохраненной анальной дефекацией - 91 (43%); с наличием илеостомы и колостомы - 80 (38%) и 41 (19%), соответственно. У всех больных отмечался диарейный синдром. Так у пациентов с сохраненной анальной дефекацией медиана частоты стула составляла 8 (5; 10) раз/сутки, гипертермия выявлялась у 165 (78%), метеоризм определялся у 95 (45%), а рвота и боли в животе наблюдались значительно реже и регистрировались у 33 (16%) и 24 (11%) больных.

У пациентов с клинической картиной CDI были диагностированы изменения в клиническом и биохимическом анализе крови. Так, у 124 (58%) больных выявлялась анемия (гемоглобин менее 120 г\л), медиана содержания лейкоцитов в периферической крови была  $8,82 \times 10^9$  ( $6,49 \times 10^9$ ;  $11,3 \times 10^9$ ) клеток /л. А медиана количества С-реактивного белка составляла 62,7 (24,65; 121,75) мг/л. У 101 (48%) больных зарегистрирована гипоальбуминемия ниже 35 г/л.

У пациентов с илеостомой при манифестации CDI мы отмечали увеличение количества кишечного отделяемого за сутки и изменение его консистенции в сторону разжижения. Так, медиана этого показателя составила 1500 (1400; 2000) мл/сутки. А у 41 (19%) больных 1 группы с наличием колостомы медиана потерь составила 725 (600; 800) мл/сутки.

Проведенный корреляционный анализ не выявил влияния титра обсемененности *Clostridium (Clostridioides) difficile* на частоту стула, объем кишечного отделяемого по илео-, колостоме. Таким образом нами не установлено связи между степенью выраженности клинической симптоматики клостридиального колита с определяемым с уровнем обсемененности кала *C. difficile*.

Анализ клинической картины клостридиального колита выявил ее схожесть вне зависимости от определяемого этиологически значимого микроорганизма с клиникой CDI. Так при колите, вызванном другими представителями *Clostridium spp.* (*Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium hathwayi*) также, как и при CDI клинически проявлялись развитием диарейного синдрома в 100%, повышенной температуры тела в 82%, метеоризма в 42%, рвоты в 13%, болей в животе в 11% случаев.

Степень выраженности диареи, обусловленной *Clostridium spp.*, варьировалась в широких пределах. Так, у 19 пациентов из 31 больных с сохраненной анальной дефекацией медиана частоты стула была 10 (5; 14) раз/сутки. У 14 пациентов этой группы оценено количество кишечного содержимого, которое выделялось по илеостоме за сутки, при этом медиана составила 1750 (1500; 2300) мл/сутки. А у 5 больных с наличием колостомы медиана объема потерь кишечного содержимого составила 750 (550; 1000) мл/сутки. Статистических различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В ходе работы оценивалось влияние факта возникновения клостридиального колита на продолжительность госпитализации пациента в стационаре. При этом медиана общего койко-дня в основной группе была 15 (12; 21), а в контрольной - 11 (7; 14) ( $p < 0,01$ ). Также изучался предоперационный и послеоперационный койко-день в 1 и 2 группе. При анализе длительности предоперационного периода статистически значимых различий не получено ( $p > 0,05$ ), однако

при оценке нахождения больных после оперативного вмешательства он был больше на 4 койко-дня, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

В нашей работе на начальном этапе во всех образцах кала исследовалось наличие фермента ГДГ и токсинов А и В *C. difficile* при помощи ИХА.

У 47 (22%) пациентов основной и у 104 (31%) больных контрольной группы при поступлении тест на наличие ГДГ был позитивным, а при развитии клинической картины CDI - у 78 (37%) пациентов 1 группы. При выписке из стационара тест был положительным у 40 (19%) и у 125 (37%) больных основной и контрольной группы, соответственно.

При определении токсинов А и В *C. difficile* методом ИХА токсин А был выявлен у 6 (3%) пациентов 1 и у 7 (2%) больных 2 группы. У 64 (30%) пациентов основной и у 135 (40%) больных контрольной группы обнаружен только токсин В. Наличие же обоих токсинов зарегистрировано у 23 (11%) больных 1 и у 44 (13%) пациентов 2 группы. При возникновении клинической картины клостридиального колита токсин А выявлен у 2 (1%) пациентов, а токсин В - у 93 (44%) больных основной группы. Оба токсина определялись у 21 (10%) пациента.

При выписке выполняли повторный анализ кала, при этом, токсин А *C. difficile* выявлялся у 2 (1%) пациентов 1 и у 2 (1%) больных 2 группы, а токсин В *C. difficile* - у 66 (31%) больных основной и у 111 (33%) пациентов контрольной группы. Наличие обоих токсинов *C. difficile* детектировалось у 11 (5%) больных 1 и у 53 (16%) пациентов 2 группы.

Стул пациентов помимо метода ИХА исследовался при помощи ИФА на наличие фермента ГДГ и токсинов А и В *C. difficile*.

При госпитализации позитивные результаты ГДГ определялись у 8 (4%) больных 1-ой и у 21 (6%) пациента 2 группы. При развитии клинической картины CDI наличие этого фермента отмечено у 34 (16%) пациентов основной группы. При выписке ГДГ обнаруживали в образцах кала у 17 (8%) больных 1-ой и у 6 (2%) пациентов 2 группы.

Тест - система для идентификации токсинов А и В *C. difficile* не давала возможности разграничить их наличие по отдельности. Так, при поступлении пациентов в стационар позитивный результат на наличие токсинов определялся у 24 (11%) больных 1-ой и у 83 (25%) пациентов 2 группы. При развитии клинической картины CDI тест был положительным у 80 (38%) больных. При выписке из стационара все пациенты повторно сдавали анализ кала, при этом, позитивный результат на наличие токсинов *C. difficile* был у 54 (26%) больных основной и у 110 (33%) пациентов контрольной группы.



В результате бактериологического исследования при поступлении удалось выделить культуру *C. difficile* у больных 1 и 2 группы у 98 (46,2%) и 169 (50,1%), соответственно ( $p > 0,05$ ). В период госпитализации у 212 (38,6%) пациентов развилась клиника CDI, при бактериологическом исследовании стула у 163 (76,9%) больных детектирована *C. difficile*, как этиологический фактор нозокомиальной диареи. При выписке *C. difficile* выявлялась в образцах кала у 95 (44,8%) и у 141 (41,8%) пациентов 1 и 2 группы, соответственно ( $p > 0,05$ ). В тоже время не выявляется статистически значимых различий в 1 группе по частоте обнаружения *C. difficile* при поступлении и выписке, так она определялась у 98 (46,2%) и у 95 (44,8%) пациентов ( $p > 0,05$ ).

В ходе нашего исследования были получены интересные данные: так, у 114 (53,8%) пациентов 1 группы, которые не имели *Clostridium (Clostridioides) difficile* при поступлении, у 81 (71%) больного в процессе лечения развилась клиническая картина CDI, обусловленная *C. difficile*. Это обстоятельство говорит о важности экзогенного пути заражения клостридиальным колитом, то есть попадание *C. difficile* в организм пациента из внутрибольничной среды. Перед выпиской оценено носительство *Clostridium (Clostridioides) difficile*, так, в 1 группе оно имело место у 90 (79%) больных, у которых ранее возбудитель не определялся. А у 168 (49,9%) пациентов во 2 группе, у которых отсутствовала *C. difficile* в кале при поступлении в стационар, при выписке возбудитель детектировался у 75 (44,7%) больных.

В случае возникновения клинической картины клостридиального колита, при бактериологическом исследовании обнаруживалась *Clostridium (Clostridioides) difficile* у 163 (76,9%) пациентов. При этом особый интерес представляют пациенты с клинической картиной CDI, так при бактериологическом исследовании в кале были выявлены другие представители рода *Clostridium*. Эти микроорганизмы оказались у 38 больных (17,9 %) при отсутствии *C. difficile*. Так у 32 (84%) пациентов обнаружена *Clostridium perfringens*, а *Clostridium novyi* выявлена у 5 (13%) больных. *Clostridium hathewayi* была определена у 1 (3%) пациента.

Стоит отметить, что у 86 (41%) из 212 пациентов 1 группы помимо наличия *Clostridium (Clostridioides) difficile* в кале выявлялись и другие представители этого рода. Так, у 58 (67%) больных были обнаружены *Clostridium perfringens*, а у других 28 (33%) пациентов - остальные представители рода *Clostridium*.

Учитывая тот факт, что у пациентов с клинической картиной CDI, определялись токсины *C. difficile*, при этом сам возбудитель не был обнаружен при микробиологическом исследовании. Можно предположить, что ввиду близкого родства микроорганизмов рода *Clostridium*

существует обмен генетической информацией, в том числе ответственной за синтез определенных белков - токсинов.

При анализе основной группы пациентов с клинической картиной CDI у 11 (5,2%) больных в результате бактериологического исследования не были обнаружены микроорганизмы, способные вызвать данное состояние. Таким образом, мы характеризовали это состояние, как функциональное нарушение ЖКТ.

В работе оценена специфичность, чувствительность, прогностическая ценность отрицательного и положительного результата для ИХА и ИФА в отношении *C. difficile*. Для расчета показателей результаты сопоставляли с данными бактериологического исследования, который является «золотым» стандартом диагностики данного заболевания.

Для детекции в фекалиях *Clostridium (Clostridioides) difficile* проводят определение фермента глутаматдегидрогеназы, как первый этап диагностики данного микроорганизма. В ходе нашего исследования чувствительность теста составила - 43%, а специфичность - 85 %, положительная и отрицательная прогностическая ценность - 85% и 56%, соответственно при помощи ИХА. А при использовании иммуноферментного анализа для определения ГДГ чувствительность составила - 22%, специфичность - 94%, положительная и отрицательная прогностическая ценность - 95% и 82%, соответственно.

В нашей клинике традиционно применяли определение токсинов А и В *Clostridium difficile* в кале при помощи иммунохроматографического метода при возникновении у пациента клинической картины клостридиального колита. При определении токсина А тем же методом чувствительность составила 20%, специфичность -86%, положительная и отрицательная прогностическая способность - 73% и 63%, соответственно. А при детекции токсина В иммунохроматографическим методом чувствительность оказалась на уровне = 63%, специфичность - 56%, положительная и отрицательная прогностическая ценность - 72% и 54%, соответственно.

Отличались также данные определения токсинов А и В в кале при помощи иммуноферментного метода, однако данный тест не позволял выявлять токсины по отдельности. Так, чувствительность теста составляла - 48%, а специфичность - 94%, положительная и отрицательная прогностическая ценность - 98% и 76%, соответственно.

Самые простые и распространенные в нашей стране методы для выявления фермента ГДГ, токсинов А и В *Clostridium (Clostridioides) difficile* в кале это иммунохроматографический и

иммуноферментный анализ. Они позволяют получить быстрый ответ, при этом обладают низкой чувствительностью (ИФА) и специфичностью (ИХА), что определяет большое количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Бактериологический метод безусловно считается эталонным в детекции *Clostridium (Clostridioides) difficile*, он позволяет не только определить микроорганизм, но и изучить его патогенные свойства (био пленкообразование, антибиотикорезистентность, способность к синтезу токсинов и др.).

В нашей работе изучено содержание микроорганизмов *Lactobacillus spp.* в кале. Так, в 1 группе при поступлении пациентов в стационар медиана титра микроорганизмов *Lactobacillus spp.* составляла 105 (104; 106) КОЕ/г, что значительно ниже чем у здоровых людей (норма от 107 до 109 КОЕ/г), во 2 группе медиана количества была 105 (104: 106) КОЕ/г. При колите, вызванном *Clostridium (Clostridioides) difficile*, так и другими представителями *Clostridium spp.*, медиана численности лактобактерий в кале была 105 (104: 105) КОЕ/г. Таким образом, статистически достоверно происходило уменьшение их количества при развитии CDI ( $p < 0,01$ ).

Также в процессе исследования мы хотели определить связь титра *Clostridium (Clostridioides) difficile* в кале с количеством *Lactobacillus spp.* В результате проведенного корреляционного анализа мы выяснили, что количество микроорганизмов *Lactobacillus spp.* не влияет на численность *C. difficile* и связь отсутствует ( $r = 0,06$ ). По-видимому, эффект от терапии CDI пробиотическими препаратами связан не только с восстановлением численности лактобактерий, но и с активностью каждого конкретного штамма *Lactobacillus spp.*

В основе влияния *Lactobacillus spp.* на *Clostridium (Clostridioides) difficile*, лежит индивидуальная штамм специфическая способность микроорганизма продуцировать вещества, негативно воздействующих на *C. difficile*.

Особый интерес представляет та часть работы, которая посвящена оценке уровня контаминации *Clostridium (Clostridioides) difficile* среди медицинского персонала.

Всего было исследовано 39 образцов просветных фекалий. Позитивные тесты на токсины А и В *C. difficile* были в 28 (71,8%) пробах. По способности продуцировать токсины *C. difficile* распределялись следующим образом: бактерии, синтезирующие только токсин В обнаружили в 14 (50%) образцах, оба токсина А + В были в 14 (50%) пробах. Бактерии, продуцирующие токсин А не обнаружены ни в одном случае.

В 1 группе, представляющей врачебное звено, положительные результаты на токсины *C. difficile* были в 14 (70%) образцах, во 2 группе - в 14 (73,7%) пробах.

В 24 (61,5%) из 39 образцов просветных фекалий удалось выделить культуру микроорганизмов представителей рода клостридий. Из них 17 (70,8%) проб имели позитивные тесты на токсин *C. difficile* и 7 (29,2%) - негативные. Среди детектированных микроорганизмов были обнаружены не только *C. difficile* (3), но и другие представители этого рода: *C. perfringens* (17), *C. bifermentas* (4), *C. tertium* (3), *C. disporicum* (2), *C. sordeli* (2) и др.

Так же стоит отметить, что 12 (31%) сотрудников имели эпизоды диареи в течение 2 месяцев до тестирования, не связанные с какими-то явными причинами, из них позитивные тесты на токсины *C. difficile* были у 10 (83%) человек, а 2 (17%) медработника, у которых в анамнезе было отмечено нарушение стула, имели отрицательные результаты иммунохимических тестов. Интересен тот факт, что у 18 (46,2%) человек тест на токсины А и В *C. difficile* был позитивный, но они не имели каких-либо эпизодов диареи в течении 2 месяцев до сдачи анализа кала.

Кроме того, 14 (35,9%) медицинских работников принимали антибактериальные препараты в течение 2 месяцев до сдачи анализа, при этом у 12 (86%) человек тест на токсины *C. difficile* был позитивен. В тоже время 16 сотрудников не использовали антибиотики, и изучаемые токсины определялись только у 5 (12,8%) работников, у которых в анамнезе имелся факт приема антибактериальных препаратов и эпизоды диареи, тест на токсины был положительным.

Учитывая то, что число положительных результатов на токсины *C. difficile* было почти одинаковым в обеих группах, можно сделать вывод, что частота и длительность контактов с пациентами врачей по сравнению со средним и младшим медперсоналом не оказывает существенного влияния на уровень контаминации токсигенными клостридиями. Отсутствие эпизодов диареи у сотрудников, имеющих положительный тест на токсины А и В *C. difficile*, скорее всего связано с антагонистической способностью нормальной микрофлоры кишечника не только в отношении данного микроорганизма, но и всего рода клостридий.

Была оценена эффективность нового алгоритма уборки, при этом ретроспективно изучалась частота встречаемости клостридиального колита в период с 2012 по 2015 год. Факт возникновения заболевания оценивался по соответствующей клинической картине, при наличии известных факторов риска и лабораторного подтверждения (ИХА тест на токсины А и В *Clostridium (Clostridioides) difficile*). Заболеваемость (инцидентность) клостридиальным колитом за 2015 год в отделе онкологии и хирургии ободочной кишки и онкопроктологии составила 200,5 случаев на 1000 человек в год, а за 2016 год – 78,3 на 1000 пациентов в год. При этом пораженность больных в двух отделениях 2016 году составляла 51%.

В результате проведения комплекса дезинфекционных и профилактических мероприятий удалось снизить частоту встречаемости клостридиального колита за 2016 год с 329 до 165 пациентов в отделении хирургии и онкологии ободочной кишки, а в отделении онкопроктологии с 217 до 47 больных, при этом заболеваемость CDI уменьшилась в 2,6 раза. Это положительная динамика говорит о несомненной важности и эффективности внедренного алгоритма.

### **Анализ факторов риска.**

#### **Однофакторный анализ.**

Для прогнозирования развития клостридиального колита необходимо учитывать наличие различных факторов риска у конкретного больного. По результатам исследования было оценено влияние назогастрального зондирования на частоту развития CDI. Подобная манипуляция выполнялась у 36 (22%) и у 19 (5%) больных 1А и 2А группы, соответственно. Таким образом в основной группе, это мероприятие увеличивало частоту возникновения данного заболевания в 5,5 раза (ОШ=5,48; ДИ 95%: 3,03-9,9,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Было также изучено влияние оперативного доступа на частоту возникновения клостридиального колита в послеоперационном периоде. При статистической обработке результатов выявлено, что сам факт хирургического лечения достоверно увеличивал частоту возникновения колита, ассоциированного с *C. difficile* в 5 раз (ОШ=5,39; ДИ 95%: 2,58-5,88,  $p = 0,02$ ). Так, при анализе в зависимости от вида доступа, при выполнении лапаротомии риск возникновения клостридиального колита увеличивался в 1,5 раза (ОШ=1,49; ДИ 95%: 1-2,21,  $p > 0,05$ ), что практически не отличалось от лапароскопического способа выполнения операции (ОШ=1,89; ДИ 95%: 1,2-3,0,  $p = 0,006$ ) (табл. 1).

В ходе исследования были пациенты, которые перенесли повторные оперативные вмешательства в течение одной госпитализации. Так подобный факт статистически достоверно увеличивал в 5 раз частоту возникновения колита, ассоциированного с *Clostridium (Clostridioides)*

По результатам нашей работы оценен факт влияния сахарного диабета на частоту возникновения колита, обусловленного *C. difficile*. Так, у 13 (8%) пациентов 1А группы и у 39 (10%) больных 2А группы имелось данное заболевание. Установлено, что наличие сахарного диабета незначительно снижало вероятность возникновения CDI. Этот факт возможно связан с

использованием гипогликемических препаратов. Однако, результаты не являются статистически достоверными (ОШ=0,77; ДИ 95%: 0,40-1,49,  $p=0,43$ ) (табл. 1).

По результатам работы оценивалась значимость предыдущей госпитализации пациента в лечебное учреждение в течение 6 месяцев до настоящей. Так клостридиальный колит развивался, у 94 (58%) и у 189 (49%) пациентов 1А группы, имевших и не имевших госпитализацию в анамнезе, соответственно. Это обстоятельство говорит о том, что у больных, которые госпитализировались в лечебное учреждение чаще развивалась CDI (ОШ=1,42; ДИ 95%: 0,98-2,05,  $p=0,062$ ) (табл. 1).

В научной литературе показана связь назначения препаратов из группы защищенных  $\beta$ -лактамных антибактериальных препаратов (амоксиклав) с высокой частотой возникновения клостридиального колита. Так, у 87 (53%) больных 1А группы и 184 (48%) пациентов 2А группы применялся данный препарат. Проведенный анализ не выявил влияние амоксиклава на частоту развития CDI (ОШ=1,26; ДИ 95%: 0,87-1,81,  $p=0,22$ ) (табл. 1).

Также нами было оценено влияние назначения антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов на частоту развития клостридиального колита. Так, 56 (34%) больным в 1А и 111 (29%) пациентам во 2А группе назначался цiproфлоксацин. Установлено, что назначение этого препарата увеличивало вероятность возникновения CDI, однако данные не являются статистически достоверными (ОШ=1,3; ДИ 95%: 0,87-1,92,  $p=0,19$ ) (табл. 1).

Та же гипотеза проверена в отношении карбопенемов. Так, у 20 (12%) больных в основной и у 20 (5%) в контрольной группе проводилась терапия этими антибактериальными препаратами. Выяснилось, что медикаменты из группы карбопенемов увеличивают частоту возникновения клостридиального колита почти в 3 раза (ОШ=2,56; ДИ 95%: 1,34-4,9,  $p=0,004$ ) (табл. 1).

У 8 (5%) пациентов, которым назначались цефалоспорины возникла диарея, ассоциированная с *Clostridium (Clostridioides) difficile*. Прием препаратов из этой группы значительно, более чем в 19 раз, увеличивал частоту возникновения данного осложнения (ОШ=19,87; ДИ 95%: 2,47-160,2,  $p<0,001$ ) (табл. 1).

Так же в ходе работы был оценен фактор применение лучевой терапии. Так, у 12 (7%) больных 1А и у 28 (7%) пациентов 2А группы проводилась лучевая терапия в анамнезе. Применение подобного лечения не влияло на частоту развития CDI (ОШ=1,02; ДИ 95%: 0,50-2,05,  $p=0,96$ ) (табл. 1).

В колопроктологическом стационаре часто находятся пациенты, в анамнезе которых есть факт применения химиотерапии. Так, у 38 (23%) больных основной группы и у 88 (23%) контрольной группы данная терапия применялась. Проведенный нами анализ не показал увеличения риска возникновения клостридиального колита у больных, у которых использовалось противоопухолевое лечение в анамнезе (ОШ=1,03; ДИ 95%: 0,67-1,59,  $p=0,9$ ) (табл. 1).

Гормональная терапия в анамнезе была проведена у 38 (23%) больных в 1А и у 43 (11%) больных 2А группы. Этот вид лечения повышал вероятность возникновения CDI более чем в 2 раза (ОШ=2,43; ДИ 95%: 1,5-3,93,  $p<0,001$ ) (табл. 1).

Еще одним из часто описываемых в литературе [58] факторов риска, повышающих вероятность возникновения клостридиального колита, является использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые использовались у 28 (17%) пациентов основной и 61 (16%) больных контрольной группы. В нашем исследовании мы не обнаружили подобной тенденции (ОШ=1,11; ДИ 95%: 0,68-

Помимо ИПП для профилактики стрессовых язв применяли H<sub>2</sub> - блокаторы у 154 (94%) пациентов 1А и у 322 (83%) больных 2А группы [73]. Такая терапия увеличила частоту возникновения CDI более чем в 3 раза (ОШ=3,4; ДИ 95%: 1,65– 7,01,  $p<0,001$ ) (табл. 1).

Также мы выяснили, что применение предоперационной механической подготовки, равно как и использование осмотических слабительных уменьшает риск возникновения колита, обусловленного *Clostridium (Clostridioides) difficile* в 2 раза (ОШ=0,51; ДИ 95%: 0,35-0,75,  $p<0,001$ ) и (ОШ=0,52; ДИ 95%: 0,36-0,75,  $p<0,001$ ), соответственно (табл. 1).

В ходе работы было оценено влияние онкологического заболевания в анамнезе на вероятность возникновения клостридиального колита. Так, 103 (63%) больных 1А и 234 (61%) пациента 2А группы проходили лечение по поводу данной патологии. Выяснилось, что онкологическое заболевание не влияет на частоту возникновения CDI (ОШ=1,12; ДИ 95%: 0,76-1,63,  $p=0,57$ ) (табл.

В литературе упоминается важный фактор риска для возникновения CDI, как наличие в анамнезе пациента антибиотикоассоциированной диареи. Так, у 10 (6%) больных в 1А и 4 (1%) пациентов 2А группы проходили лечение по поводу CDI в анамнезе. Вероятность развития данного осложнения статистически достоверно выше, чем у пациентов, не имеющихотягощенный анамнез по данному заболеванию (ОШ=6,24; ДИ 95%: 1,93-20,2,  $p=0,001$ ) (табл. 1).

Часто хирургические вмешательства заканчиваются дренированием брюшной полости и малого таза. Мы в нашей работе оценили этот факт, как возможный фактор риска в отношении развития клостридиального колита. Так, у 131 (80%) пациентов 1А и у 226 (59%) больных 2А группы

оперативное лечение заканчивалось дренированием брюшной полости и малого таза. Оказалось, что подобная манипуляция увеличивает вероятность возникновения данного осложнения в 3 раза (ОШ=2,9; ДИ 95%: 1,87–4,48,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

В колопроктологическом стационаре часто находятся пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника. Так, в 1А группе было 29 (18%) больных с язвенным колитом, а во 2А группе — 35 (9%) пациентов. Таким образом, частота возникновения CDI у пациентов с данной патологией в 2 раза выше, чем у больных при ее отсутствии (ОШ=2,17; ДИ 95%: 1,28-3,69,  $p = 0,006$ ) (табл. 1).

У 6 (4%) больных в 1А и у 22 (6%) пациентов 2А группы были госпитализированы по поводу Болезни Крона. Частота возникновения клостридиального колита была ниже в группе больных с данной патологией (ОШ=0,63; ДИ 95%: 0,25–1,59,  $p = 0,33$ ). Подобная картина, по нашему мнению, может быть связана с частым назначением этим больным антибактериальных препаратов (Альфа-нормикс, метронидазол) (табл. 1).

В процессе нашей работы также оценен фактор риска, как наличие постоянного венозного доступа. Так, у пациентов имеющих центральный катетер чаще развивался CDI (ОШ=2,85; ДИ 95%: 1,85–4,39,  $p < 0,001$ ), чем у больных с периферическим венозным доступом (ОШ=0,66; ДИ 95%: 0,42–1,04,  $p = 0,07$ ) (табл. 1).

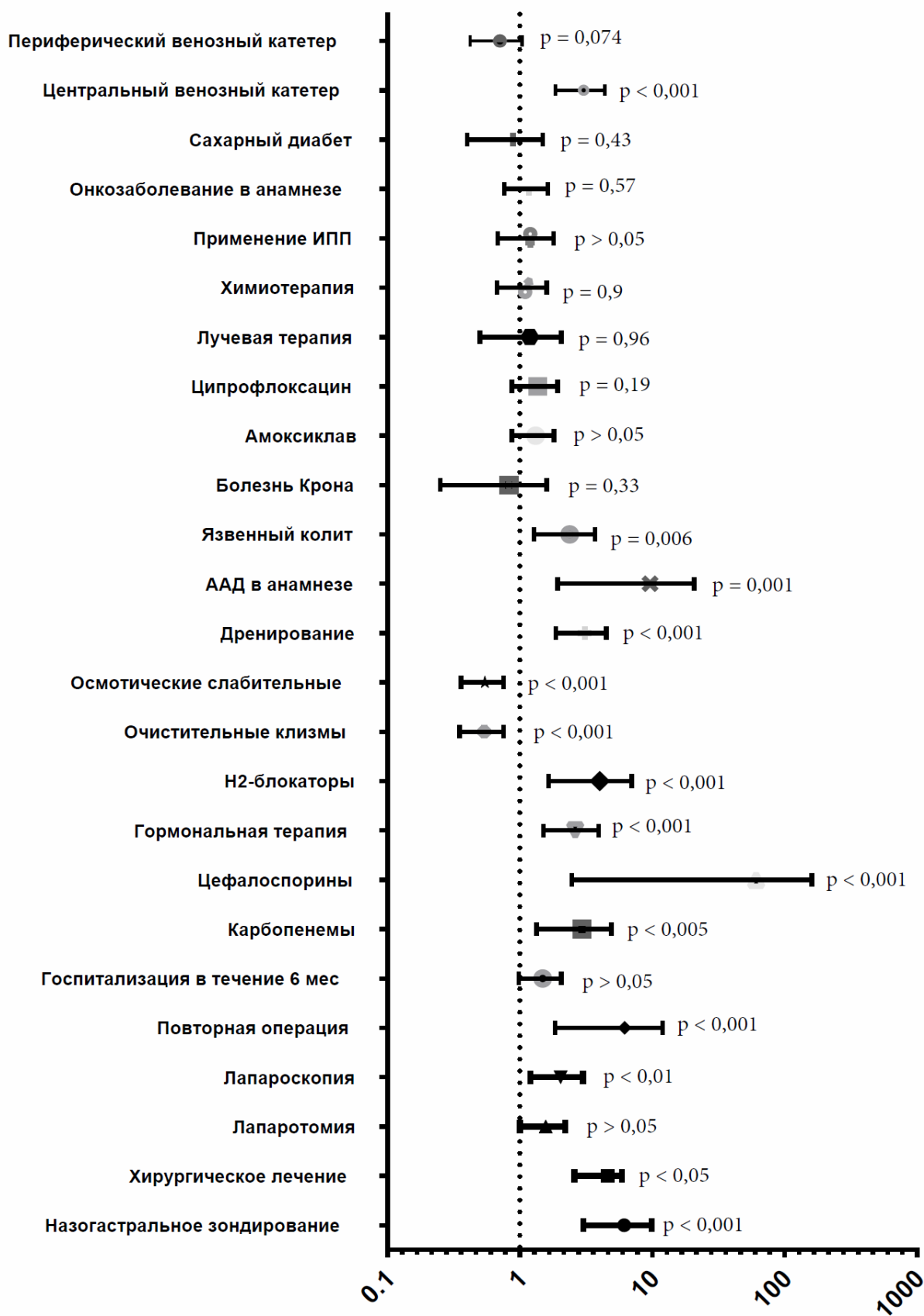
Таблица 1. Факторы риска развития CDI.

Фактор риска	ОШ	ДИ 95%	p
Назогастральное зондирование	5,48	3,03-9,9	$p < 0,001$
Хирургическое лечение	5,39	2,58-5,88	$p < 0,05$
Лапаротомия	1,49	1-2,21	$p > 0,05$
Лапароскопия	1,89	1,2-3,0	$p < 0,01$
Повторные оперативные вмешательства в течение одной госпитализации	4,7	1,84-12	$p < 0,001$
Госпитализация в течение 6 месяцев до настоящей	1,42	0,98-2,05	$p > 0,05$
Применение карбопенемов	2,56	1,34-4,9	$p < 0,005$
Применение цефалоспоринов	19,87	2,47-160,2	$p < 0,001$



Гормональная терапия	2,43	1,5-3,93	p < 0,001
Применение H2-блокаторов	3,4	1,65-7,01	p < 0,001
Применение очистительных клизм	0,51	0,35-0,75	p < 0,001
Применение осмотических слабительных	0,52	0,36-0,75	p < 0,001
Дренирование	2,9	1,87-4,48	p < 0,001
Антибиотико - ассоциированная диарея в анамнезе	6,24	1,93-20,7	p = 0,001
Язвенный колит	2,17	1,28-3,69	p = 0,006
Болезнь Крона	0,63	0,25 – 1,59	p = 0,33
Применение амоксициллина	1,26	0,87-1,81	p > 0,05
Применение ципрофлоксацина	1,3	0,88-1,92	p = 0,19
Лучевая терапия	1,02	0,50- 2,05	p = 0,96
Химиотерапия	1,03	0,67- 1,59	p = 0,9
Применение ИПП	1,11	0,68 – 1,80	p > 0,05
Онкологическое заболевание в анамнезе	1,12	0,76 – 1,63	p = 0,57
Сахарный диабет	0,77	0,40-1,49	p = 0,43
Центральный венозный катетер	2,85	1,85-4,39	p < 0,001
Периферический венозный катетер	0,66	0,42-1,04	p = 0,074

Рисунок 2. Факторы риска развития CDI



### **Многофакторный анализ.**

Для того, чтобы оценить важность влияния каждого из факторов в развитии CDI мы использовали корреляционно–регрессионный анализ с расчётом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для этого была построена корреляционная матрица. В качестве точки отсечки мы выбрали значение коэффициента корреляции более 0,3. Для дальнейшего анализа было решено рассмотреть отдельные совокупности факторов риска развития CDI.

В результате многофакторного корреляционного анализа независимыми значимыми факторами оказались: хирургическое лечение (ОШ=2,4; ДИ 95%: 1,05–5,49,  $p=0,038$ ), повторные оперативные вмешательства (ОШ=4,4; ДИ 95%: 1,71–11,29,  $p=0,002$ ), госпитализация в течение 6 месяцев до настоящей (ОШ=1,5; ДИ 95%: 1,02–2,21,  $p=0,041$ ), установка центрального венозного катетера (ОШ=7,47; ДИ 95%: 2,83–19,45,  $p<0,01$ ), дренажа (ОШ=1,87; ДИ 95%: 1,09–3,18,  $p=0,022$ ), назогастрального зонда (ОШ=5; ДИ 95%: 2,70–9,18,  $p>0,001$ ), применение цефалоспоринов (ОШ=17,67; ДИ 95%: 2,09–149,67,  $p=0,008$ ), глюкокортикоидов (ОШ=3,62; ДИ 95%: 1,33–9,89,  $p=0,012$ ), H<sub>2</sub>-блокаторов (ОШ=2,51; ДИ 95%: 1,15–5,93,  $p=0,022$ ), осмотических слабительных (ОШ=0,51; ДИ 95%: 0,33–0,78,  $p=0,002$ ), очистительных клизм (ОШ=0,24; ДИ 95%: 0,14–0,39,  $p<0,001$ ), наличие антибиотико–ассоциированной диареи (ОШ=5,47; ДИ 95%: 1,60–18,73,  $p=0,007$ ) и язвенного колита в анамнезе (ОШ=2,95; ДИ 95%: 1,56–5,60,  $p=0,001$ ) (табл. 2).

Таблица 2. Многофакторный анализ факторов риска.

Факторы риска	р	ОШ	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя
Хирургическое лечение	0,038	2,398	1,048	5,490
Повторные оперативные вмешательства в течение одной госпитализации	0,002	4,398	1,713	11,288
Применение осмотических слабительных	0,002	0,506	0,327	0,782
Применение очистительных клизм	0,000	0,237	0,145	0,390
Применение цефалоспоринов	0,008	17,667	2,085	149,673
Гормональная терапия	0,012	3,624	1,328	9,887
Применение H2-блокаторов	0,022	2,612	1,151	5,931
Антибиотико - ассоциированная диарея в анамнезе	0,007	5,474	1,600	18,727
Госпитализация в течение 6 месяцев до настоящей	0,041	1,498	1,017	2,207
Дренирование	0,022	1,865	1,093	3,181
Назогастральное зондирование	0,000	4,976	2,701	9,167
Язвенный колит	0,001	2,952	1,555	5,604
Центральный венозный катетер	0,000	7,414	2,825	19,453

## ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал, что уровень заболеваемости клостридиальным колитом в колопроктологическом стационаре составил 200,5 случаев на 1000 пациентов в 2015 году. Развитие CDI увеличивает сроки госпитализации на 4 дня.
2. В результате проведенного многофакторного анализа независимыми в прогностическом отношении факторами оказались: хирургическое лечение (ОШ=2,4; ДИ 95%: 1,05–5,49,  $p=0,038$ ), повторные оперативные вмешательства (ОШ=4,4; ДИ 95%: 1,71–11,29,  $p=0,002$ ), госпитализация в течение 6 месяцев до настоящей (ОШ=1,5; ДИ 95%: 1,02–2,21,  $p=0,041$ ), установка центрального венозного катетера (ОШ=7,47; ДИ 95%: 2,83–19,45,  $p<0,01$ ), дренажа (ОШ=1,87; ДИ 95%: 1,09–3,18,  $p=0,022$ ), назогастрального зонда (ОШ=5; ДИ 95%: 2,70–9,18,  $p>0,001$ ), применение цефалоспоринов (ОШ=17,67; ДИ 95%: 2,09–149,67,  $p=0,008$ ), глюкокортикоидов (ОШ=3,62; ДИ 95%: 1,33–9,89,  $p=0,012$ ), H<sub>2</sub>-блокаторов (ОШ=2,51; ДИ 95%: 1,15–5,93,  $p=0,022$ ), осмотических слабительных (ОШ=0,51; ДИ 95%: 0,33–0,78,  $p=0,002$ ), очистительных клизм (ОШ=0,24; ДИ 95%: 0,14–0,39,  $p<0,001$ ), наличие антибиотико-ассоциированной диареи (ОШ=5,47; ДИ 95%: 1,60–18,73,  $p=0,007$ ) и язвенного колита в анамнезе (ОШ=2,95; ДИ 95%: 1,56–5,60,  $p=0,001$ ).
3. Исследование образцов кала сотрудников колопроктологического отделения установило, что в 71,8% наблюдений определялись позитивные токсины *C. difficile*. При этом клиническая картина, сопровождающаяся диареей на момент исследования или в анамнезе в течение 2 месяцев, присутствовала в 31% случаев.
4. Важную роль в снижении заболеваемости клостридиальным колитом, сыграл внедренный в работу стационара комплекс санэпидмероприятий. Установлено, что применение нового алгоритма уборки снижает заболеваемость клостридиальным колитом в 2,6 раза с 200,5 случаев на 1000 больных в 2015 году, до 78,3 случаев на 1000 пациентов в 2016 году.
5. При установлении диагноза CDI не следует опираться только на ИХА, ИФА - диагностику, учитывая низкую чувствительность и специфичность этих методик. Так, чувствительность ИХА ГДГ теста составила - 43%, а специфичность - 85 %. При

использовании ИФА для определения ГДГ чувствительность была - 22%, а специфичность - 94%. При выявлении

токсина А при помощи ИХА чувствительность была - 20%, а специфичность - 86%. При детекции токсина В тем же методом чувствительность составила - 63%, специфичность – 56%. При определении токсинов А и В при ИФА чувствительность тест-системы ИФА без конкретизации по типу токсина А или В составляла - 48%, а специфичность - 94%.

6. Анализ этиологического фактора в развитии CDI показал, что в отличие от 163 (76,9%) больных 1 группы, у которых клиническая картина клостридиального колита была обусловлена наличием у них в кале *C. difficile*, в 38 (17,9 %) случаях этиологическим фактором развития диареи были другие представители этого рода. Так, у 32 (84%) пациентов обнаружена *Clostridium perfringens*, у 5 (13%) больных - *Clostridium novyi*, у 1 (3%) пациента - *Clostridium hathewayi*.

7. Проведенный анализ резистентности *C. difficile* к основным препаратам, рекомендованным в качестве этиотропной терапии клостридиального колита показал, что к ванкомицину она составила – 4%, а к метронидазолу – 20% в российском колопроктологическом стационаре.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно внедрить в практику новый алгоритм санэпидмероприятий мероприятий в колопроктологический стационар, так как это эффективно снижает заболеваемость клостридиальным колитом и сокращает сроки госпитализации.
2. Принимая во внимание низкую диагностическую значимость лабораторных тестов для идентификации *C. difficile* необходимо использовать, а комплексный алгоритм диагностики, включающий несколько методов. При этом следует отметить, что бактериологический метод является «золотым» стандартом.
3. Для прогнозирования и снижения частоты развития CDI необходимо учитывать наличие факторов риска у конкретного пациента, повышающих вероятность появления этого осложнения, таких как, назогастральное зондирование, наличие центрального венозного катетера, хирургическое лечение, лапароскопия, повторные оперативные вмешательства, применение карбопенемов, цефалоспоринов, гормональной терапии в анамнезе, применение H<sub>2</sub>-блокаторов, дренирование брюшной полости, наличие антибиотико - ассоциированной диареи и/или язвенного колита в анамнезе.
4. Учитывая высокую распространенность резистентных штаммов *C. difficile* у колопроктологических больных необходимо оптимизировать и исключить необоснованное назначение антибактериальных препаратов, особенно рекомендованных для лечения CDI.
5. В связи с высоким уровнем контаминации медицинского персонала токсигенными *Clostridium spp.* следует уделять особое внимание личной гигиене сотрудников в целях предотвращения возможной передачи возбудителя.
6. Полиэтиологический характер клостридиального колита диктует необходимость учета роли других представителей рода *Clostridium* в развитии, данного заболевания, что может изменить диагностическую и лечебную тактику.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в центральной и зарубежной печати.

1. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у колопроктологических больных (обзор литературы). // Колопроктология. № 1 (59). 2017. С. 59-66.

2. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И. *Clostridium difficile* инфекция: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). // Колопроктология. 2017. № 2(60). С. 80-88.

3. Igor V. Obratsov, Marina A. Sukhina, Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Anton L. Safin. Chemiluminescent analysis of the neutrophil function: from bench to bedside. // Intensive Care Medicine Experimental. 2017. № 5. P4-5.

4. Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И., Сафин А.Л., Фролов С.А. Распространенность токсин-продуцирующих штаммов клостридий среди медицинских работников в колопроктологическом стационаре. // Колопроктология. 2017. №4 (62). С. 17-23.

5. Сухина М.А., Сафин А.Л. Современное состояние лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированных диарей; методы детекции токсигенных штаммов *Clostridium difficile* (обзор литературы). // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. № 10 (62). С. 635-640.

6. М.А. Сухина, И.В. Образцов, Михалевская В.И., С.И. Ачкасов, А.Л. Сафин, Ю.А. Шельгин. Алгоритм лабораторной диагностики *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. №2. С.45-53.

### Тезисы:

1. Marina A. Sukhina, A. Safin, V. Michalevskai *Clostridium difficile* associated infection in Russia: epidemiology, virulence, pathophysiological aspects / 27-th ECCMID 2017

2. Сухина М.А., Сафин А.Л. *Clostridium difficile* ассоциированная инфекция. В журнал «Колопроктология» 2016 №2(56), с.120.

3. Сухина М.А., Сафин А.Л., Михалевская В.И. *Clostridium difficile* ассоциированная инфекция. Диагностика. В журнал «Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(9), с.649.

4. Михалевская В.И., Сухина М.А., Сафин А.Л. *Clostridium difficile* – ассоциированная диарея: распространение у пациентов колопроктологического стационара, эпидемиология и вирулентность. // Проблемы медицинской микологии. 2017. Т.19. №2. С. 108.



5. Sukhina M., Safin A., Obraztsov I., Mikhalevskaya V. *Clostridium difficile* associated infection in Russia: epidemiology, virulence, pathophysiological aspects/ 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. // Clinical Microbiology and Infection. 2017.
6. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И., Образцов И.В. Факторы патогенности *Clostridium difficile* у колопроктологических больных. Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. 2017.
7. Igor V. Obraztsov, Marina A. Sukhina, Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Anton L. Safin. Chemiluminescent analysis of the neutrophil function: from bench to bedside. // Intensive Care Medicine Experimental 2017. 5(Suppl1) 37. P. 4-5.
8. Сухина М.А., Сафин А.Л. Антагонистическая активность лактобацилл и возможности ее использования для подавления роста *Clostridium difficile*. Тезисы к XVIII Международному конгрессу МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016
9. Сухина М. А., Михалевская В.И., Ачкасов С.И., Сафин А.Л. Антагонизм лактобактерий против токсигенной *Clostridium difficile*. Колопроктология. 2017. № 3 (61) (приложение). С. 82.
10. Сухина М.А., Михалевская В.И., Образцов И.В., Ачкасов С.И., Сафин А.Л., Сушков О.И. Патогенность бактерий, ассоциированных с клостридиальным колитом. Колопроктология. 2017. № 3 (61) (приложение). С. 83.
11. Сухина М.А., Михалевская В.И., Сафин А.Л. *Clostridium difficile* – ассоциированный колит: алгоритм лабораторной диагностики. // Лабораторная служба. 2017. № 3 (6). С. 137.
12. Сухина М.А., Михалевская В.И., Сафин А.Л. Определение антагонистической активности аутоштаммов лактобактерий in vitro: новые возможности борьбы с *Clostridium difficile* - ассоциированной инфекцией. // Лабораторная служба. 2017. № 3 (6). С. 137.