

Д.К. Валухова, Е.С. Свирейко
**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ
ДИАРЕИ, ВЫЗВАННОЙ CL.DIFFICILE, У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Д.С. Алексейчик
1-ая кафедра внутренних болезней
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.K. Valuhova, E.S. Svireiko
**FACTORS OF RISK FOR THE DEVELOPMENT OF
ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA CAUSED
BY CL. DIFFICULT IN COVID-19 PATIENTS**

Tutor: PhD D.S. Alekseychik
1st Department of Internal Diseases
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлены современные данные по актуальной клинической проблеме — антибиотикоассоциированной диарее (ААД). В возникновении антибиотик-ассоциированной диареи ключевая роль принадлежит нарушению микробиоценоза и иммунному ответу организма, на которых, в свою очередь, в современных реалиях влияют еще и коронавирусная инфекция. Знание основных факторов риска, комплексный подход к верификации антибиотик-ассоциированной диареи и тактике ведения больных дает возможность значительно уменьшить число и степень тяжести возможных осложнений.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибактериальная терапия, Covid-19.

Resume. The article presents current data on an urgent clinical problem — antibiotic-associated diarrhea (AAD). In the occurrence of antibiotic-associated diarrhea, a key role belongs to disruption of microbiocenosis and the immune response of the body, which in modern realities, was also affected by the coronavirus infection. Knowledge of the main risk factors, an integrated approach to the verification of antibiotic-associated diarrhea and management of patients makes it possible to significantly reduce the number and severity of possible complications.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, antibiotic therapy, Covid-19.

Актуальность. На фоне пандемии коронавирусной инфекции существенно возросло количество пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей, в том числе наиболее тяжелого ее варианта – Cl. Difficile - ассоциированной диареи. Данный факт связан с широким назначением антибактериальной терапии, включающей несколько препаратов, а также возможным негативным влиянием самого коронавируса на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. При коинфекциях, вызванных SARS-CoV-2 и C. difficile, повреждение кишечника является более обширным, а симптомы диареи – более тяжелыми, что требует корректной тактики ведения пациентов при оказании медицинской помощи.

Цель: выявить основные факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной Cl.Difficile, у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Задачи:

1. Определить факторы риска развития АДД, вызванной Cl.Difficile, у пациентов с коронавирусной инфекцией.

2. Определить наличие зависимости между развитием АДД, вызванной *Cl. Difficile*, и предшествующей антибактериальной терапией, проводимой до появления диарейного синдрома.

3. Выявить статистически значимые различия лабораторных и инструментальных показателей основных исследуемых групп.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 71 пациент, госпитализированные в УЗ «10-я городская клиническая больница» в период с 01.01.2021 по 01.07.2021, с COVID-19, имеющие диарейный синдром.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 39 (55%) пациентов с *Cl. difficile* – ассоциированной диареей, подтвержденной лабораторно; 2-я – 32 (45%) пациента с диареей, несвязанной с *Cl. Difficile*.

Лабораторная диагностика включала общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение содержания токсинов А и В *Cl. Difficile*.

Статистический анализ результатов проводился с использованием аналитического пакета «SPSS Statistics». Для оценки статистической значимости между несвязанными группами использовался критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов составил 70 лет в 1-ой группе, 63,4 года во 2-ой, $p < 0,05$. Группы были сопоставимы по полу. По результатам компьютерной томографии (КТ) в 1-ой группе преобладали пациенты с более тяжелым течением, класс тяжести по КТ 3-4 составил 74,35%, тогда как во 2-ой группе 46,8%, $p=0,026$ (табл.1).

Табл. 1. Основные характеристики исследуемых групп

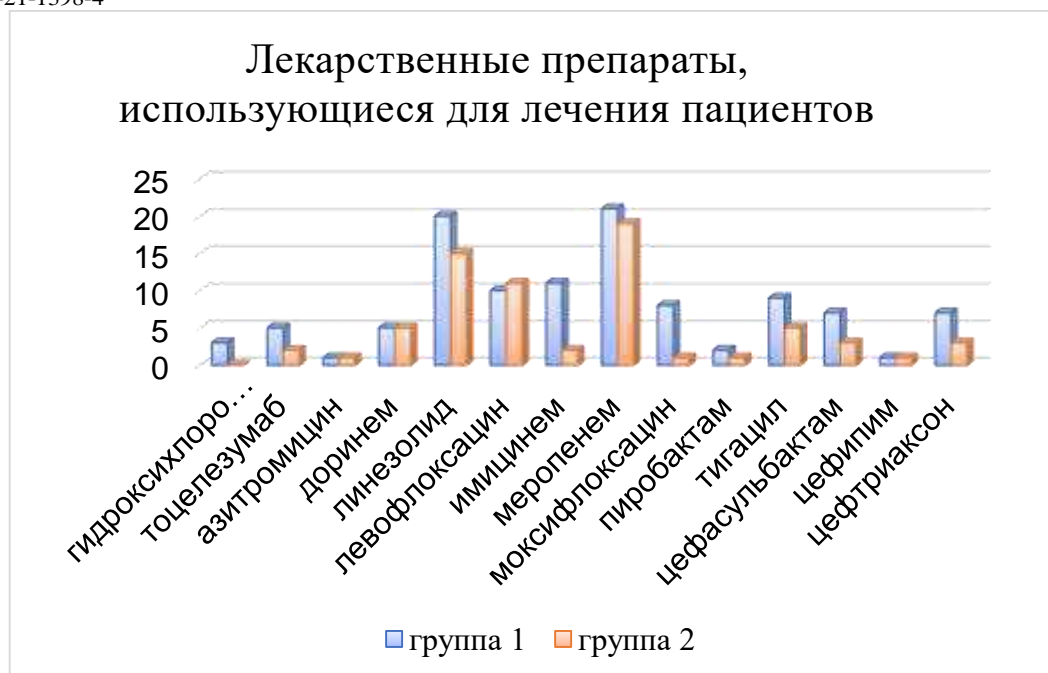
Параметры	<i>Cl. Difficile</i> +	<i>Cl. Difficile</i> -	Достоверность различий, p
Пол Муж: % [n]	35,9% [14,0]	35,7% [12,0]	$p > 0,05$
Возраст(лет): [25%-75%]	70[52,5-87,5]	63,4 [47,65-79,15]	$p < 0,05$
Летальность, (% [n])	51,3% [20]	25% [8]	$p = 0,03$
Койко-дни	36,4	33,6	$p > 0,05$
Класс тяжести КТ - КТ 0, (% [n]) - КТ 1, (% [n]) - КТ 2, (% [n]) - КТ 3, (% [n]) - КТ 4, (% [n])	0 0 25,6% [10] 43,6% [17] 30,8% [12]	0 12,6% [4] 34,4% [11] 40,6% [14] 9,4% [3]	$p = 0,026$

В ходе анализирования результатов лабораторных исследований были выявлены следующие статистически значимые различия между двумя группами: среднее содержание лейкоцитов – $13,2 \cdot 10^9$ /л [9,1;15,8] и $9,46 \cdot 10^9$ /л [6,6;11,7], $p=0,009$; гемоглобина – 112 г/л [93;132] и 122,5 г/л [110;140], $p=0,02$; лимфоцитов – 8% [5;11] и 16,5 [8;21,5], $p=0,001$; общего белка – 55 г/л [47,4;63] и 61,1 г/л [55,4;67,85], $p=0,01$ соответственно (табл.2).

Табл.2. Лабораторно-инструментальные данные выделенных групп

Показатель	Cl. Difficile +	Cl. Difficile -	Достоверность различий, p
Лейкоциты (/10 ⁹) Me[25%-75%]	13,2 [9,1-15,8]	9,46 [6,6-11,7]	<u>p=0,009</u>
Тромбоциты (/10 ⁹) Me[25%-75%]	233 [174,75-291,25]	236,5 [177,4-295,6]	p>0,05
Гемоглобин (г/л) Me[25%-75%]	112,0 93-132]	122,5 [110-140,0]	<u>p =0,02</u>
СОЭ(мм/ч) Me[25%-75%]	36,5 [27,4-45,6]	32,5 [24,4-30,6]	p >0,05
Лимфоциты (%) Me[25%-75%]	8 [5-11]	16,5 [8-21,5]	<u>p=0,001</u>
Общий белок (г/л)	55[47,4-63]	61,1[55,4-67,85]	<u>P=0,01</u>
Д-димеры (нг/мм) Me[25%-75%]	1171 [878-1463,7]	816,9 [612-1021]	p >0,05
СрБ (мг/мл) Me[25%-75%]	95,7 [71,1-119,6]	73,5 [55,1-91,8]	p >0,05
Холестерин(ммоль/л) Me[25%-75%]	4,1 [3,07-5,1]	4,5[3,4-5,6]	P>0,05

Также было выявлено, что стартовая терапия имицинемом (28,2%) и моксифлоксацином (20,5%) в 1-ой группе чаще приводила к развитию антибиотик-ассоциированной диареи, тогда как во второй группе 6,25% и 3,125% соответственно, $p=0,025$ и $p=0,035$ (диагр.1).



Диagr. 1 – Лекарственные препараты в исследуемых группах

При анализе сопутствующих патологий было выявлено, что в 1-ой группе чаще встречаются пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (41% n=16), чем во 2-ой группе (15,6%, n=5), p=0,03 (табл.3).

Табл. 3. Сопутствующая патология

Параметры	Cl. Difficile +	Cl. Difficile -	Достоверность различий, p
Сахарный диабет, (% [n])	41% [16]	15,6 % [5]	P=0,03
АГ:	5,1% [2,0]	6,25% [2,0]	p>0,05
I, (% [n])	71,8% [28,0]	56,25% [18,0]	
II, (% [n])	2,5% [1]	9,4% [3,0]	
ИБС (всего):	92,3% [36]	68,8% [22]	p>0,05
АКС, (% [n])	25,6% [10]	25% [8]	
Стенокардия	0,0% [0]	6,25% [2]	
- ФК 1, (% [n])	10,25% [4]	6,25% [2]	
- ФК 2, (% [n])	10,25% [4]	9,4% [3]	
- ФК 3, (% [n])	7,7% [3]	3,33% [1]	

Выводы:

1. В ходе исследования было выявлено, что факторами риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Cl.Difficile*, у пациентов с коронавирусной инфекцией можно считать пожилой возраст, тяжелое течение коронавирусной инфекции по результатам КТ, предшествующий прием моксифлоксона, имиценема, сахарный диабет.

2. Объективным критерием тяжести состояния, наряду с клиникой, являются наличие лейкоцитоза, анемии, лимфоцитопении и гипопропротеинемии.

Литература

1. Лобзин Ю. В. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* / Ю. В. Лобзин, С. М. Захаренко, Г. А. Иванов - *Клин. микро-биол. и антимикроб. химиотер.* — 2002. - с. 200-232.
2. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кан-дидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // *Антибиотики и химиотерапия.* 2004. Т. 49. - № 1(9) - с. 26-29.
3. Самсонов А.А. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею / А.А.Самсонов, Е. Ю. Плотникова // *Трудный пациент* 2012. - №6. - 06-24 с.
4. Лузина Е. В. Антибиотик-ассоциированная диарея / Е.В. Лузина // *Сибирский медицинский журнал.* — 2009— с.122-124.
5. Шульпекова Ю. О. Антибиотик-ассоциированная диарея / Ю.О. Шульпекова // *РМЖ.* — 2007; 15 (6) - 1-6 с.