

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-33-39

## Этиологическая структура антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов с заболеваниями толстой кишки

Ачкасов С. И., Сухина М. А., Сушков О. И., Фролов С. А., Кашников В. Н., Сафин А. Л., Веселов А. В., Шелыгин Ю. А.  
ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, 123423, Москва, Россия, ул. Саляма Адила, 2, Россия

## Etiological structure of antibiotic-associated diarrhea in patients with large intestine diseases

S. I. Achkasov, M. A. Sukhina, O. I. Sushkov, S. A. Frolov, V. N. Kashnikov, A. L. Safin, A. V. Veselov, Yu. A. Shelygin  
State Scientific Center of Coloproctology, 123423, Moscow, Russia, st. Salam Adil, 2

**Для цитирования:** Ачкасов С. И., Сухина М. А., Сушков О. И., Фролов С. А., Кашников В. Н., Сафин А. Л., Веселов А. В., Шелыгин Ю. А. Этиологическая структура антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов с заболеваниями толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;160(12): 33–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-33-39

**For citation:** Achkasov S. I., Sukhina M. A., Sushkov O. I., Frolov S. A., Kashnikov V. N., Safin A. L., Veselov A. V., Shelygin Yu. A. Etiological structure of antibiotic-associated diarrhea in patients with large intestine diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;160(12): 33–39. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-33-39

**Ачкасов Сергей Иванович**, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки

**Сухина Марина Алексеевна**, кандидат биологических наук, руководитель отдела микробиологических и иммунологических исследований

**Фролов Сергей Алексеевич**, заместитель директора по научной работе

**Кашников Владимир Николаевич**, заместитель директора по лечебной работе

**Сушков Олег Иванович**, старший научный сотрудник отдела онкологии и хирургии ободочной кишки

**Сафин Антон Люнерович**, научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследований

**Веселов Алексей Викторович**, руководитель отдела по организационной работе и развитию колопроктологической службы

**Шелыгин Юрий Анатольевич**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор

Sergey I. Achkasov, MD, professor, head of department oncology and colon surgery, *Scopus Author ID 6603349645*,  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Marina A. Sukhina, PhD, head of department of microbiological and immunological researches, *Scopus Author ID 57192270856*,  
36622384800, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>

Oleg I. Sushkov, PhD, senior researcher of department oncology and colon surgery, *Scopus Author ID 7006068988*

Sergey A. Frolov, MD, deputy director for Science, *Scopus Author ID 710906664*

Vladimir N. Kashnikov, MD, deputy director for clinical work, *Scopus Author ID 6506942235*

Anton L. Safin, researcher of department of microbiological and immunological researches

Alexey V. Veselov, Ph.D. head of organizational work and development coloproctological service

Yury A. Shelygin, MD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director,  
*Scopus Author ID 6602949973*, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

✉ **Corresponding author:**

**Сухина Марина Алексеевна**  
Marina A. Sukhina  
[marinamari272015@gmail.com](mailto:marinamari272015@gmail.com)

### Резюме

**Цель.** Определить этиологическую структуру антибиотикоассоциированной диареи в России.

**Материалы и методы.** В исследование включено 746 пациентов, которые находились на стационарном лечении; 502 пациента, обследованы на этапе поступления и выписки из стационара, и 305 пациентов с клинической картиной *Clostridioides difficile* — ассоциированной инфекцией (CDI), среди них 163 (46,6%) мужчины и 142 (53,4%) женщины. Возраст пациентов составлял 48–67 лет. В ходе работы у всех пациентов были исследованы просветные фекалии при поступлении в стационар, при выписке из стационара и в случае возникновения клинической картины CDI.

**Результаты.** Анализ этиологического фактора клостридиальной инфекции показал, что в 253 (83,2%) случаях возбудителем антибиотико-ассоциированной диареи была *C. difficile*. Другие виды клостридий были обнаружены почти у всех заболевших CDI (97,7%). При этом доминирующими видом клостридий так же, как и у пациентов при поступлении в клинику оставалась *C. perfringens*. Средняя обсеменённость *C. difficile* оказалась выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значением показателя у больных при поступлении и составляла  $10^7$  КОЕ/г.; титр обсеменённости другими видами клостридий оставался на уровне  $10^5$  КОЕ/г. —  $10^7$  КОЕ/г., медиана  $10^6$  КОЕ/г. Анализ клинической картины клостридиального колита выявил ее схожесть вне зависимости от определяемого этиологически значимого микроорганизма. У 52 (16,8%) из 305 пациентов клиническая картина была обусловлена другими представителями

рода *Clostridium* (*Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. tertium*, *C. novyi*). Также, как и при CDI в 100% случаев имел место диарейный синдром, в 82% — гипертермия, в 42% — метеоризм, в 13% — рвота, в 11% — боль в животе. Степень выраженности диареи, обусловленной *Clostridium spp.*, варьировалась в широких пределах. Так у 26 (50%) из 52 больных с сохраненной анальной дефекацией медиана частоты стула была 10 (5; 14) раз/сутки, что сопоставимо с данными, полученными при колите, вызванном *C. difficile*.

**Заключение.** Анализ этиологического фактора в развитии CDI показал, что помимо известного этиологического фактора антибиотико-ассоциированной диареи — токсигенной *C. difficile* с ведущим фактором вирулентности продукцией токсина В, в 52 (16,9%) случаях этиологическим фактором развития диареи были другие представители этого рода (*Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. tertium*, *C. novyi*). Развитие антибиотикоассоциированной диареи, обусловленной представителями других видов клостридий, необходимо учитывать при назначении терапии клостридиального колита.

**Ключевые слова:** Антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridioides difficile*, клостридиальный колит, *Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. tertium*, *C. novyi*, *Clostridioides difficile* — ассоциированная инфекция.

## Summary

**Aim.** Determine the etiological structure of antibiotic-associated diarrhea in Russia.

**Materials and methods.** The study included 746 patients in inpatient treatment. 502 patients were examined at the stage of admission and discharge from the hospital, and 305 patients with the clinical picture of *Clostridioides difficile*-associated infection (CDI), among them 163 (46.6%) men and 142 (53.4%) women. The age of the patients was 48–67 years. All patients were examined luminal feces upon admission to the hospital, upon discharge from the hospital and in the case of a clinical picture of CDI.

**Results.** Analysis of the etiological factor of clostridial infection showed that in 253 (83.2%) cases, the causative agent of antibiotic-associated diarrhea was *C. difficile*. Other types of clostridia were found in almost all CDI cases (97.7%). At the same time, *C. perfringens* remained the dominant type of clostridia in the same way as in patients upon admission to the clinic. The average dissemination of *C. difficile* was higher ( $p < 0.05$ ) compared with the value of the indicator in patients on admission and was  $10 \times 7$  CFU / g; the titer of dissemination with other types of clostridia remained at the level of  $10 \times 5$  CFU / g. —  $10 \times 7$  CFU / g., Median  $10 \times 6$  CFU / g. Analysis of the clinical picture of clostridial colitis revealed its similarity, regardless of the etiologically significant microorganism being detected. In 52 (16.8%) of 305 patients, the clinical picture was due to other members of the genus *Clostridium* (*Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. tertium*, *C. novyi*). Also, as with CDI, diarrhea syndrome occurred in 100% of cases, hyperthermia occurred in 82%, flatulence in 42%, vomiting in 13%, and abdominal pain in 11%. The severity of *Clostridium spp.* Diarrhea varied widely. So, in 26 (50%) of 52 patients with preserved anal defecation, the median stool frequency was 10 (5; 14) times / day, which is comparable with the data obtained in colitis caused by *C. difficile*.

**Conclusions.** An analysis of the etiological factor in the development of CDI showed that, in addition to the known etiological factor of antibiotic-associated diarrhea — toxigenic *C. difficile* with the leading virulence factor production of toxin B, in 52 (16.9%) cases, other representatives of this genus were an etiological factor of diarrhea (*Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. tertium*, *C. novyi*). The development of antibiotic-associated diarrhea, caused by representatives of other types of clostridia, must be considered when prescribing therapy for clostridial colitis.

**Key words:** Antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile*, Clostridial colitis, *Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. tertium*, *C. novyi*, *Clostridioides difficile* is an associated infection

## Введение

Иррациональное и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов провоцирует возникновение антибиотикассоциированных диарей. Основным этиологическим агентом развития нозокомиальной диареи традиционно считается *Clostridium (Clostridioides) difficile* [1–4]. Основным путем передачи возбудителя CDI является фекально-оральный путь, что определяет характер противоэпидемических мероприятий для предотвращения распространения инфекции [5]. *C. difficile* является наиболее частым возбудителем внутрибольничной диареи и этиологическим фактором

развития псевдомембранозного колита. Впервые культура *C. difficile* была выделена в 1935 году Hall I. C. и O'Toole E. из фекалий здоровых новорожденных. Лишь в 1970 году Bartlett J. связал наличие этого возбудителя с возникновением колита, развившегося после применения клиндамицина. Изначально микроорганизм получил название *Bacillus difficilis* из-за морфологии бактерии и трудности при культивировании [6]. *C. difficile* – грампозитивная спорообразующая палочка. По типу дыхания она относится к облигатным анаэробным бактериям. Патогенность которой связывают

с продукцией токсинов А, В и бинарного токсина [7]. Заселение кишечника токсигенными штаммами *C. difficile*, их пролиферация приводит к развитию Clostridium (*Clostridioides*) *difficile* – ассоциированной инфекции (CDI). Морфологические изменения в стенке кишки, обусловленные бактерией, характеризуются поверхностным некрозом слизистой оболочки толстой кишки с образованием «псевдомембран» – эксудативных бляшек. При отсутствии эффективной специфической антибактериальной терапии, направленной против *C. difficile*, инфекция способна прогрессировать и вызывать обширные воспалительные изменения в стенке кишки [8]. Клостридиальный колит развивается при попадании токсигенных штаммов *C. difficile* в организм из окружающей среды, но не всегда это приводит к развитию заболевания. Причиной являются не только защитные свойства нормальной микрофлоры толстой кишки, но и реализация антитело-опосредованного ответа. При нарушении баланса микроорганизмов и повреждении слизистой оболочки толстой кишки *C. difficile* колонизируют кишечник, образуют вегетативные формы, секретирующие токсины. Их синтез кодируется соответствующими генами, что лежит в основе молекулярно-биологических методов выявления *C. difficile* [9]. Токсин А действует на кишечный эпителий, вызывая выраженную секрецию жидкости, воспаление и некроз слизистой оболочки. Механизм действия токсина В обусловлен мощным цитотоксическим действием, вызывающим гибель клеток кишечного эпителия [10]. 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 [11]. 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 [12]. Возникновение клостридиального колита увеличивает стоимость лечения и продолжительность пребывания пациента в стационаре в среднем на 21 день ( $p < 0,001$ ) [13]. Клиническая манифестация заболевания может варьироваться в широких пределах от легкой диареи до тяжелого жизнеугрожающего колита с формированием токсического мегаколона, перфорации кишечника, сепсиса [14, 15]. Обращает на себя внимание факт широкого распространения носительства токсигенной *C. difficile* среди населения. По данным Ассоциации

американских гастроэнтерологов, опубликованным в 2013 году носителями главного возбудителя антибиотикоассоциированной диареи являются 15% здоровых взрослых, 57% пожилых людей в домах престарелых и 84% новорожденных [16]. Данные, полученные в когортном исследовании Vliet T. в университетских больницах Дании при скрининговом исследовании 4508 пациентов демонстрируют клиническую важность носительства *C. difficile*, увеличивающий риск возникновения клостридиальной инфекции в 1,8 раз (ОШ=1,79; ДИ95%: 1,16–2,76;  $p=0,026$ ) [17]. Особенности пациентов колопроктологического стационара создают предпосылки возникновения клостридиального колита. Кроме того, у пациентов в послеоперационном периоде часто развивается парез желудочно-кишечного тракта, что требует установки назогастрального или назоинтестинального зонда для энтерального питания, что так же 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. Агрессивность клостридиального колита определяет высокую смертность от инфекции. Так в 2013 году в Великобритании (население 64,1 млн человек) умерло 3000, а в США (население 316,5 млн человек) – 20000 заболевших [18]. Еще одна характерная черта CDI это частое возникновение рецидивов. По результатам исследования, опубликованного Aguado J. M. в 2015 году, у 25% пациентов, перенесших CDI в течение 30 дней после окончания лечения, отмечался рецидив заболевания. У больных, которые имели один эпизод возврата заболевания, риск последующего достигал 60% [19]. В исследовании Shah D. N., проведенном в период с 2007 по 2013 год в университете Хьюстона (США), куда входило 540 больных первичной и рецидивирующей CDI, было показано, что средняя стоимость лечения пациентов с первичной CDI составила 13168 долларов, а с рецидивирующей формой – более, чем в два раза выше – 28218 долларов ( $p < 0,0001$ ) [20].

**Цель исследования:** определить этиологическую структуру антибиотикоассоциированной диареи у пациентов с заболеваниями кишечника.

## Материалы и методы

В настоящее одноцентровое проспективное исследование включено 746 пациентов, которые находились на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России. 502 пациента, обследованы на этапе поступления и выписки из стационара, и 305 пациентов с клинической картиной Clostridioides *difficile* – ассоциированной инфекцией (CDI), среди них 163 (46,6%) мужчины и 142 (53,4%) женщины. Возраст пациентов составлял 48–67 лет. В ходе работы у всех пациентов были исследованы

просветные фекалии при поступлении в стационар, при выписке из стационара и в случае возникновения клинической картины CDI.

Исследование осуществлялось общепринятыми микробиологическими методами. Алгоритм исследования соответствовал варианту 1, описанному в клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи [21]. Все этапы микробиологических исследований проводились в условиях строгой

бескислородной атмосферы с использованием анаэробной рабочей станции Bactron (Sheldon Manufacturing Inc., США). Для выделения штаммов *C. difficile* использовались следующие питательные среды: Columbia agar, Brusella agar, Chadlera agar, Сердечно-мозговой бульон, тиогликолевый бульон, с добавлением 7% дифибринированной крови барана. Идентификацию микроорганизмов проводили на времяпролетном масс-спектрометре

с матричной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF) (Bruker, США).

Оценка чувствительности (резистентности) к антибиотикам выполнялись с использованием тест-систем "ATB ANA" (Biomerieux, Франция). Обработка результатов выполнялась с применением компьютерных программ SPSS Statistics 22, Microsoft Excel 2010. Различия принимались как статистически достоверными при значении  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В научной литературе, посвященной клостридиальному колиту, чаще всего в роли этиологического агента описывается бактерия *Clostridium (Clostridioides) difficile*. В нашей работе при анализе результатов мы ориентировались на эти данные [16].

У 50,2% пациентов, поступивших в колопроктологический стационар, была изолирована токсигенная *C. difficile*. Эти пациенты не имели клинической картины антибиотикоассоциированной диареи и являлись носителями данного микроорганизма, при этом составляли группу риска по развитию CDI. От пациентов с заболеваниями кишечника, при госпитализации в 96,2% случаев изолировались спорообразующие облигатно анаэробные бактерии рода *Clostridium*. Основная масса которых была представлена *C. perfringens* (58,1%), *C. bifermentans* (12,7%), *C. hathewayi* (7,2%), *C. novyi* (6,8%), *C. tertium* (5,9%), *C. paraputrificum* (4,2%), *C. clostridioformis* (2,1%), *C. sordellii* (1,3%), *C. innocuum* (0,8%), *C. chauvoei* (0,4%), *C. limosum* (0,4%). Уровень титра *C. difficile* у пациентов при госпитализации характеризуется высокой дисперсией и находится в диапазоне  $0-10^6$  КОЕ/г. (медиана –  $10^3$  КОЕ/г.). Титр обсемененности просветных фекалий представителями других видов клостридий лежит в пределах  $10^4$  КОЕ/г. –  $10^7$  КОЕ/г., медиана –  $10^5$  КОЕ/г. (рисунок 1).

Перед выпиской пациентов из стационара уровень обнаружения токсигенной *C. difficile* снижался до 65,8%, в то время как высеваемость других видов клостридий сохранялась на неизменном уровне (98,8%). Спектр изолируемых видов клостридий претерпевал изменения, но три ведущих места принадлежало *C. perfringens*, *C. paraputrificum* и *C. tertium* (таблица 1). Средняя обсемененность *C. difficile* оказалась выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению

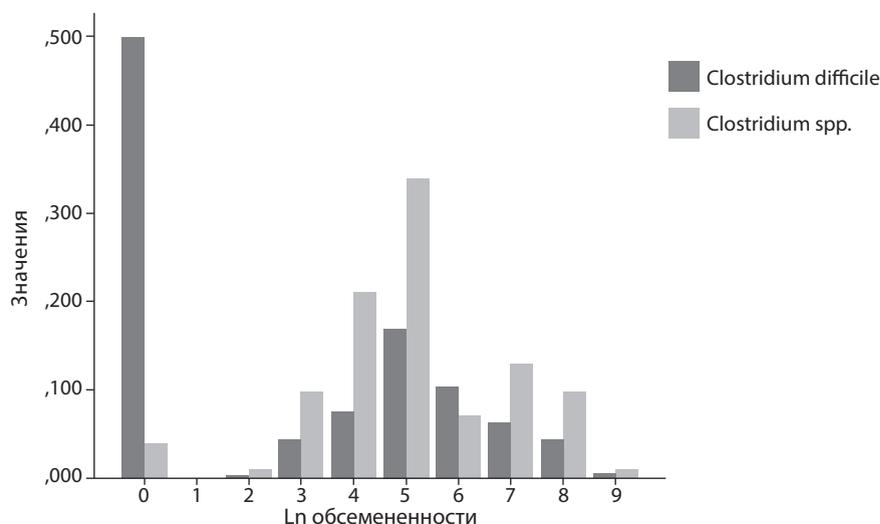
со значением показателя у больных при поступлении и составляла  $10^7$  КОЕ/г.; обсемененность другими видами рода спорообразующих облигатно анаэробных бактерий осталась такой же как и при поступлении в стационар и составляла  $10^5$  КОЕ/г.

В период госпитализации у 305 (60,8%) пациентов развилась клиника CDI. При бактериологическом исследовании стула у 253 (83,2%) пациентов была детектирована *C. difficile*, как этиологический фактор нозокомиальной диареи, при этом другие виды клостридий были обнаружены почти у всех заболевших CDI (97,7%). При этом доминирующими видами клостридий так же, как и у пациентов при поступлении в клинику были *C. perfringens*, в то время как остальной спектр видового состава был изменен и представлен в порядке уменьшения встречаемости следующими видами: *C. paraputrificum* (7,0%), *C. tertium* (6,4%), *C. novyi* (4,7%), *C. bifermentans* (4,1%), *C. butyricum* (3,5%), *C. ramosum* (3,5%), *C. hathewayi* (2,9%), *C. disporicum* (1,2%), *C. innocuum* (1,2%), *C. baratii* (0,6%), *C. diolis* (0,6%), *C. sordellii* (0,6%). Средняя обсемененность *C. difficile* оказалась выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значением показателя у больных при поступлении и составляла  $10^7$  КОЕ/г.; титр обсемененности другими видами клостридий оставался на уровне  $10^5$  КОЕ/г. –  $10^7$  КОЕ/г., медиана  $10^6$  КОЕ/г.

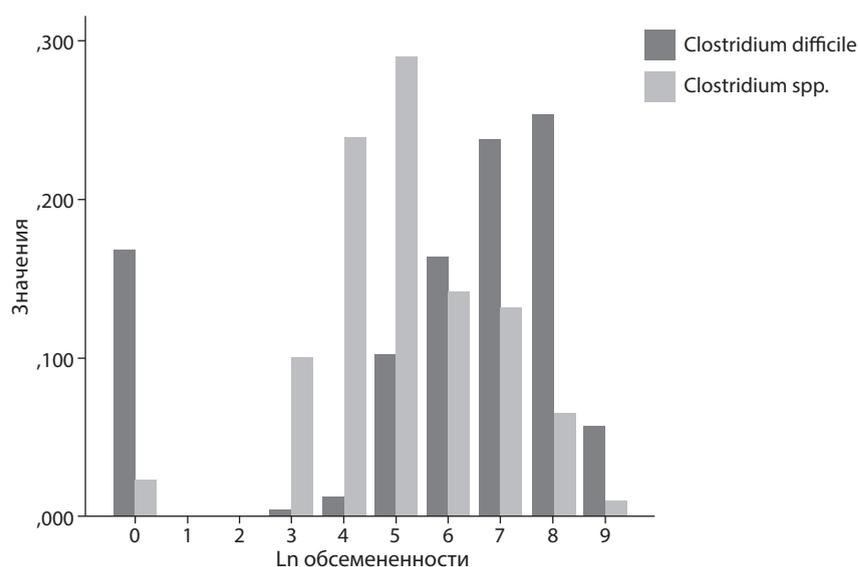
Анализ клинической картины клостридиального колита выявил ее схожесть вне зависимости от определяемого этиологически значимого микроорганизма. У 52 (16,8%) из 305 пациентов клиническая картина была обусловлена другими представителями рода *Clostridium (Clostridium perfringens, C. paraputrificum, C. tertium, C. novyi)*. Также, как и при CDI в 100% случаев имел место диарейный синдром, в 82% – гипертермия, в 42% – метеоризм,

Таблица 1.  
Видовой спектр микроорганизмов рода *Clostridium* у пациентов перед выпиской

Наименование микроорганизма	Процент высеваемости из просветных фекалий
<i>C. perfringens</i>	58,1%
<i>C. bifermentans</i>	12,7%
<i>C. hathewayi</i>	7,2%
<i>C. novyi</i>	6,8%
<i>C. tertium</i>	5,9%
<i>C. paraputrificum</i>	4,2%
<i>C. clostridioformis</i>	2,1%
<i>C. sordellii</i>	1,3%
<i>C. innocuum</i>	0,8%
<i>C. chauvoei</i>	0,4%
<i>C. limosum</i>	0,4%



**Рисунок 1.** Распределение обсеменённости просветных фекалий *C. difficile* и другими видами клостридий у пациентов при госпитализации в колопроктологический стационар.



**Рисунок 2.** Титр обсемененности просветных фекалий *C. difficile* и другими видами клостридий у пациентов с клинической картиной CDI.

в 13% – рвота, в 11% – боль в животе. Степень выраженности диареи, обусловленной *Clostridium spp.*, варьировалась в широких пределах. Так у 26 (50%) из 52 больных с сохраненной анальной дефекацией медиана частоты стула была 10 (5; 14) раз/сутки, что сопоставимо с данными, полученными при колите, вызванном *C. difficile*.

Спектр токсинов, продуцирующих *C. difficile* у заболевших пациентов распределялся следующим образом: токсины А определялись у 16,7%

(42), токсин В у 66,6% (169) и оба токсина присутствовали у 16,7% (42) пациентов. При поступлении в стационар носительство токсигенных культур *C. difficile* в обследуемой популяции находилось в следующих пропорциях: токсин А 1% (2), токсин В 76% (192) и оба токсина А и В 23% (59). Токсигенные штаммы *C. difficile* были резистентны к цефалоспоринолу (100%), клиндамицину (83,3%), хлорамфениколу (66,7%), метронидазолу (19,7%), и 7% штаммов – к ванкомицину.

## Заключение

Таким образом, полученные нами данные о частоте носительства токсигенных клостридий у пациентов колопроктологического стационара лишней раз подчеркивает сложность проблемы клостридиального колита. В настоящее время проблема клостридиального колита стоит особенно остро, так как наблюдается отрицательная динамика, связанная с ростом случаев данного заболевания и увеличением числа антибиотико-резистентных штаммов. В последнее время все чаще становится актуальным

вопрос об оперативном лечении пациентов старшей возрастной группы, особенно лиц, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство и/или истощенных онкологическим процессом. Особую категорию занимают лица с хронической болезнью почек, особенно на фоне хронической почечной недостаточности, либо пациенты с тяжелыми эндокринными заболеваниями, такими как сахарный диабет. Отдельная группа пациентов, имеющих воспалительные заболевания кишечника, сам факт

наличия данного заболевания, несомненно, повышает частоту возникновения клостридиального колита, при этом само лечение (иммуносупрессивная, антибактериальная, гормональная, биологическая терапия), направленное на купирование воспалительного процесса, способно отрицательно влиять на частоту развития CDI.

В Российской Федерации отсутствуют какие-либо статистические данные о распространенности *C. difficile* как в целом в популяции, так и в отдельных декретированных группах (например, медицинские работники). Анализ этиологического фактора в развитии CDI показал, что в отличие от большинства больных, у которых клиническая картина клостридиального колита была обусловлена присутствием токсигенной *C. difficile*, в 52 (16,9%) случаях этиологическим фактором развития диареи были другие представители этого рода (*Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. tertium*, *C. novyi*). Все чаще в процессе лечения нам приходится применять антибактериальные препараты, это обстоятельство негативно влияет

на формирование резистентности у штаммов *C. difficile* и, как следствие, их безудержный рост на фоне данной терапии с возникновением клостридиального колита. Развитие антибиотико-ассоциированной диареи, обусловленной представителями других видов клостридий, необходимо учитывать при назначении терапии клостридиального колита. Распространенность токсипroduцирующих *C. difficile* повышает риск развития диарей, ассоциированных с приемом антибиотиков. Токсин В является ведущим фактором вирулентности *C. difficile* в изученной популяции. Высокий уровень антибиотикорезистентности определяет важность изучения чувствительности возбудителя к антибиотикам для подбора адекватной терапии *C. difficile* – ассоциированной инфекции. Учитывая актуальность данной темы в ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России было проведено данное исследование. Но, по нашему мнению, необходимо проведение многоцентровых исследований, для понимания этиологической структуры клостридиального колита в России.

## Литература | References

- Захаренко А. А., Суворов А. Н., Шлык И. В. и др. Нарушение микробиоциноза кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции (обзор литературы) // Колопроктология. 2016. № 56 (2). С. 48–56.  
Zakharenko A. A., Suvorov A. N., Shlyk I. V., et al. Disorders of a microbiocenosis of intestines at patients with a colorectal cancer and ways of their correction (review). Koloproktologia. 2016; 2(56):48–56.
- Секачева М. И. Антибиотико-ассоциированная диарея // Гастроэнтерология. 2007. № 2. С. 39–42.  
Sekacheva M. I. Antibiotic-associated diarrhea. Consilium Medicum. Gastroenterology. 2007; 02: 39–42.
- Шульпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея // «Русский Медицинский Журнал» 2007, Том 15, № 6, С. 1–6.  
Shulpenkova Yu. O. Russkij medicinskij zhurnal. 2007, vol.15, no.6, pp.1–6 (in Russian).
- Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 2(10). С. 46–53.  
Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A. Antibiotic-associated diarrhea: actuality of the problem, prevention and therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2013;(2):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-2-46-53>
- Муляр Н. Ф., Верещагина С. А., Фадеева Т. В. и др. Clostridium difficile -ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 5(87). С. 72–75.  
Mulyar N. F., Vereschagina S. A., Fadeeva T. V., et al. Clostridium difficile associated diarrhea in multidisciplinary hospital. Acta biomedica scientifica. 2012, no. 5–1 (87), pp. 72–75.
- В. А. Малов. Инфекция Clostridium difficile: современное состояние проблемы // Фарматека. 2010. № 4. С. 27–31.  
Malov V. A. Clostridium difficile infection: current state of the problem. Pharmateca. 2010, no.4, pp.27–31.
- Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. 2007. № 3. С. 65–70.  
Korneeva O. N. Rossijskij zhurnal gepatologii, gastroenterologii i koloproktologii. 2007; 3: 65–70 (in Russian).
- Eichel-Streiber C. von, Warfolomeow I., Knautz D. et al. Morphological changes in adherent cells induced by Clostridium difficile toxins. // Biochemical Society transactions. 1991. № 4 (19). P. 1154–1160.
- Buonomo E. L., Petri W. A. The microbiota and immune response during Clostridium difficile infection // Anaerobe. 2016. (41). P. 79–84.
- Kim J., Pai H., Seo M. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Clostridium difficile Infection in a Korean tertiary hospital // Journal of Korean Medical Science. 2011. № 10 (26). P. 1258–1264.
- Lyytikäinen O., Turunen H., Sund R. et al. Hospitalizations and deaths associated with Clostridium difficile infection, Finland, 1996–2004. // Emerging infectious diseases. 2009. № 5 (15). P. 761–765.
- Kanerva M., Mentula S., Virolainen-Julkunen A. et al. Reduction in Clostridium difficile infections in Finland, 2008–2010. // The Journal of hospital infection. 2013. № 2 (83). P. 127–131.
- Chen Y., Glass K., Liu B. et al. Burden of Clostridium difficile infection: associated hospitalization in a cohort of middle-aged and older adults // American Journal of Infection Control. 2017. № 5 (45). P. 508–511.
- Пилиев Д. В., Ачкасов С. И., Корнева Т. К. и др. Антибиотико-ассоциированная диарея: современное состояние проблемы // Российский Журнал Гастроэнтерологии и Гепатологии Колопроктологии. 2014. № 5. С. 54–61.  
Piliyev D. V., Achkasov S. I., Korneva T. K., Sushkov O. I. Antibiotic-associated diarrhea: state-of-the-art. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014, no.5, pp. 54–61.
- Dubberke E. R., Butler A. M., Reske K. A. et al. Attributable outcomes of endemic Clostridium difficile-associated

- disease in nonsurgical patients. // *Emerging infectious diseases*. 2008. № 7 (14). P. 1031–1038.
16. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections // *The American Journal of Gastroenterology*. 2013. № 4 (108). P. 478–498.
  17. Blixt T., Gradel K.O., Homann C. et al. Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: a cohort study of 4508 patients // *Gastroenterology*. 2017. № 5 (152), P. 1031–1041.
  18. Planche T.D., Davies K.A., Coen P.G. et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection // *The Lancet Infectious Diseases*. 2013. № 11 (13). P. 936–945.
  19. Aguado J.M., Anttila V.J., Galperine T. et al. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line // *Journal of Hospital Infection*. 2015. № 2 (90). P. 117–125.
  20. Shah D.N., Aitken S.L., Barragan L.F. et al. Economic burden of primary compared with recurrent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a prospective cohort study // *Journal of Hospital Infection*. 2016. № 3 (93). P. 286–289.
  21. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С., Зверев В.В., Ачкасов С.И., Ковалишина О.В., Селькова Е.П., Сафин А.Л., Гренкова Т.А., Халиф И.Л., Фролов С.А., Кашников В.Н., Сушков О.И. Клинические рекомендации национальной Ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI) // *Колопроктология*. 2018. № 3 (65). С. 7–23.
- Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A. et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare-related infections control and the russian association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *clostridium difficile*-associated diarrhea (cdi). *Koloproktologia*. 2018. № 3 (65). С. 7–23.