

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-40-46

## Распространённость антибиотикорезистентных штаммов *Clostridioides difficile* у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей

Сухина М. А.<sup>1</sup>, Шельгин Ю. А.<sup>1,2</sup>, Фролов С. А.<sup>1</sup>, Сафин А. Л.<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, 123423, Москва, Россия, ул. Саяма Адиля, 2<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 3/1, стр. 1

### The spread of antibiotic-resistant strains of *Clostridioides difficile* in patients with antibiotic-associated diarrhea

M. A. Sukhina<sup>1</sup>, Yu. A. Shelygin<sup>1,2</sup>, S. A. Frolov<sup>1</sup>, A. L. Safin<sup>1</sup><sup>1</sup> State Scientific Center of Coloproctology, 123423 Moscow, Russia, st. Salam Adil 2<sup>2</sup> Federal state budgetary educational institution additional professional education Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia, st. Barrikadnaya, d. 3/1, p. 1

**Для цитирования:** Сухина М. А., Шельгин Ю. А., Фролов С. А., Сафин А. Л. Распространённость антибиотикорезистентных штаммов *Clostridioides difficile* у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;160(12): 40–46. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-40-46

**For citation:** Sukhina M. A., Shelygin Yu. A., Frolov S. A., Safin A. L. The spread of antibiotic-resistant strains of *Clostridioides difficile* in patients with antibiotic-associated diarrhea. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;160(12): 40–46. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-40-46

✉ **Corresponding author:**

**Сухина Марина Алексеевна**

Marina A. Sukhina

marinamari272015@gmail.com

**Сухина Марина Алексеевна**, кандидат биологических наук, руководитель отдела микробиологических и иммунологических исследований**Шельгин Юрий Анатольевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор**Фролов Сергей Алексеевич**, заместитель директора по научной работе**Сафин Антон Люнерович**, научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследованийMarina A. Sukhina, PhD, head of department of microbiological and immunological researches, *Scopus Author ID 57192270856*, 36622384800, *ORCID https://orcid.org/0000-0003-4795-0751*

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

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

### Резюме

**Цель.** Изучение распространения штаммов *Clostridioides difficile* резистентных к антибактериальным препаратам у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей.

**Материалы и методы.** В исследование включено 102 штамма *Clostridioides difficile*, изолированных от 118 пациентов с клинической картиной антибиотикоассоциированной диареей. Выделение и идентификация микроорганизмов проводилось общепринятыми бактериологическими методами.

**Результаты.** Из общего числа всех изолированных штаммов *C. difficile* 7,6% характеризовались как резистентные к ванкомицину и метронидазолу. 21,9% штаммов *C. difficile* были резистентны к метронидазолу. Уровень резистентности к ванкомицину у штаммов, изолируемых от пациентов с антибиотикоассоциированной диареей по нашим данным за последние 2 года вырос с 4% до 9,6%. Более половины штаммов *C. difficile* (51,3%) были резистентны к рифаксимину. 2 штамма *C. difficile* были устойчивы к фидаксомину.

**Заключение.** Проведенный анализ резистентности *C. difficile* к основным препаратам, рекомендованным в качестве этиотропной терапии клостридиального колита показал, что к ванкомицину она составила — 9,6%, а к метронидазолу — 21,9% в российском колопроктологическом стационаре. Полученные данные подтверждают необходимость проведения мониторинга за распространением резистентности среди штаммов *C. difficile*, этиологическим фактором антибиотикоассоциированной инфекции.

**Ключевые слова:** *Clostridioides difficile*, антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridioides difficile* — ассоциированная инфекция, антибиотикорезистентность, ванкомицин, метронидазол, фидаксомин

## Summary

**Aim.** To study the distribution of *Clostridioides difficile* strains resistant to antibacterial drugs in patients with antibiotic-associated diarrhea.

**Materials and methods.** The study included 102 strains of *Clostridioides difficile*, isolated from 118 patients with a clinical picture of antibiotic-associated diarrhea. Isolation and identification of microorganisms was carried out by standard bacteriological methods.

**Results.** Of the total number of isolated strains of *C. difficile*, 7.6% were resistant to vancomycin and metronidazole. 21.9% of *C. difficile* strains were resistant to metronidazole. The level of resistance to vancomycin in strains isolated from patients with antibiotic-associated diarrhea, according to our data, has increased from 4% to 9.6% over the past 2 years. More than half of *C. difficile* strains (51.3%) were resistant to rifaximin. 2 strains of *C. difficile* were resistant to fidaxomicin.

**Conclusions.** The analysis of *C. difficile* resistance to the main drugs recommended as etiotropic therapy for clostridial colitis showed that it was 9.6% for vancomycin and 21.9% for metronidazole in a Russian coloproctology hospital. The obtained data confirm the need to monitor the spread of resistance among strains of *C. difficile*, the etiological factor of antibiotic-associated infection.

**Key words:** *Clostridioides difficile*, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile* — associated infection, antibiotic resistance, vancomycin, metronidazole, fidaxomicin

## Введение

Грампозитивная спорообразующая облигатно анаэробная бактерия *Clostridium (Clostridioides) difficile*, с 2017 года перенесена во вновь созданный род *Clostridioides* семейства *Peptostreptococcaceae*. Она является главной причиной развития нозокомиальной диареи [1–4]. Широкое использование в медицинской практике антибактериальных препаратов, приводит к селективному отбору резистентных штаммов *C. difficile* и создает большую проблему в назначении эффективной антибактериальной терапии [5, 6]. В систематическом обзоре была оценена частота неэффективности лечения клостридиального колита при назначении специфических антибактериальных препаратов. Отсутствие эффекта наблюдалось у 22,4% больных, принимающих метронидазол и в 14,2% – ванкомицин ( $p=0,002$ ) [7]. Учитывая, что в Российской Федерации отсутствует мониторинг за *Clostridium (Clostridioides) difficile* – ассоциированной инфекцией (CDI) нами было проведено проспективное исследование, по данным которого выявлен высокий уровень заболеваемости клостридиальным колитом у пациентов колопроктологического профиля, который составил 78,3 случаев на 1000 пациентов в год. В тоже время в мире наблюдается рост заболеваемости CDI в индустриально-развитых странах. Это подтверждают и данные исследования Reveles K. R. из США, где значительный рост этого показателя произошел в период с 2001 по 2010 год, когда он увеличился с 45 до 82 случаев на 100000 населения [8]. Такая же тенденция прослеживается в сообщении исследователей из Италии Alicino С., проведенном с 2010 по 2014 год в университете Генуи. Показано что заболеваемость CDI значительно возросла – с 0,54 до 30,4 случаев на 100000 взрослого населения ( $p<0,001$ ) [9]. Лечение пациентов с антибиотикоассоциированной диареей требует больших финансовых затрат. По данным O'Brien J.A., расходы на лечение и противоэпидемические мероприятия, направленные на борьбу с CDI, в США в 2006 году превысили 3,2 млрд

долларов [10]. В исследовании Shah D. N., проведенном в период с 2007 по 2013 год в университете Хьюстона (США), включающего 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 ( $p<0,0001$ ) [11]. Возникновение CDI провоцируется различными факторами, основным из которых является активное применение антибактериальных препаратов, а также биологическими особенностями самого возбудителя, в частности способностью к образованию биопленки. Что является дополнительным фактором устойчивости возбудителя к антибактериальным препаратам и вирулентности бактерии, обеспечивает ее сохранение и распространение в окружающей среде, что приводит к персистенции микроорганизма в госпитальной среде и вызывает неблагоприятную санитарно-эпидемиологическую ситуацию в стационаре. Кроме того, применение антибактериальных препаратов способствует селекции резистентных микроорганизмов. Это обстоятельство лежит в основе появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. При этом, растущая популяция *C. difficile* синтезирует токсин-индуцирующий мессенджер, относящийся к группе тиолактон (ТЛ), который накапливается во внеклеточной среде. После того, как его локальная концентрация достигает порогового уровня, происходит активация двухкомпонентной системы AgrC2A2. В результате этого повышается активность транскрипции генов, кодирующих токсины. Обнаружение ТЛ методом ПЦР в образцах стула у пациентов с CDI показывает, что этот активный процесс играет ключевую роль в развитии клостридиального колита. Широкое применение антибактериальных препаратов в клинической практике с профилактической и лечебной целью у пациентов с вмешательствами на толстой кишке в периоперативном периоде также

увеличивает вероятность возникновения CDI. Так, в многоцентровом исследовании, проведенном в Нидерландах в период с 2006 по 2009 годы, исследовалась частота развития CDI у больных, получавших антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов и пенициллинов. Было выделено 3 группы пациентов: I – 337 больных с клиникой диареи и положительным тестом на токсин A и B *C. difficile*; II – 337 больных без диареи; III – 227 пациентов с диареей, не связанной с CDI. Исследователи установили период повышенного риска возникновения CDI после антибиотикотерапии. Так, имелось 10-кратное увеличение риска возникновения клостридиальной инфекции во время использования антибиотиков ОШ=(6,7–10,4). Он значительно снижался в период до 3 месяцев после отмены препарата ОР=2,7. Анализ результатов исследования показал, что риск возникновения CDI при использовании цефалоспоринов второго (ОШ=3,47; ДИ95%: 1,95–6,16) и третьего поколения (ОШ=5,53; ДИ95%: 3,39–9,01), карбапенемов (ОШ=4,5; ДИ95% 1,52–13,3) был значительно выше. Противоречивые и интересные, но в то же время трудные для интерпретации данные, получены по приему метронидазола. В исследовании было показано, что он увеличивает риск возникновения CDI более, чем в 3 раза (ОШ=3,31; ДИ95%: 1,78–6,15), хотя известно, что метронидазол применяется для ее лечения [12]. Для лечения пациентов с антибиотикоассоциированной диареей, согласно рекомендациям американской ассоциации гастроэнтерологов 2013 года по лечению CDI, пациентам с легкой и среднетяжелой формой заболевания следует назначать метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней. При отсутствии клинического эффекта через 5–7 дней – ванкомицин внутрь в дозе 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Пациентам с тяжелой формой CDI изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь четыре раза в день в течение 10 дней [13]. Но мета-анализ 12 обсервационных и рандомизированных контролируемых исследований при возникновении псевдомембранозного колита показал, что дальнейшее использование антибактериальных препаратов, не активных против *C. difficile* нецелесообразно, и ведет к ухудшению клинической картины. Так, их применение связано с высоким риском развития рецидива CDI. При этом необходимо помнить, что если клиническое течение заболевания позволяет, то следует отменить антибактериальный препарат [14]. В систематическом обзоре, проведенном Vardakas K. Z. и соавторами оценена частота неэффективности лечения и рецидива при назначении специфической антибактериальной терапии при CDI. Отсутствие эффекта от лечения первичной клостридиальной инфекции метронидазолом составляет 22,4%, а ванкомицином – 14,2% (p=0,002). Частота рецидива CDI была практически одинаковой в обеих группах – 27,1% и 24,0%, соответственно (p=0,26). Данные препараты в равной степени эффективны в лечении легкой и среднетяжелой формы клостридиальной инфекции. Однако показано, что у больных с тяжелой формой CDI ванкомицин был более эффективен, чем метронидазол [7]. В 2011 году Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило новый препарат из группы макролидов для лечения

CDI – фидаксомицин, который стал препаратом для лечения пациентов с антибиотикоассоциированной диареей, ассоциированной с ванкомицинрезистентными штаммами *C. difficile*. Он демонстрирует высокие фекальные концентрации препарата при минимальной системной абсорбции. E. H. Eiland и соавторы ретроспективно проанализировали результаты применения фидаксомицина у стационарных пациентов с CDI в период с 2011 по 2013 годы. Из 60 больных, получавших препарат, у 58 (96,7%) достигнут положительный клинический эффект. 26 (43,3%) пациентов получали фидаксомицин в связи с диагностированным вторым или последующим рецидивом CDI с положительным эффектом. У 4 (6,9%) – был повторный рецидив клостридиальной инфекции в течение 30 дней после выписки из стационара, а еще у 6 (10,3%) больных наблюдался рецидив заболевания в течение 90 дней после первого курса лечения CDI [15]. На территории нашей страны фидаксомицин не используется. И в России традиционно для лечения клостридиального колита используют Альфа Нормикс (Рифаксимин), хотя в рекомендациях американской ассоциации гастроэнтерологов 2013 года по лечению CDI его применение не регламентировано. В исследовании, проведенном в университетской больнице Хьюстона (Техас, США), в период с 2007 по 2011 годы включено 49 больных с CDI, получавших рифаксимин. При определении чувствительности *C. difficile* к антибактериальным препаратам отмечен рост резистентности к данному препарату у 8% выделенных штаммов в 2007 и у 17% культур *C. difficile* в 2011 году. При дальнейшем анализе устойчивых микроорганизмов выявлена мутация в гене *groB*. В связи с широким использованием Альфа Нормикса динамика роста резистентных штаммов является крайне негативной [16].

Для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии используют определение чувствительности *C. difficile* к антибактериальным препаратам. Отмечается рост резистентности бактерий во всем мире. Так, в исследовании, проведенном в 2012 году в Чехии и Польше, сравнение 21 ПЦР-риботипа из 176 культур *C. difficile*, показало различную их чувствительность к антибактериальным препаратам. Все штаммы *C. difficile* характеризовались резистентностью к эритромицину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину. У больных в стационарах Польши также отмечена устойчивость к имипенему и в 95,2% наблюдений к клиндамицину [17].

Бесконтрольное и нерациональное применение антибактериальных препаратов создает предпосылки к селективному отбору микроорганизмов, росту их резистентности и появлению высоковирулентных штаммов, что неизбежно приводит к трудностям при лечении CDI. Назначение этиотропных антибактериальных препаратов не по показаниям уменьшает период эффективности лекарственных средств за счет роста числа резистентных штаммов.

Целью настоящего исследования являлось изучение распространения штаммов *Clostridioides difficile* резистентных к антибактериальным препаратам у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей в колопроктологическом стационаре.

## Материалы и методы

В настоящее одноцентровое проспективное исследование включено 118 пациентов с клинической картиной антибиотикоассоциированной диареи, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России. Было изучено 102 штамма *Clostridioides difficile*, изолированных от этих пациентов. Выделение и идентификация микроорганизмов проводилось общепринятыми бактериологическими методами. Алгоритм исследования соответствовал варианту 1, описанному в клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи [18]. 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, Chadler agar, Сердечно-мозговой бульон, тиогликолевый бульон, с добавлением 7% дифибринированной крови барана. Идентификацию микроорганизмов осуществляли на времяпролетном масс-спектрометре с матричной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF) (Bruker, США). Основной целью оценки чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам является прогнозирование их эффективности при лечении инфекций у конкретных пациентов, а также мониторинг за распространением резистентности среди микроорганизмов и в процессе изучения новых препаратов. В настоящее время на территории Европы и России принято использовать комплекс подходов к оценке чувствительности к антибиотикам бактерий и интерпретации результатов, предлагаемый Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). В своей работе для определения чувствительности *C. difficile* к антибактериальным препаратам мы использовали референтный метод последовательных микроразведений в жидкой среде, который практически не применяется в повседневной практике микробиологических лабораторий из-за значительной трудоемкости. Основным параметром, характеризующим взаимоотношения между микробом и антимикробным препаратом, является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата. МПК определяли, как минимальную концентрацию, подавляющую видимый рост микроба. Для определения МПК

использовали метод последовательных разведений. Для этого заданные концентрации антимикробных препаратов (с 2-кратным шагом) вносили в питательную среду (Мюллер-Хилтон), которую затем засеивали 24 – суточной культурой *C. difficile* и после инкубации в бескислородной атмосфере в течении 48 часов при 37°C оценивали наличие или отсутствие видимого роста. Метод последовательных разведений в бульоне выполняли в микро-варианте (в объеме  $\leq 0,2$  мл). Значения точек отсечения для конкретных комбинаций микроорганизм-антибиотик определяют статистическими методами на основании анализа характера распределения МПК антибиотика в отношении репрезентативной выборки изолятов соответствующего микроорганизма [19]. Значения точек отсечения являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств. Гистограммы и таблицы распределения МПК основных антибиотиков в отношении значительной части возбудителей инфекционных заболеваний человека доступны на веб-сайте EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <http://mic.eucast.org/>). Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 McF (МакФарланда). Определение чувствительности проводили, используя вещество перечисленных антибактериальных субстанций: метронидазол, ванкомицин, цефепим, клиндамицин, и фидаксомицин (Sigma – Aldrich). Интерпретацию результатов исследования осуществляли, используя критерии, представленные в «Таблице 2.17. *Clostridium difficile*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л). Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018» [20]. Кроме референтного метода оценки чувствительности У всех выделенных культур определялся спектр антибактериальной чувствительности *C. difficile* к антимикробным препаратам проводили определение чувствительности с помощью специальной коммерческой панели АТВ АНА (Biometriox, Франция). Также в работе оценено применение антибактериальных препаратов из групп фторхинолонов на частоту развития CDI.

Обработка результатов выполнялась с применением компьютерных программ SPSS Statistics 22, Microsoft Excel 2010. Различия принимались как статистически достоверными при значении  $p \leq 0,05$ .

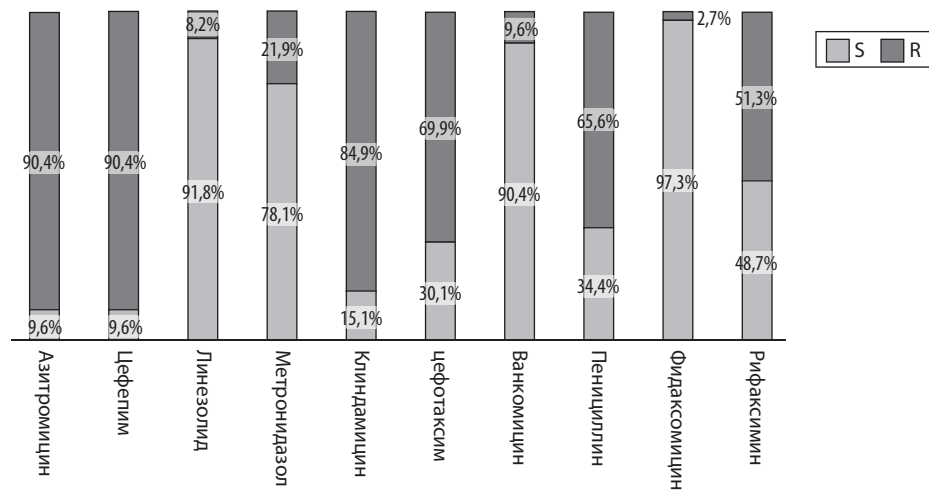
## Результаты и обсуждение

С начала 2000 года было изменено отношение к необходимости оценки антибиотикочувствительности облигатно анаэробных бактерий. Рост антибиотикорезистентности облигатно анаэробных бактерий определил необходимость мониторинга их чувствительности к антибактериальным препаратам. Это позволило более рационально проводить эмпирический выбор антибиотиков,

выявлять резистентность к традиционно используемым и новым антибактериальным препаратам, а также оценивать возможность их применения в клинической практике для лечения пациентов с *C. difficile* – ассоциированной инфекцией.

Для оценки чувствительности изолированных спорообразующих облигатно анаэробных бактерий (*C. difficile*) к антибактериальным препаратам

**Рисунок 1.**  
Чувствительность штаммов *Clostridioides difficile* к антибактериальным препаратам у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей.



в исследовании были использованы 10 антибактериальных препаратов: метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин, цефепим, цефотаксим, пенициллин, линезолид, азитромицин, клиндамицин и рифаксимин, наиболее часто применяемых в клинической практике для антибиотикоассоциированной диареи. Спектр чувствительности изолированных штаммов *C. difficile* к антибактериальным препаратам распределялся следующим образом (рисунок 1).

Из общего числа всех изолированных штаммов *C. difficile* 7,6% характеризовались как резистентные к ванкомицину и метронидазолу, традиционно используемым в клинической практике для лечения антибиотикоассоциированной диареи.

По нашим данным установлено, что наиболее эффективными антибактериальными препаратами с выраженной антибактериальной активностью в отношении *C. difficile* все еще остается ванкомицин и фидаксомицин. 21,9% штаммов *C. difficile* были резистентны к метронидазолу. Уровень резистентности к ванкомицину у штаммов, изолируемых от пациентов с антибиотикоассоциированной диареей по нашим данным за последние 2 года вырос с 4% до 9,6%. По-видимому, это обусловлено широким применением ванкомицина для лечения пациентов с различной патологией, обусловленной не только облигатно анаэробными спорообразующими бактериями *C. difficile*, но и широким распространением штаммов *Staphylococcus aureus*, определяющихся как MRSA штаммы и энтерококков. Более половины штаммов *C. difficile* (51,3%) были резистентны к рифаксимицину, препарату, который в России традиционно используют для лечения клостридиального колита, хотя в рекомендациях американской ассоциации гастроэнтерологов 2013 года по лечению CDI его применение не регламентировано. И имеется большое количество исследований, в которых изучена динамика роста резистентности к этому препарату. При генетическом анализе резистентных к рифаксимицину штаммов *C. difficile* выявлена мутация в гене *groV*. В связи с широким использованием Альфа Нормикса динамика роста резистентных штаммов является крайне негативной [17].

Резистентные штаммы *C. difficile*, возбудители нозокомиальной диареи встречались с разной частотой: почти все штаммы были резистентны к азитромицину, цефепиму, клиндамицину, цефотаксиму, пенициллину (90,4%, 90,4%, 84,9%, 69,9%, 65,6% соответственно). Выявлен высокий процент резистентных культур анаэробов по отношению к нитроимидазолам.

Выявленная тенденция приводит к выводу, что необходимо применять препараты, считавшиеся ранее средствами, обладающими безусловной антибактериальной активностью, с обязательным проведением тестирования антибиотикорезистентности облигатно анаэробных микроорганизмов к антианаэробным препаратам. Обращает на себя внимание рост встречаемости резистентных культур *C. difficile* к метронидазолу (21,9%), линезолиду (8,2%). Резистентность *C. difficile* к нитроимидазолам и ванкомицину считалась редким явлением. Известно, что устойчивость к метронидазолу более характерна для грампозитивных анаэробов, к таким микроорганизмам относятся большинство штаммов *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces spp.*, а также некоторые штаммы лактобактерий и анаэробных стрептококков [21, 22]. Особое беспокойство вызывают данные полученные нами при оценке чувствительности *C. difficile* к фидаксомицину. Новый препарат из группы макролидов – фидаксомицин был одобрен в 2011 году Управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения CDI. Он демонстрирует высокие фекальные концентрации препарата при минимальной системной абсорбции. Е. Н. Eiland и соавторы ретроспективно проанализировали результаты применения фидаксомицина у стационарных пациентов с CDI в период с 2011 по 2013 годы. Из 60 больных, получавших препарат, у 58 (96,7%) достигнут положительный клинический эффект. 26 (43,3%) пациентов получали фидаксомицин в связи с диагностированным вторым или последующим рецидивом CDI с положительным эффектом. У 4 (6,9%) – был повторный рецидив клостридиальной инфекции, в течение 30 дней после выписки из стационара, а еще у 6 (10,3%) больных наблюдался рецидив заболевания в течение 90 дней после первого курса лечения CDI

[15]. Этот препарат не используется на территории России для лечения пациентов, так как не имеет регистрационного удостоверения. Но 2 штамма *C. difficile*, которые были выделены из просветных фекалий пациентов с псевдомембранозным колитом обладали устойчивостью к фидаксомицину. Изучение антибактериальной резистентности штаммов *Clostridioides difficile*, изолированных от пациентов с клинической картиной антибиотикоассоциированной диареи показало неоднородную картину. Некоторые антибактериальные препараты способны увеличивать вероятность развития CDI, например, цiproфлоксацин увеличивал вероятность возникновения в 1,3 раза, однако данные не

являются статистически достоверными (ОШ=1,3; ДИ 95%: 0,87–1,92,  $p>0,05$ ). Также изучался вопрос об увеличении частоты CDI при использовании карбопенемов. Выяснилось, что антибактериальные препараты из группы карбопенемов статистически значимо увеличивают частоту возникновения клостридиального колита – почти в 3 раза (ОШ=2,56; ДИ 95%: 1,34–4,9,  $p=0,004$ ). Достаточно часто в клинической практике применяются антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов. Таким образом прием препаратов из этой группы по нашим данным увеличивал частоту возникновения CDI более, чем в 19 раз (ОШ=19,87; ДИ 95%: 2,47–160,2,  $p<0,001$ ).

## Заключение

Проведенный анализ резистентности *C. difficile* к основным препаратам, рекомендованным в качестве этиотропной терапии клостридиального колита показал, что к ванкомицину она составила – 9,6%, а к метронидазолу – 21,9% в российском колопроктологическом стационаре. Полученные данные подтверждают необходимость проведения мониторинга за распространением резистентности

среди штаммов *C. difficile*, этиологическим фактором антибиотикоассоциированной инфекции.

Учитывая высокую распространённость резистентных штаммов *C. difficile* у колопроктологических больных необходимо оптимизировать и исключить необоснованное назначение антибактериальных препаратов, особенно рекомендованных для лечения CDI.

## Литература

- 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). *Koloproktologiya*. 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.
- Шульпенкова 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>
- Kouzegaran S., Ganjifard M., Tanha A. S. Detection, ribotyping and antimicrobial resistance properties of *Clostridium difficile* strains isolated from the cases of diarrhea. *Materia socio-medica*. 2016. № 5 (28). P. 324–328.
- Tang C., Cui L., Xu Y. et al. The incidence and drug resistance of *Clostridium difficile* infection in Mainland China: a systematic review and meta-analysis. // Scientific reports. 2016. (6). P. 1–10.
- Vardakas K. Z., Polyzos K. A., Patouni K. et al. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012. № 1 (40). P. 1–8.
- Reveles K. R., Lee G. C., Boyd N. K. et al. The rise in *Clostridium difficile* infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001–2010 // *American Journal of Infection Control*. 2014. № 10 (42). P. 1028–1032.
- Alicino C., Giacobbe D. R., Durando P. et al. Increasing incidence of *Clostridium difficile* infections: results from a 5-year retrospective study in a large teaching hospital in the Italian region with the oldest population. // *Epidemiology and Infection*. 2016. № 12 (144). P. 2517–2526.
- O'Brien J. A., Lahue B. J., Caro J. J. et al. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences // *Infect. Control. Hosp. Epidemiology*. 2007. № 11 (28). P. 1219–1227.
- 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.
- Hensgens M. P. M., Goorhuis A., Dekkers O. M. et al. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012. № 3 (67). P. 742–748.
- 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.
- Kyne L., Merry C., O'Connell B. et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile* // *Age and Ageing*. 1999. № 2 (28). P. 107–113.

15. Eiland E. H., Sawyer A. J., Massie N. L. et al. Fidaxomicin use and clinical outcomes for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. // Infectious diseases in clinical practice (Baltimore, Md.). 2015. № 1 (23). P. 32–35.
16. Huang J. S., Jiang Z. D., Garey K. W. et al. Use of rifamycin drugs and development of infection by rifamycin-resistant strains of *Clostridium difficile*. // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013. № 6 (57). P. 2690–2693.
17. Krutova M., Matejkova J., Tkadlec J. et al. Antibiotic profiling of *Clostridium difficile* ribotype 176A multidrug resistant relative to *C. difficile* ribotype 027. // Anaerobe. 2015. (36). P. 88–90.
18. Шелыгин 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., Кашиников 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.
19. Mellado E., Garcia-Effron G., Alcazar-Fuoli L., et al. A new *Aspergillus fumigatus* resistance mechanism conferring in vitro cross-resistance to azole antifungals involves a combination of cyp51a alterations. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:1897–1904
20. Козлов Р. С., Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Иванчик Н. В., Скленова Е. Ю., Романов А. В., Дехнич А. В.), Сидоренко С. В., Партина И. В., Гостев В. В., Агеевец В. А. Кафтырева Л. А., Егорова С. А., Макарова М. А.). Васильева Н. В., Климко Н. Н., Богомолова Т. С., Рауш Е. Р., Выборнова И. В., Рябинин И. А., Борзова Ю. В., Тартаковский И. С. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.  
Kozlov R. S., Sukhorukova M. V., Eidelstein M. V., et al. Clinical guidelines. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents
21. Маянский А. Н., Чеботарь И. В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. № 1. С. 101–108.  
Mayansky A. N., Chebotar I. V. Staphylococcal biofilms: structure, regulation, rejection. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011, no.1, pp.101–108.
22. Пикунов Д. Ю., Рыбаков Е. Г., Головенко О. В. Псевдомембранозный колит (обзор литературы) // Колопроктология. 2010. № 2 (32). С. 55–60.  
Pikinov D. Yu., Golovenko O. V., Rybakov E. G. Pseudomembranous colitis (literature review). Coloproctology. 2010, no. 2 (32), pp. 55–60.