

**Бріндак Д.В., Ляшко В.К., Родина Р.А., Хотлубей Д.В., Александрін А.В.**  
*Аналіз впровадження заходів інфекційного контролю в Луганському обласному протитуберкульозному диспансері.*

За результатами здійснення моніторингового візиту експертно-консультаційної робочої групи Держсанепідслужби України стан впровадження Стандарту інфекційного контролю за туберкульозом (ІК ТБ) у Луганському обласному протитуберкульозному диспансері оцінено як умовно задовільний. Негативними моментами визначено поверхневий підхід до заходів, котрі при мінімальних витратах здатні привести в найкоротший термін до максимального зниження ризику інфікування ТБ у зонах, де він найбільш високий, та несвочасне й неповноцінне фінансування заходів з ІК ТБ.

**Ключові слова:** інфекційний контроль, туберкульоз, стандарт, моніторинговий візит, експертно-консультаційна робоча група

## Резюме

**Бриндак Д.В., Ляшко В.К., Родина Р.А., Хотлубей Д.В., Александрин А.В.**  
*Анализ внедрения мероприятий инфекционного контроля в Луганском областном противотуберкулезном диспансере.*

По результатам проведенного мониторингового визита экспертно-консультационной рабочей группы Госсанэпидслужбы Украины состояние внедрения Стандарта инфекционного контроля за туберкулезом (ИК ТБ) в Луганском областном противотуберкулезном диспансере оценено как условно удовлетворительное. Отрицательными моментами определено поверхностный подход к мерам, которые при минимальных затратах способны привести в кратчайшие сроки к максимальному снижению риска инфицирования ТБ в зонах, где он наиболее высок, и несвоевременное и неполноценное финансирование мероприятий по ИК ТБ.

**Ключевые слова:** инфекционный контроль, туберкулез, стандарт, мониторинговый визит, экспертно-консультационная рабочая группа

## Summary

**Brindak D., Liashko V., Rodyna R., Khotlubey D. Aleksandrin A.** *Analysis of the implementation of infection control measures in the Lugansk Regional TB Dispensary.*

According to the results of the monitoring visit expert advisory working group State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine status of implementation of the Standard infection control of tuberculosis (IC TB) in Lugansk Regional TB Dispensary rated as conditionally satisfactory. The bad points defined superficial approach to the measures at minimum cost are able to lead as soon as possible to minimize the risk of infection with TB in areas where it is highest, and untimely and inadequate funding for IC TB.

**Key words:** infection control, tuberculosis, standard, the monitoring visit, expert advisory working group.

*Рецензент: д.мед.н., проф. М.О. Пересадин*

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ДИАРЕИ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**О.В. Дорошенко, И.В. Шоп**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

В большинстве случаев этиология внутрибольничной (или нозокомиальной) диареи (ВБД) неинфекционная. За исключением инфекций *Clostridium difficile* (ИСД), распространенность диарей, вызванных норовирусами, токсигенными штаммами *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, золотистым стафилококком, *Bacteroides fragilis* остается малоизвестной, а возможности их диагностики ограничены. Согласно данным клинических исследований, диарея развивается у 12% - 32% госпитализированных больных, но только  $\leq 20\%$  случаев связаны с ИСД [1]. Другие инфекционные причины встречаются редко, но изменения кишечной микрофлоры, присоединение при длительном пребывании в стационаре нозокомиальной инфекции, по-видимому, играют значительную роль у многих пациентов [2-5]. В данной статье будут рассмотрены инфекционные и неинфекционные причины ВБД, а также предложен алгоритм для диагностики и ведения пациентов с нозокомиальной диареей.

**Внутрибольничная диарея является острым эпизодом диареи, которая отсутствовала при поступлении в стационар и возникает через 3 и более суток после госпитализации [6].** О диарее принято говорить, если хотя бы в течение 1 дня имели место  $\geq 3$  дефекаций с неоформленным стулом или значительное увеличение актов дефекации по сравнению с исходным [6,7]. Такое определение клинически оправдано, поскольку вероятность развития внебольничной вирусной, бактериальной или паразитарной инфекции спустя трое суток пребывания в стационаре достаточно низкая. Следовательно, врачи могут сосредоточиться на причинах развития диареи, которые более распространены у госпитализированных пациентов.

Внутрибольничная диарея является распространенным явлением и регистрируется у 22% - 32% пациентов [6]. В недавнем исследовании у

485 госпитализированных пациентов диарея была выявлена в 12% случаев, в том числе у 27% больных, госпитализированных на 3 неделе и более [1]. В группах высокого риска, таких как пациенты после трансплантации стволовых клеток, диареи обнаруживали в 80% случаев [12].

Традиционно различают диареи осмотические, секреторные и воспалительные. Однако у госпитализированных пациентов такое деление представляется упрощенным из-за того, что у них зачастую одновременно имеются несколько факторов: травмы, воспаление, инфекции, изменения диеты, воздействие лекарств и др. [13]. В последние годы большое внимание уделяется роли кишечной микрофлоры, которая представляет собой сложное сообщество, включающее  $\geq 10^{13}$  микроорганизмов, обитающих в кишечнике, и играющее важную роль в поддержании здоровья человека. [5,13]. В здоровом состоянии микробиота и хозяин взаимодействуют на основе взаимного сотрудничества: хозяин обеспечивает источниками питания и окружающей средой, а микробиота участвует в пищеварении, обмене веществ, иммунном гомеостазе, сопротивлении к инфекции. У госпитализированных больных прием антибиотиков и другие вмешательства, нарушая этот баланс, вызывают диарею [2-4]. Таким образом, антибиотики широкого спектра действия и большие концентрации антимикробных препаратов в просвете кишечника увеличивают риск развития антибиотико-ассоциированной диареи (ААД).

Под ААД подразумевают диарею, развивающуюся на фоне приема антибиотиков и не имеющую других причин. В настоящее время выделяют три основных механизма развития ААД. Во-первых, антибиотики могут оказывать прямое воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данный механизм никак не связан с присущей этому классу препаратов антибактериальной активностью. Например, макролиды являются агонистами мотилиновых рецепторов и способны ускорять моторику желудка, вызывая таким образом диарею. Клавулановая кислота, входящая в состав амоксициллина\клавуланата, также способна стимулировать перистальтику тонкого кишечника. А пенициллины в очень редких случаях могут вызывать сегментарный колит [11]. Во-вторых, антибиотики изменяют микробный пейзаж кишечника. Они разрушают бактерии, которые обычно производят бутират, необходимый для эпителиальных клеток толстого кишечника, что приводит к неперевариванию углеводов, эпителиальной дисфункции, повышенной

осмотической нагрузке в просвете кишечника и, как следствие, к диарее [3,4]. Еще одним потенциальным механизмом для ААД является снижение бактериального метаболизма желчных кислот, потому что желчные кислоты оказывают огромное влияние на секреторную функцию эпителия толстого кишечника [4]. Продолжают изучаться механизмы, посредством которых изменения в микрофлоре приводят к повышенной восприимчивости к инфекциям (например, вызванной *C. difficile*) и вносят вклад в развитие диареи, связанной с энтеральным питанием, химиотерапией, лучевой терапией [13]. ИСД также изменяет кишечную флору [5]. Кроме того, важное значение придается индивидуальным различиям в микробном метагеноме, которые могут играть свою роль в предрасположенности пациентов к диарее, инфекции или тяжелой болезни [13].

ВБД отличается от диареи, возникшей вне стационара, по нескольким направлениям. В отличие от острой диареи, которая часто является инфекционным заболеванием, ВБД не связана с эпидемическими опасными периодами [1, 6, 14]. Кроме того, диагностика инфекции у госпитализированных пациентов осложняется высоким уровнем бессимптомного носительства (например, *C. difficile*) и отсутствием легкодоступных диагностических тестов для выявления других потенциальных инфекционных заболеваний [7, 10 15]. В свою очередь, быстрое обнаружение инфекционных возбудителей, в особенности *C. difficile* и норовирусов, способствует быстрому ограничению передачи инфекции другим госпитализированным пациентам [7,10].

#### **Инфекционные причины ВБД, связанные с приемом антибиотиков *Clostridium defficile***

В настоящее время самым значимым энтеропатогеном, вызывающим ВБД, считается *C. difficile*, на долю которого приходится до 25% всех случаев ААД и практически все случаи псевдомембранозного колита. *C. difficile* является грамположительной спорообразующей анаэробной палочкой, получившей свое видовое название (англ. difficult – трудный) из-за ранее имевших место трудностей в культивировании [13]. В исследованиях 30-х годов прошлого века было продемонстрировано ее наличие в ЖКТ у 50% и более здоровых новорожденных (но не у взрослых). Поэтому она длительное время считалась комменсалом, т.е. естественным обитателем ЖКТ. Однако позже, в 70-х гг. XX века, это мнение было опро-

вергнуто. В настоящее время инфекция, вызванная *C. difficile*, является одной из наиболее частых нозокомиальных (госпитальных) инфекций. Заражение *C. difficile* происходит из экзогенного источника, путь заражения – фекально-оральный [7]. К концу 4-й недели пребывания в стационаре половина больных инфицируется *C. difficile* [16]. Споры этого патогена широко распространены в больничной среде (помещения, оборудование, носительство у персонала и пациентов) и могут сохраняться до 40 дней после выписки больного [16]. Таким образом, для развития диареи, обусловленной *C. difficile*, необходимо сочетание двух условий – изменение состава нормальной микрофлоры кишечника, способствующее колонизации *C. difficile*, и заражение патогеном из экзогенного источника. Хотя существует свыше 400 штаммов *C. difficile*, заболевание вызывают только штаммы, продуцирующие токсины [17], которые после эндоцитоза эпителиальными клетками толстого кишечника повреждают актин цитоскелета, обуславливая гибель клеток. Токсин А нарушает связь клеток слизистой толстого кишечника с базальной мембраной и повреждает ворсинчатый эпителий. Токсин В вызывает апоптоз, причем его цитотоксический эффект выражен более чем в 1000 раз сильнее, чем у токсина А. Оба токсина стимулируют макрофаги и моноциты, что посредством интерлейкина-8 способствует инфильтрации тканей нейтрофилами [17]. Выраженность клинических проявлений зависит от факторов риска со стороны пациента, и прежде всего от его иммунореактивности. Больные с низким уровнем иммуноглобулинов класса G (IgG) к токсину А склонны к более тяжелому течению заболевания, в то время как лица с высоким уровнем этого иммуноглобулина обычно выздоравливают спонтанно [17]. ИСД, как правило, связана с предварительным приемом антибиотиков, но может быть следствием действия других факторов, нарушающих кишечную микрофлору [7,12].

ИСД диагностируется на основании клинических симптомов (таких как, диарея) и наличия лабораторного подтверждения о присутствии токсин-продуцирующего штамма *C. difficile* в кале. В настоящее время для диагностики ИСД используют ИФА, выявляющий токсины А и В (экспресс-тесты), иммунологический анализ (общий антиген), и метод амплификации нуклеиновых кислот, цель которого обнаружение генов, кодирующих *C. difficile* токсинов А и В. Необходимости определять резистентность *C. difficile* к

антибиотикам с клинической целью нет, но данное исследование может выполняться при эпидемиологическом надзоре [15].

Диагностика ИСД представляет некоторую трудность ввиду невозможности многих лабораторий провести адекватное тестирование. Исследование на выявление ИСД в кале должно проводиться всем пациентам с подозрением на ААД. В практической деятельности, диагностические тесты для выявления ИСД должны использоваться у всех больных, которые обращаются к врачу общей практики с диареей и в анамнезе имеют недавнее использование антибиотиков (в течение предшествующих трех месяцев либо если диарея появилась через 3 дня после госпитализации). В группу риска относят пациентов в возрасте старше 65 лет, с хронической сопутствующей патологией, а также пациентов с отрицательными результатами тестов по поводу других видов кишечной инфекции. [26].

Во многих странах уровень осведомленности о данной инфекции докторов и других медицинских работников недостаточный. Низкая настороженность медицинского персонала по отношению к данной инфекции может привести к неполной диагностике или неправильно поставленному диагнозу. Как следствие: 1) лечение откладывается или не назначено, увеличивается риск серьезных заболеваний и осложнений. 2) Меры инфекционного контроля задерживаются, что может привести к вспышке инфекции. 3) Заболеваемость недооценена. 4) Увеличивается число назначений ненужных и дорогостоящих диагностических тестов [27].

Специфическая терапия *C. difficile* – ААД показана больным пожилого и старческого возраста, больным с сопутствующей патологией, больным, которым невозможно отменить антимикробный препарат, при сохранении диареи, несмотря на отмену вызвавшего ее антибиотика; при наличии признаков колита (лихорадка, лейкоцитоз, результаты эндоскопии) [7].

Терапия первой линии включает метронидазол, эффективность которого превышает 90% в дозе 500 мг внутрь 3 – 4 раза в сутки в течение 10 – 14 дней [7]. Также эффективен ванкомицин, который является препаратом выбора у беременных, при неэффективности или непереносимости метронидазола, и применяется в дозе 125 – 500 мг внутрь 4 раза в день 10 – 14 дней [7].

#### ***Klebsiella oxytoca***

Патогенные штаммы *K. oxytoca* вырабатывают токсин, который ингибирует синтез ДНК [9]. Такие штаммы вызывают 50% - 80% случаев



геморрагических колитов после приема антибиотиков, не связанных с *C. difficile*, но, по-видимому, не являются значимой причиной некроянистых ААД [9]. Например, в проспективном исследовании госпитализированных пациентов с ААД цитотоксические штаммы *K. oxytoca* выявлены у 3 из 18 (16,7%) пациентов с кровавым поносом, но ни у одного из 89 больных с некроянистой диареей [6]. В недавнем лабораторном исследовании 429 образцов кала, направленных на предмет выявления *C. difficile*, цитотоксические штаммы *K. oxytoca* были выявлены только в 2,3% случаев. Эти данные подтверждают, что *K. oxytoca* относительно редко обнаруживается в обычных образцах стула [18]. Болеют преимущественно взрослые. Заболевание начинается остро с болей в животе, кровавого поноса и лейкоцитоза после приема пенициллинов или других антибиотиков [9]. Диагноз подтверждается выделением чистой культуры *K. oxytoca* (или преимущественно этого микроорганизма) из стула или смывов из толстой кишки. Некоторые «дикие» штаммы *K. oxytoca* продуцируют токсины, однако доступных в клинике тестов для их идентификации в настоящее время нет [6,18]. Симптоматика исчезает после прекращения приема антибиотиков; необходимости в специфической терапии, направленной на *K. oxytoca*, нет [9].

#### **Clostridium perfringens**

Продуцирующие энтеротоксин *C. perfringens* типа А часто вызывают пищевые токсикоинфекции и редко – ААД [5,8]. Большинство данных о роли *C. perfringens* в развитии ААД получены в перекрестных исследованиях, где продемонстрирована высокая распространенность и большое количество этих бактерий при симптоматической диарее по сравнению с контролем, а также при анализе вспышек ВБД, ассоциированных с *C. perfringens* и никакими другими патогенами [8]. Тем не менее, по данным крупных исследований *C. perfringens* в качестве возможной причины обнаруживают лишь в 1% - 3% диарейных образцов, хотя в некоторых работах их доля достигает 8% [5,7]. Средняя продолжительность заболевания составляет 7 дней, у каждого пятого больного частота стула  $\geq 10$  раз в сутки, для лечения используют метронидазол. Сообщений о псевдомембранах в доступной литературе нет [8]. Менее 5% «диких» штаммов *C. perfringens* продуцируют токсины, что делает культуральное исследование непрактичным [17]. Для диагностики могут использоваться такие методы, как иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) [5,17].

#### **Другие бактерии**

Золотистые стафилококки (в особенности метициллинорезистентные токсин-продуцирующие штаммы) вызывают ААД очень редко (0,2% - 4%) [5]. Сальмонеллы также редко вызывают ААД и псевдомембранозный колит [4]. Роль *Candida* spp. (и в частности, *Candida albicans*) доказана косвенно, на основании ее выявления в кале больных с ААД (свыше  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г кишечного содержимого) и на основании регрессии симптомов ААД после применения нистатина; однако многие исследователи подвергают сомнению надежность этих доказательств [19].

#### **Инфекционные причины ВБД, не связанные с антибиотиками**

Норовирусы – основная причина инфекционного гастроэнтерита и обуславливают до 90% вспышек во внебольничной среде и 5% - 30% госпитализаций по поводу диареи [6, 20]. В больницах норовирусы являются важной причиной вспышек, но частота спорадических инфекций неизвестна [10]. Медиана продолжительности симптоматики составляет 3 дня, однако у больных после трансплантации органов она существенно больше; рвота отсутствует почти в половине случаев [20]. Ротавирусы, астровирусы и аденовирусы могут вызывать ВБД у маленьких детей [21]. В последние годы к возбудителям внебольничной диареи добавились энтеротоксигенные штаммы *Bacteroides fragilis*, но их роль в развитии ВБД не изучена [15].

Инфекционная диарея у пациентов с иммунодефицитом часто протекает более длительно и тяжело, хотя бывает и бессимптомное носительство [5]. У больных после трансплантации органов значительную заболеваемость, помимо *C. difficile*, могут вызывать цитомегаловирусы и желудочно-кишечные вирусы (например, ротавирусы, аденовирусы, норовирусы) [5, 6, 14]. Наконец, паразиты и бактерии, которые обычно вызывают внебольничные диареи (например, *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., *Strongyloides* spp., *Campylobacter* spp.), были выявлены в условиях стационара и у пациентов после трансплантации. Поэтому, вероятно, их следует учитывать при наличии факторов риска [5, 6, 27].

#### **Неинфекционные причины нозокомиальной диареи**

Лекарственно-индуцированные диареи могут быть воспалительного и невоспалительного генеза и являются результатом воздействия на кишечник или на микрофлору [4, 6, 11]. Диарея в качестве побочного эффекта зарегистрирована у более 700 препаратов и раз-

вивається у 15% - 40% больных, находящихся на энтеральном питании [11, 13]. Поэтому лекарственные препараты и энтеральное питание – наиболее частые причины большинства случаев ВБД, особенно в отделениях интенсивной терапии, онкологических и трансплантологии [4, 12, 14]. Антибиотики, по разным оценкам, ответственны за 5% - 25% всех медикаментозных диарей, но и другие лекарственные препараты также могут вызывать нарушения стула (табл. 1) [5, 6, 11]. Чаще всего диареи развиваются на фоне приема противоопухолевых препаратов и иммунодепрессантов, нередки и ятрогенные диареи из-за передозировки слабительных [6, 11]. Некоторые лекарства содержат сорбит или другие углеводы в качестве наполнителей, которые могут привести к осмотической диарее [11, 13]. Роль энтерального питания как причины диареи можно уменьшить путем непрерывной инфузии и корректировки компонентов и клетчатки, но диарея сохраняется у 10% -15% пациентов [13].

Широкий спектр хронических заболеваний, таких как непереносимость лактозы, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, диабетические энтеропатии могут способствовать развитию диареи в больницах. Ишемия кишечника является важной причиной острого кровавого поноса и болей в животе, что чаще наблюдается у пожилых пациентов с сосудистой патологией [23]. У больных в критическом состоянии, гипоальбуминемия связана с диареей, но неясно, является ли она основной причиной или маркером тяжести заболевания и недоедания [1]. Аутоиммунные реакции являются частой причиной послабления стула при пересадке кроветворных стволовых клеток [14].

Распространенность и причины диареи у госпитализированных пациентов значительно различаются. У больных, госпитализированных на непродолжительный период времени с небольшим объемом лечебно-диагностических мероприятий, диарея развивается редко ( $\leq 5\%$ ). При более длительном пребывании в стационаре и интенсивном лечении, госпитализированным в отделения реанимации и интенсивной терапии, по поводу трансплантации органов или химиотерапии опухолей, диарея возникает чаще – от 15% до 80% (табл. 2) [1, 5, 6, 12, 14]. У таких больных бывает сложно определить конкретную причину симптоматики, но некоторые этиологические факторы встречаются чаще, чем другие (табл. 2).

### Лекарственные препараты, чаще всего связанные с развитием ВБД

Препараты, применение которых может осложняться развитием диареи	Частота	Неинфекционная диарея	Инфекционная диарея
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы (акарбоза)	$\geq 20\%$	Да	
Антиаритмические препараты (токсические эффекты дигоксина, хинидина)	$\leq 10\%$	Да	
Антибиотики (особенно $\beta$ -лактамы, клиндамицин, фторхинолоны)	5-25%	Да	Да
Противовоспалительные препараты (соли золота, ауранофин)	$\geq 20\%$	Да	Да
Антиретровирусные препараты (нелфинавир, диданозин)	$\geq 20\%$	Да	
$\beta$ -блокаторы (карведилол)	$\leq 12\%$	Да	
Холинергические препараты (донепезил, пиридостигмин)	10-20%	Да	
Колхицин	80%	Да	
Цитотоксические химиотерапевтические средства	30-80%	Да	Да
Слабительные (осмотические, стимуляторы)	ЗД	Да	Да
Иммунодепрессанты (азатиоприн, такролимус)	30-60%		Да
Метформин	$\geq 20\%$	Да	
Магнийсодержащих средства (антациды, слабительные)	ЗД	Да	
Октреотид	5-13%	Да	
Растворы для перорального возмещения электролитов	$\geq 20\%$	Да	
Плохо всасывающиеся углеводы (лактоза, сорбитол, пробиотики)	ЗД	Да	
Аналоги простагландинов (мизопростол)	$\geq 20\%$	Да	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин)	$\geq 20\%$		Да
Тиклопидин	$> 10\%$	Да	Да
Ингибиторы тирозинкиназы	20-60%	Да	Да

Примечание: ЗД – зависит от дозы.

**Относительная частота ИСД и других причин  
нозокомиальных диарей в группах высокого риска**

	Антибио- тики	Интенсивная терапия	Химио- терапия	Иммунно- супрессия	Пересадка ГСК
Диарея (всего)	5 -25%	≥ 15-40%	20-80%	7-27%	43% -79%
Инфекционные (% от общего числа)	10-30%	10-30%	≤ 20%	17-20%	6% -19%
<i>C. difficile</i>	10-25%	10-25%	10-14%	5-10%	1% -20%
Другие токсигенные бактерии	1-8%	1-8%	Н	Н	Н
Норовирусы и др. вирусы	Н	Н	Н	Н	8%
Оппортунистические инфекции (цитомегаловирус)	НЗ	НЗ	НЗ	≤ 5%	<5%
Неинфекционные (% от общего числа)	70-90%	70-90%	≥ 80%	80-83%	81% -94%

**Примечания:** ГСК - гемопоэтические стволовые клетки, НЗ - не имеет существенного значения, Н - не известно.

Первым делом при оценке пациентов с подозрением на ВБД необходимо убедиться в наличии диареи и проанализировать начало, продолжительность и тяжесть симптомов. Следует выяснить частоту, консистенцию и объем стула, оценить любые признаки или симптомы обезвоживания, инфекции или сепсиса. Наличие тяжелых спастических болей в животе предполагает развитие воспалительного процесса, но не является специфичным для инфекции. Рвота также не является специфическим признаком, но может быть проявлением норовирусной инфекции. Кровянистый стул при ААД (или ИСД) встречается редко, за исключением геморрагического колита, ассоциированного с *K. oxytoca*. В настоящее время при наличии предикторов тяжести течения ИСД нет валидизированных критериев для разграничения ИСД и не-ИСД [6, 7]. Отдельная система классификации используется для диареи, вызванной химиотерапией [22]. ИСД должна быть исключена у всех пациентов с клинически значимой диареей, независимо от приема АМП [7]. Необходимо тщательно собирать анамнез заболевания для исключения всех условий, способствующих возникнове-

нию диареи (например, воспалительные заболевания кишечника), а также оценить возможные ятрогенные причины, например, передозировку слабительных. Если диарея сохраняется длительно, а прием слабительных средств или ИСД исключены, нужно оценить наличие или отсутствие крови в стуле, иммунный статус и тяжесть симптомов. Следует изучить возможность того, что диарея обусловлена приемом медикаментов (табл. 1) [6, 22]. У больных, находящихся на энтеральном питании, для оптимизации терапии следует оценить скорость и место инфузии, состав компонентов растворов [13]. Определение норовирусов с помощью ПЦР может быть оправданным у больных с обычным уровнем иммунитета при наличии рвоты, у пациентов с ослабленным иммунитетом – при персистировании симптомов, а также при предполагаемых вспышках, когда у нескольких пациентов или медработников, находящихся или работающих в одной и той же палате, наблюдаются сходные симптомы [20]. Тесты на фекальный лактоферрин и другие маркеры воспаления могут быть полезными в отдельных случаях, но в настоящее время нет оснований для их использования в рутинной практике. Тестирование на предмет выявления других инфекционных причин редко приводит к положительным результатам, за исключением, возможно, пациентов после трансплантации внутренних органов [23]. У этих больных следует исключить активную цитомегаловирусную инфекцию и другие желудочно-кишечные вирусы, такие как норовирус, аденовирус, ротавирус, однако большинство случаев диареи обусловлены лекарственной терапией или реакциями отторжения трансплантата [6, 14]. У ВИЧ-инфицированных или лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, при наличии факторов риска внебольничных бактериальных или паразитарных инфекций, либо анамнестических указаниях на диарею до госпитализации, допускается культуральное исследование стула или тестирование на предмет выявления паразитов, но эти исследования не следует производить рутинно [6]. У пациентов с кровавой диареей следует исключить ишемию кишечника [23]. Лабораторная диагностика энтеротоксин-продуцирующих штаммов *C. perfringens*, *K. oxytoca* и *S. aureus*, как правило, затруднительна, к тому же большинство штаммов не вырабатывают токсины.

У больных с нормальным уровнем иммунитета с нетяжелой диареей применяют поэтапный подход [6, 13]. Отменяют слабительные



средства; при наличии ИСД назначают соответствующую терапию [7]. Препараты, способные вызывать диарею и без которых можно обойтись, следует отменить, оптимизируют энтеральное питание, при необходимости проводят заместительную терапию (пероральное или внутривенно замещение потерь жидкости и электролитов) [3, 19]. В некоторых случаях при не-ИСД диарее могут быть полезными антидиарейные средства. Больные с иммунодефицитом и лица с тяжелой диареей нуждаются в частом мониторинге и ранней, более агрессивной терапии. Лечение диареи, индуцированной химиотерапией, описано в соответствующих руководствах [22]. Всех пациентов с ИСД или норовирусной инфекцией следует как можно раньше изолировать.

Пробиотики показаны для предотвращения ААД в педиатрической практике и для лечения детских инфекционных гастроэнтеритов, но их безопасность и эффективность у госпитализированных взрослых не доказана [3, 13]. В частности, следует соблюдать осторожность при назначении пробиотиков пациентам с ослабленным иммунитетом или при нарушениях целостности слизистой оболочки кишечника [7, 24]. У этих больных повышен риск транслокации пробиотических организмов из кишечника, а в редких случаях описаны случаи бактериемии, фунгемии, повышения летальности [24]. Эти данные требуют дальнейшего изучения.

ВБД является распространенным и недооцененным осложнением госпитализации, как правило, не связанным с ИСД. Этиология большинства случаев неинфекционная; на удивление, мало известно о других причинах ВБД, особенно у пациентов в отделениях интенсивной терапии, трансплантации и онкологических. Лекарства вызывают большинство случаев диарей вследствие побочных эффектов, токсичности и нарушения микробиоценоза кишечника, которые в будущем можно будет смягчить путем изменений в лечении, с помощью пребиотиков и пробиотиков. Настоятельно необходимы систематические проспективные исследования по эпидемиологии и значению диареи у госпитализированных пациентов из групп высокого риска. В частности, следует изучить заболеваемость норовирусами и другими возможными инфекционными агентами. Открытым остается вопрос об изменениях микробиоценоза кишечника при госпитализации и роли кишечной микрофлоры в патогенезе диареи и возникновении осложнений.

### Литература

1. Prevalence of diarrhea at a university hospital and association with modifiable risk factors / K.W. Garey, G. Graham, L. Gerard [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40. – P. 1030–1034.
2. Young V.B. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota / V.B. Young, T.M. Schmidt // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 1203–1206.
3. Young V.B. The intestinal microbiota in health and disease / V.B. Young // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 63–69.
4. Beaugerie L. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea / L. Beaugerie, J.C. Petit // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 337–352.
5. Asha N.J. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus* / N.J. Asha, D. Tompkins, M.H. Wilcox // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 2785–2791.
6. Polage C.R. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile* / C.R. Polage, J.V. Solnick, S.H. Cohen // *Clinical practice.* – 2012. – Vol. 55. – P. 982–989.
7. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / S.H. Cohen, D.N. Gerding, S. Johnson [et al.] // *Infect Control Hosp. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 431–455.
8. Modi N. Evidence for antibiotic induced *Clostridium perfringens* diarrhea / N. Modi, M.H. Wilcox // *J Clin Pathol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 748–751.
9. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis / C. Hogenauer, C. Langner, E. Beubler E [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2418–2426.
10. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings / B.A. Lopman, M.H. Reacher, I.B. Vipond [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 318–324.
11. Abraham B. Drug-induced diarrhea / B. Abraham, J.H. Sellin // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2007. – Vol. 9. – P. 365–372.
12. *Clostridium difficile* associated disease in human stem cell transplant recipients: coming epidemic or false alarm? / D. Bobak, L.M. Arfons, R.J. Creger [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 42. – P. 705–713.
13. Whelan K. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition / K. Whelan, S.M. Schneider // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 152–159.

14. Work-up for infectious diarrhea after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single specimen testing results in cost savings without compromising diagnostic yield / M. Kamboj, C.N. Mihu, K. Sepkowitz [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 9. – P. 265–269.

15. Sears C.L. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes / C.L. Sears // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2009. – Vol. 22. – P. 349–369.

16. Bartlett J.C. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease / J.C. Bartlett // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145 (10). – P. 758–764.

17. Prevalence of *Clostridium difficile* toxins A and B and *Clostridium perfringens* enterotoxin A in stool samples of patients with antibiotic-associated diarrhea / M.M. Heimesaat, K. Granzow, H. Leidinger [et al.] // *Infection.* – 2005. – Vol. 33. – P.340–344.

18. Role of *Klebsiella oxytoca* in antibiotic-associated diarrhea / I. Zollner-Schwetz, C. Hogenauer, M. Joainig [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol. 47. – P. e74–78.

19. Faecal candida and diarrhea / D. Forbes, L. Ee, P. Camer-Pesci [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2001. – Vol. 84. – P. 328–331.

20. Glass R.I. Norovirus gastroenteritis / R.I. Glass, U.D. Parashar, M.K. Estes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1776–1785.

21. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in pediatric patients: a multi-center prospective cohort study / F. Festin, P. Cocchi, D. Mambretti [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 235.

22. Stein A. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management / A. Stein, W. Voigt, K. Jordan // *Ther Adv Med Oncol.* – 2010. – Vol. 2. – P. 51–63.

23. Feuerstadt P. Colon ischemia: recent insights and advances / P. Feuerstadt, L.J. Brandt // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 383–390.

24. Morrow L.E. Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial / L.E. Morrow, V. Gogineni, M.A. Malesker // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2012. – Vol. 15. – P. 147–150.

25. Wilcox M.H. Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection / M.H. Wilcox // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18 (Suppl. 6). – P. 13–20.

26. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure antibiotics / M.P. Hensgens, A. Goorhuis, O.M. Dekkers [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – P. 742–748.

27. *Clostridium difficile* infection in Europe. - A CDI Europe Report, April 2013. – 44 p.

### Резюме

**Дорошенко О.В., Шоп И.В.** Дифференциальная диагностика внутрибольничной диареи у больных с сопутствующей патологией

Диарея является распространенной патологией у госпитализированных пациентов, но причины внутрибольничной или нозокомиальной диареи отличны от тех, что приводят к развитию диарей вне стационара. В данной публикации изложены современные тенденции в понимании патофизиологических механизмов развития внутрибольничной диареи, рассматриваются основные принципы дифференциальной диагностики при этом синдроме, отличительные особенности диареи инфекционного и неинфекционного генеза.

**Ключевые слова:** нозокомиальная диарея, антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, антибактериальная терапия.

### Резюме

**Дорошенко О.В., Шоп И.В.** Диференційна діагностика внутрішньолікарняної діареї у хворих з супутньою патологією.

Діарея є поширеною патологією у госпіталізованих пацієнтів, але причини внутрішньолікарняної або нозокоміальної діареї відмінні від тих, що призводять до розвитку діарей поза стаціонаром. У даній публікації викладені сучасні тенденції у розумінні патофізіологічних механізмів розвитку внутрішньолікарняної діареї, розглядаються основні принципи диференціальної діагностики при цьому синдромі, відмітні особливості діареї інфекційного та неінфекційного генезу.

**Ключові слова:** нозокоміальна діарея, антибіотикоасоційована діарея, *Clostridium difficile*, антибактеріальна терапія.

### Summary

**Doroshenko O.V., Shop I.V.** Differential diagnosis of nosocomial diarrhea in patients with concomitant diseases

Diarrhea is a common pathology in hospitalized patients, but the causes of nosocomial or hospital-acquired diarrhea are distinct from those that lead to the development of diarrhea outside the hospital. This publication describes the modern trends in the understanding of the pathophysiological mechanisms of nosocomial diarrhea, describes basic principles of differential diagnosis in this syndrome and the distinctive features of infectious and non-infectious diarrhea genesis.

**Key words:** nosocomial diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, antimicrobial therapy.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. В.О. Терьошин