

## *Clostridium difficile* при воспалительных заболеваниях кишечника

О.В. Князев, А.В. Каграманова, М.Е. Чернова, И.А. Корнеева, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

### Резюме

**Цель** – изучить эпидемиологию и факторы риска возникновения клостридиальной инфекции (КДИ), связанной с *Clostridium difficile* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании пациентов с ВЗК проанализировано 1179 медицинских карт, из них 764 пациента соответствовали критериям включения. Пациентов разделили на 2 группы на основании наличия предварительного диагноза КДИ. Статистический анализ проводился с помощью  $\chi^2$  Пирсона и двухвыборочного *t*-теста.

**Результаты.** Частота КДИ среди пациентов с ВЗК составила 17,3%, при этом выявлена одинаковая распространенность КДИ у больных болезнью Крона (БК;  $n=53/40,1\%$ ) и язвенным колитом (ЯК;  $n=79/59,9\%$ ). Средний возраст возникновения КДИ у пациентов с ВЗК составил  $37,8\pm 12,9$  года, при этом 84,8% инфекций были внебольничными и только 4,5% возникли в медицинских учреждениях. У 21,2% пациентов с ВЗК с КДИ в анамнезе были указания на использование антибиотиков, а 24,2% ранее применяли стероиды. Длительная иммуносупрессивная терапия у пациентов с ВЗК оказывает влияние на развитие КДИ: среди пациентов с КДИ 45,5% длительно получали азатиоприн/6-меркаптопурин, у пациентов без ВЗК – 17,7% ( $p<0,001$ ). Контролировать заболевания с помощью терапии салицилатами могли 18% пациентов с ВЗК с КДИ, в то время как 62% пациентов без КДИ достигали ремиссии заболевания, принимая салицилаты ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Распространенность у больных КДИ при ЯК и при БК оказалась сопоставимой ( $p=0,16$ ). Исследование показывает, что пациенты с ВЗК более чувствительны к развитию КДИ в молодом возрасте, причем, не имея таких традиционных факторов риска, как недавняя госпитализация или прием антибиотиков. У больных ВЗК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии. Пациенты с ВЗК с КДИ имеют более низкое среднее значение альбумина и более высокую активность воспалительного процесса.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания кишечника, клостридиальная инфекция.

## *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease

O.V. Knyazev, A.V. Kagramanova, M.E. Chernova, I.A. Korneeva, A.I. Parfenov

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

**Aim.** To study epidemiology and risk factors for *Clostridium* infection (CDI) associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

**Materials and methods.** 1179 medical records were analyzed in a retrospective study of patients with IBD, of which 764 patients met the inclusion criteria. Patients were divided into 2 groups based on the presence of a preliminary diagnosis of CDI. Statistical analysis was carried out using Pearson Chi-square and two-sample *t*-test.

**Results.** The incidence of CDI in patients with IBD was 17.3%, with the same prevalence in patients with Crohn's disease (CD) ( $n=53/40.1\%$ ) and ulcerative colitis (UC) ( $n=79/59.9\%$ ). The mean age of occurrence of CDI in patients with IBD was  $37.8\pm 12.9$ , 84.8% of infections were community-acquired and only 4.5% occurred in medical institutions. Only 21.2% of all patients with CDI had a history of antibiotic use, and 24.2% had previously used steroids. Long-term immunosuppressive therapy in patients with IBD has an impact on the development of CDI: among patients with CDI 45.5% long-term received azathioprine/6-mercaptopurine, in patients without IBD – 17.7% ( $p<0.001$ ). 18% of patients with CDI had control of the disease with salicylate therapy, while 62% of patients without CDI achieved remission by taking salicylates ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** The prevalence of CDI in UC and CD is comparable ( $p=0.16$ ). The study shows that patients with IBD are more sensitive to the development of CDI at a young age, while not having such traditional risk factors as recent hospitalization or antibiotic use. Patients with IBD with CDI in history often noted the ineffectiveness of therapy with salicylates, often require the assignment of biological therapy. IBD patients with CDI have a lower average albumin, and a higher activity of the inflammatory process.

*Keywords:* inflammatory bowel disease, *Clostridium* infection.

БК – болезнь Крона  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
ИС – иммуносупрессоры  
КДИ – клостридиальная инфекция  
МСК – мезенхимальные стромальные клетки

СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ФКП – фекальный кальпротектин  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
ЯК – язвенный колит

Инфекция, ассоциированная с *Clostridium difficile* (КДИ), является основной причиной инфекционной диареи у пациентов, находящихся в стационаре и получающих антибактериальную терапию [1], и является основной инфекционной причиной псевдомембранозного колита [2]. Недавние исследования показали, что за последние 10 лет распространенность, тяжесть и частота возникновения рецидивов КДИ увеличились [3]. Кроме того, частота возникновения КДИ за последнее время превзошла инфекцию, ассоциированную с мети-

циллин-резистентным золотистым стафилококком, которая ранее была ведущей внутрибольничной инфекцией в Соединенных Штатах Америки [4, 5]. Обе эти инфекции приводят к увеличению длительности госпитализации, более частым повторным госпитализациям и повышают смертность среди госпитализированных пациентов [4]. Расходы на здравоохранение, связанные с КДИ, в Соединенных Штатах составляют около \$1,8 млрд ежегодно, и могут дополнительно увеличить затраты на пребывание пациента в больнице на \$11 000, при

этом длительность пребывания в больнице увеличивается в среднем на 3,3 дня [6]. Существует несколько факторов риска КДИ, наиболее известным из которых является использование антибиотиков. К другим факторам риска относятся пожилой возраст, тяжелое основное заболевание, предварительная госпитализация, использование назогастрального зонда для питания, операции на желудочно-кишечном тракте и применение ингибиторов протонной помпы [7]. Показано также, что КДИ часто осложняют течение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и увеличивают смертность при болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК) [8, 9]. Причиной являются генетически детерминированные нарушения иммунной системы у больных ВЗК, разрушение микробиома нормальной микрофлоры и повреждение барьерной функции кишечника *Cl. difficile* [10].

Классические взгляды на развитие КДИ претерпевают изменения: у большинства пациентов с ВЗК отсутствуют традиционные факторы риска, при эндоскопическом исследовании также не всегда выявляются псевдомембраны [3]. В настоящее время КДИ признают основной причиной внебольничной диареи, особенно у пациентов более молодого возраста и в популяциях, не имеющих традиционных факторов риска [10–12].

В отечественной литературе отсутствуют сведения о частоте осложнения ВЗК клостридиальной инфекцией.

**Цель** нашего исследования: установить частоту и выявить факторы риска развития КДИ у пациентов с ВЗК.

## Материалы и методы

В данном ретроспективном исследовании нами проанализированы 1179 медицинских карт пациентов, лечившихся с 1 января по 31 декабря 2017 г. в МКНЦ им. А.С. Логинова. В исследование включали пациентов с кодом МКБ-10 для ВЗК (МКБ-10: K50.0 и K51.0). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по защите прав персональных данных при МКНЦ им. А.С. Логинова. Больные, включенные в исследование, идентифицированы и рандомизированы для анализа с помощью электронных медицинских карт программы «Асклепиус». У пациентов, соответствующих критериям включения, диагноз ВЗК устанавливали согласно критериям МКБ-10 в соответствии с клиническими симптомами, данными эндоскопических и рентгенологических исследований.

Расширенные эпидемиологические сведения и информацию о заболеваниях получили у 764 пациентов. Эти данные включены в окончательный анализ. Данные, полученные из медицинских карт, включали возраст больных, возраст, в котором установлено ВЗК, протяженность поражения кишечника, терапию от момента постановки диагноза до момента включения в исследование, внекишечные проявления, сведения о госпитализациях, маркерах воспаления, применении антибиотиков, стероидов, генно-инженерных биологических препаратов и клеточной терапии (табл. 1–3). Статистический анализ проведен по программе Statistica 6/0 (StatSoft США) непараметрическими метода-

**Таблица 1. Характеристика пациентов по типу ВЗК и распространенности поражения кишки**

	Пациенты с ВЗК с КДИ (n=132/17,3%)	Пациенты с ВЗК без КДИ (n=632/82,7%)
Пол, муж/жен, n (%)	61 (46,2)	313 (49,5)
БК	53 (40,1)	311 (49,2)
Терминальный илеит	6 (11,3)	86 (27,6)
Колит	15 (28,3)	80 (25,7)
Илеоколит	32 (60,4)	137 (44,0)
БК ВОПТ*	0 (0)	8 (2,6)
ЯК	79 (59,9)	321 (50,8)
Тотальный колит	41 (51,9)	168 (52,4)
Левосторонний колит	37 (46,8)	131 (40,8)
Проктит	1 (1,3)	22 (6,8)

\* БК ВОПТ – болезнь Крона верхних отделов пищеварительного тракта.

**Таблица 2. Характеристика пациентов с ВЗК с КДИ**

Показатель	Пациенты с ВЗК с КДИ
Возраст на момент первого выявления КДИ, лет (среднее±SD)	37,8±12,9
КДИ, n (%)	
Внебольничная	112 (84,8)
В условиях стационара	6 (4,5)
Не определено	14 (10,7)
Применение антибиотиков до развития КДИ	29 (21,2)
Применение стероидов до КДИ	32 (24,2)
Биологическая терапия в момент КДИ	45 (34,1)

ми. Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Оценку различий между группами осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест), критерия  $\chi^2$  по Пирсону и двухвыборочного *t*-теста.

## Результаты

**Эпидемиология.** Всего проанализировано 764 карты больных с ВЗК, из которых сформированы 2 группы. В 1-ю группу включили 132 пациента, имевших хотя бы один подтвержденный эпизод КДИ, во 2-ю группу – 632 больных с ВЗК без КДИ. Средний возраст пациентов составил 37,8±12,9 года на момент диагностики эпизода КДИ, в исследовании преобладали женщины – 53,8% (см. табл. 1, 2). Похожее гендерное распределение отмечалось среди пациентов 2-й группы (50,5% женщин). Пациентам 1-й группы чаще требовались госпитализации, при этом, по крайней мере, одна госпитализация была связана с ВЗК по сравнению с пациентами 2-й группы (69 и 32% соответственно,  $p<0001$ ). Количество госпитализаций в 1-й группе составило в среднем 2,3, во 2-й группе – 1,1 ( $p<0001$ ) в год ( $p<0001$ ).

**Контактная информация:**

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

*Сведения об авторах:*

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния патологии кишечника

Чернова Марина Евгеньевна – к.м.н., врач-инфекционист

Корнеева Ирина Алексеевна – врач-гастроэнтеролог отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Хирургическое вмешательство проведено 3 из 4 больных со сверхтяжелым ЯК, ассоциированным с КДИ, и только 2 из 18 пациентов со сверхтяжелой атакой без КДИ.

**Характеристика КДИ.** Средний возраст пациентов 1-й группы составил 37,8±12,9 года (см. табл. 2). Следует отметить, что у 84,8% из них установлена внебольничная КДИ. Этот показатель соответствует данным последней рекомендации Американской ассоциации инфекционных заболеваний (IDSA) [13]. Только 4,5% случаев КДИ возникли в медицинских учреждениях, у 10,7% данные отсутствовали. Из 132 пациентов с КДИ (1-я группа) только 36,7% из них применяли антибактериальные препараты в течение 1 мес с момента постановки диагноза. Кроме того, 24,4% больных получали стероиды за 1 мес до выявления КДИ. В качестве терапии КДИ первой линии 84,8% пациентов получали внутрь ванкомицин, 15,2% – метронидазол перорально или внутривенно. У 14 (10,6%) больных зарегистрировано более одного эпизода КДИ, у 12 (9,1%) из них рецидив наступил через 8 нед после завершения лечения и купирования клинических симптомов, у 2 (1,5%) пациентов наблюдались множественные рецидивы. Все больные с рецидивом КДИ получали в качестве терапии первой линии метронидазол перорально. Средняя длительность периода выздоровления (полное разрешение клинических симптомов или зафиксированный отрицательный результат исследования на токсины А и В) составила 20,1 суток.

**Характеристика ВЗК.** Из 123 больных, получавших биологическую терапию, у 45 (36,6%) диагностирована КДИ. Существенных различий между видами биологических препаратов не было. Только у 18,2% пациентов, перенесших КДИ, сохранялась ремиссия ВЗК на терапии салицилатами, в то время как у больных ВЗК без КДИ ремиссия на терапии салицилатами достигнута у 62,7% ( $p<0,05$ ).

Внекишечные проявления ВЗК отмечены у 211 больных. Они включали остеопороз, остеомаляцию, гангренозную пиодермию, псориаз и хронический панкреатит. У пациентов с ВЗК, с осложненными КДИ (1-я группа), частота внекишечных проявлений оказалась сопоставимой с частотой внекишечных проявлений у пациентов 2-й группы (28,1 и 27,5% соответственно,  $p>0,05$ ). Средний показатель альбумина у пациентов 1-й группы составил 28,4±2,83 мг/л, у пациентов 2-й группы – 35,6±3,79 мг/л ( $p=0,128$ ). Среднее значение С-реактивного белка (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) также были значительно повышены у пациентов с КДИ (1-я группа) по сравнению ВЗК без КДИ (2-я группа;  $p=0,000004$  и  $p=0,00091$  соответственно). Средний уровень фекального кальпротектина (ФКП) был значительно выше у пациентов 1-й группы и составил

1680±210 мкг/г по сравнению с уровнем ФКП у пациентов без КДИ – 480±95 мкг/г ( $p<0,001$ ; см. табл. 3).

Из табл. 1 видно, что статистически значимой разницы между типом ВЗК в анализируемых группах не было. В 1-й группе у 59,9% был ЯК, у 40,1% – БК, во 2-й группе – у 50,8 и 49,2% соответственно ( $p=0,16$ ). В целом у 8,3% пациентов с ЯК и у 6% пациентов с БК присутствовал, по крайней мере, один эпизод КДИ.

У 51,9% пациентов с ЯК 1-й группы установлен тотальный, у 46,8% – левосторонний колит и у 1,3% – проктит. Эти результаты сопоставимы с таковыми у пациентов с ЯК 2-й группы. У 11,3% пациентов 1-й группы с БК верифицирован терминальный илеит, у 28,3% – колит, у 60,4% – илеоколит. Распределение пациентов 2-й группы с БК по протяженности поражения также существенно не отличалось от показателей 1-й группы (см. табл. 1).

## Обсуждение

В нашем исследовании проанализирована когорта, состоявшая из 764 больных ВЗК, из которых у 132 (17,3%) выявлена КДИ. Полученные нами результаты оказались более чем в 2 раза выше результатов аналогичных эпидемиологических исследований, в которых этот показатель варьирует от 3 до 6,7% в группах больных с ВЗК [3, 14, 15] и у пациентов без ВЗК (0,04–0,08%) [14]. В большинстве случаев для диагностики применяются иммунохроматографические тесты клостридиальных токсинов А и В у пациентов с клиническими проявлениями КДИ.

Обращают на себя внимание и существенные возрастные различия.

В нашем исследовании возраст пациентов с ВЗК, у которых выявлялась КДИ, составлял в среднем 37,8±12,9 года. По данным ранее выполненных исследований, средний возраст пациентов без ВЗК, наиболее восприимчивых к КДИ, колеблется от 65 до 75 лет в зависимости от исследования [14–20]. Более старший возраст является общепризнанным фактором риска для КДИ; однако в некоторых исследованиях показано, что пациенты с ВЗК более восприимчивы к КДИ в более молодом возрасте [12, 15]. Вероятно, подобное возрастное распределение КДИ связано с более частыми госпитализациями, использованием антибиотиков и/или иммуносупрессивных препаратов у молодых пациентов с ВЗК. Наши данные показывают, что у пациентов с ВЗК с КДИ в анамнезе значительно чаще бывает госпитализация, связанная с ВЗК (69% против 32%). Кроме того, у больных с ВЗК с предшествующей КДИ значительно чаще отмечали повторные госпитализации (в среднем 2,6 против 1,1). Несмотря на

**Таблица 3. Характеристика пациентов с ВЗК по характеру терапии и активности воспалительного процесса**

Показатель	Пациенты с ВЗК с КДИ (n=132)	Пациенты с ВЗК без КДИ (n=632)	p
Прием антибиотиков до поступления в стационар, n (%)	29 (21,2)	64 (10,1)	>0,05
Клеточная терапия ВЗК, n (%)	3 (2,3)	46 (7,3)	>0,05
Биологическая терапия, n (%)	45 (34,1)	78 (12,3)	>0,05
Салицилаты, n (%)	24 (18,2)	396 (62,7)	<0,05
Системные иммуносупрессоры, n (%)	60 (45,5)	112 (17,7)	<0,001
Внекишечные проявления ВЗК, n (%)	37 (28,1)	174 (27,5)	>0,05
Альбумин, среднее±SD, г/л	28,4±2,83	35,6±3,79	0,128376
СРБ, среднее±SD, мг/л	65,9±4,8	37,8±3,7	0,000004
СОЭ, среднее±SD, мм/ч	43,5±6,5	19,4±3,3	0,000991
ФКП, среднее±SD, мкг/г	1680±120	480±95	0,000000

Примечание. SD – ошибка разности средней.

повышение частоты и количества госпитализаций у пациентов с КДИ в анамнезе, наши данные показывают, что 84,8% случаев КДИ были внебольничными. Эти данные противоречат результатам исследований в Европе, Канаде и США, в которых частота внебольничных КДИ в общей популяции составляет 20–27% [21–23]. В нашем исследовании мы использовали последние рекомендации Американской ассоциации инфекционных заболеваний, в которых указано, что КДИ считается внебольничной, если пациент не был выписан из медицинского учреждения в течение последних 12 нед и симптомы возникли вне больницы или в течение 48 ч после поступления в больницу. Внутрибольничная КДИ определяется при возникновении симптомов более чем через 48 ч от поступления в больницу или менее чем через 4 нед от момента выписки. КДИ считается неопределенной, если симптомы возникли не в больнице и между 4-й и 12-й неделями после выписки [14]. Только 84,8% КДИ оказались внебольничными, а 4,5% инфекций являлись госпитальными и 10,7% неопределенными. Это прямо противоречит традиционному представлению о КДИ, как инфекции, преимущественно ассоциированной с медицинскими учреждениями. Наши результаты коррелируют с результатами других ретроспективных популяционных исследований, как детей, так и взрослых, в которых показано, что пациенты с ВЗК и КДИ были моложе и у них чаще возникала внебольничная КДИ по сравнению с пациентами без ВЗК [15, 24]. Большинство КДИ были внебольничными; только 20% пациентов использовали антибиотики в течение 1 мес до диагностирования КДИ. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии традиционных факторов риска развития КДИ у пациентов с ВЗК, что является решающим для правильного и своевременного диагностирования КДИ. КДИ может имитировать рецидив ВЗК, но эти нозологии имеют совершенно разные стратегии лечения. Поэтому применение глюкокортикоидов без прикрытия соответствующими антибиотиками, связанное с ошибочной диагностикой рецидива ВЗК, является причиной высокой смертности при КДИ [25].

Следует также иметь в виду, что сочетание ВЗК с КДИ, по нашим данным, в 3 раза чаще требует назначения биологической терапии, чем при лечении больных ВЗК без КДИ в анамнезе (34,1 и 12,3% соответственно). Подавляющее большинство применяемых нами биологических препаратов относятся к ингибиторам фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ; инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пэгол). Следовательно, есть основания считать, что они повышают риск инфицирования *Cl. difficile* пациентов, что особенно опасно при тяжелом течении ВЗК и длительной иммуносупрессивной терапии. Так, из 132 пациентов 1-й группы длительно получали азатиоприн/6-меркаптопурин 45,5%, в то время как из 632 пациентов 2-й группы – 17,7% ( $p < 0,001$ ). Только у 18% пациентов 1-й группы можно было поддерживать ремиссию заболевания с помощью препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), а у пациентов 2-й группы – у 62% ( $p < 0,05$ ).

При ВЗК дисфункция регуляторных Т-клеток или антиген-презентирующих клеток может привести к потере толерантности к антигенам облигатных микроорганизмов [26]. Показано, что концентрация бактерий в слизистой оболочке толстой кишки увеличивается прогрессивно с усилением тяжести заболевания, как в воспаленных, так и в интактных сегментах толстой кишки [27].

Результаты изучения микробного дисбиоза при ВЗК отличаются в разных исследованиях, но наиболее традиционным выводом является снижение бактериального разнообразия [28]. Известно, что снижение микробного разнообразия в кишечнике является одним из основных пред-

располагающих рисков развития КДИ. Поэтому пациенты с более тяжелыми ВЗК были исходно более восприимчивы к КДИ. Возможно также, что причиной более частого появления КДИ в этой популяции является непосредственное иммуносупрессивное действие самих биологических препаратов. Однако исследования показали противоречивые данные о роли ингибиторов ФНО- $\alpha$ , в частности инфликсимаба, адалимумаба и цертолизумаба пэгола, в повышении восприимчивости к КДИ [28–30]. В нашем исследовании большинству пациентов 1-й группы в конечном итоге потребовалось назначить биологическую терапию и на момент постановки диагноза КДИ 45 пациентов уже ее получали. Во 2-й группе биологическую терапию получали 78 пациентов ( $p > 0,05$ ).

Особого внимания заслуживает категория пациентов, получающих трансплантацию мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Только у 3 пациентов 1-й группы, получающих МСК, произошло инфицирование КДИ. Во 2-й группе МСК получали 46 больных ( $p > 0,05$ ) и не зарегистрировано ни одного рецидива КДИ после того, как пациенты начали получать МСК. По-видимому, это обусловлено способностью МСК оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие у больных ВЗК [31].

Около 1/4 пациентов получали глюкокортикостероиды или иммуномодуляторы в течение 1 мес с момента диагностирования КДИ. В то время как длительный прием иммуносупрессивных препаратов, безусловно, повышает восприимчивость к оппортунистическим инфекциям, в этом исследовании непродолжительный прием этих препаратов, по-видимому, не является решающим фактором риска для инфицирования КДИ.

У пациентов 1-й и 2-й групп частота внекишечных проявлений ВЗК была сопоставима: 28,1 и 27,5% соответственно. Тем не менее, по данным литературы, КДИ чаще встречается у пациентов с внекишечными проявлениями [32]. Известно, что артрит и остеопороз являются достаточно распространенными заболеваниями в определенной возрастной категории пациентов, у большинства из них заболевания возникли в возрасте до 60 лет.

Наше исследование было ретроспективным. Мы в нем не учитывали степень тяжести ВЗК, длительность анамнеза, длительность приема каждой группы препаратов, наличие хирургических вмешательств в анамнезе, частоту рецидивов ВЗК, не проводили дифференцированного анализа в группах с наличием токсинов А, В и А + В. Также имелись определенные трудности в диагностике вновь приобретенной инфекции или ее носительства, когда симптомы КДИ и рецидива ВЗК очень похожи.

## Заключение

В целом данное исследование демонстрирует, что распространенность КДИ при ЯК и при БК сопоставима ( $p = 0,16$ ). Исследование показывает, что пациенты с ВЗК более чувствительны к развитию КДИ в молодом возрасте, при этом, не имея таких традиционных факторов риска, как недавняя госпитализация или прием антибиотиков. У больных ВЗК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии. Пациенты с ВЗК с КДИ имеют более низкое среднее значение альбумина и высокую активность воспалительного процесса, характеризующуюся более высокими средними значениями уровня СОЭ, СРБ и ФКП по сравнению с пациентами с ВЗК без КДИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care associated infections. *New Eng J Med*. 2014;370:1198-208.
2. Salen P, Stankewicz HA. Colitis, Pseudomembranous. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan–2017 Dec 4.
3. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017(Jun1);177(6):784-91. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0212
4. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *New Eng J Med*. 2015;372(9):825-34.
5. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2011;32(4):387-90.
6. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Int Med*. 2013;173(22):2039-46.
7. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Inf*. 1998;40(1):1-15.
8. Khannaand S, Pardi DS. IBD:poor out comes after Clostridium difficile infection in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(6):307-8.
9. Ananthakrishnan AN, Mc Ginley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(2):205-10.
10. Ananthakrishnan AN, Oxford EC, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Disclosures Genetic Risk Factors for Clostridium difficile Infection in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):522-30.
11. Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of Clostridium difficile infection in inpatient and outpatient settings. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(4):409-16.
12. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):89-95.
13. Cohen SH, Gerding DN, Johnsonetal S. Clinicalpractice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Health care Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010;31(5):431-55.
14. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris NL, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1443-50.
15. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345-51.
16. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of Clostridium difficile infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2008;29(9):887-9.
17. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T. Clostridium difficile surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:691-92.
18. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. Clostridium difficile infections (CDI) in hospital stays, 2009: statistical brief №124, in Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs, Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD), 2006.
19. Reveles KR, Lee GC, Boyd NK, Frei CR. Therisein Clostridium difficile infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001–2010. *Am J Infect Control*. 2014;42(10):1028-32.
20. Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, et al. Changing epidemiology of Clostridium difficile infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1056-63.
21. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(2):388-96.
22. Kutty PK, Woods CW, Sena AC, et al. Risk factors for and estimated incidence of community-associated Clostridium difficile infection, North Carolina, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2010;16:197-204.
23. Lambert PJ, Dyck M, Thompson LH, Hammond GW. Population-based surveillance of Clostridium difficile infection in Manitoba, Canada, by using interim surveillance definitions. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2009;30(10):945-51.
24. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflammat Bowel Diseases*. 2008;14(10):1432-42.
25. Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with clostridium difficile-associated disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2040-9.
26. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(1):107-14.
27. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathology*. 2015;37(1):47-55.
28. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Alimentary Pharmacol Therapeutics*. 2009;30(3):253-64.
29. Kariv R, Navaneethan U, Venkatesh PG, Lopez R, Shen B. Impact of Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis. *J Crohn's & Colitis*. 2011;5(1):34-40.
30. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010;45(6):571-83.
31. Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Лазебник Л.Б., Сагынбаева В.Э. Иммунный ответ на биологическую терапию воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2013;85(12):55-9 [ Knyazev OV, Parfenov AI, Ruchkina IN, Lazebnik LB, Sagynbaeva VE. Immune response to biological therapy of inflammatory bowel diseases. *Ter Arkh*. 2013;85(12):55-9 (In Russ.)].
32. William Gillespie, Neil Marya, Julien Fahed, Gregory Leslie, Krunal Patel, David R. Cave. Clostridium difficile in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. *Gastroenterology Research and Practice Volume*. 2017; Article ID 4803262:5. <https://doi.org/10.1155/2017/4803262>.

Поступила 21.01.2018