

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ЭНТЕРОКОЛИТ

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ENTEROCOLITIS

10.15789/2220-7619-TEA-1669

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE ЭНТЕРОКОЛИТ- КЛИНИКО-
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
ИНФЕКЦИОННОЙ КЛИНИКИ Г. ВАРНЫ, БОЛГАРИЯ**

Люцова Е.Д.,

Господинова М.Д.

Кафедра инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии,
Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», Варна,
Болгария

**THE EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL STUDY OF PATIENTS WITH
CLOSTRIDIUM DIFFICILE ENTEROCOLITIS IN VARNA, BULGARIA**

Lyutsova E.D.,

Gospodinova M.D.,

Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical
University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria

Резюме.

Введение: Clostridium difficile-ассоциированные инфекции (CDI) продолжают оставаться угрозой глобальному здравоохранению. На современном этапе отсутствует унифицированный подход к диагностике и определению степени тяжести данной инфекции, вопреки высокой актуальности данной проблемы во всём мире. **Цель:** определение факторов риска CDI, изучение клинико-эпидемиологических особенностей течения инфекции и возможности приложения шкалы ATLAS для оценки степени её тяжести. **Материал и методы:** было проведено клинико-эпидемиологическое исследование 36 пациентов с диагнозом CDI, госпитализированных в Инфекционную клинику г.Варны в период с января 2018г. по июнь 2019г. Этиологический диагноз был поставлен с помощью иммунохроматографического метода, для оценки степени тяжести течения CDI была использована шкала ATLAS. **Результаты и обсуждение:** Clostridium difficile-энтероколит занимает 3,3% в структуре больных кишечными инфекциями, зарегистрированных в Инфекционной клинике г. Варны в период с января 2018г. по июнь 2019г. Средний возраст исследуемых пациентов был $69,8 \pm 16,4$ години, 92% из них женского пола, а 6 % - мужского. Были установлены следующие факторы риска развития CDI: коморбидность – у 32 (88, 89%) пациентов, предшествующие госпитализации – у 19 (52, 78%), антибактериальное лечение, предшествующее развитию диареи – у 31 (86,11%). У 24 (66,67%) пациентов заболевание протекало в лёгкой форме (ATLAS от 0 до 4 баллов), а у 12 (33,33%)-в средне-тяжёлой форме. Случаи тяжёлого течения или летального исхода не наблюдались. Наиболее характерными симптомами заболевания были лихорадка, диарея и боли в животе. Проведённое лечение отвечало нормам действующих национальных и международных рекомендаций: 11 (30,56%) пациентам была назначена монотерапия пероральным медикаментом Metronidazol, 12 (33,33%)- монотерапия пероральным антибиотиком Vancomycin, а остальным 13 (36,11%) – пероральная комбинация из двух антибиотиков.

Выводы: пациенты из групп риска с симптомами энтероколита и данными от анамнеза об употреблении антибиотиков или наличии госпитализаций должны подвергаться исследованию на наличие токсинообразующих штаммов *Clostridium difficile*. Диагностическая точность выявления CDI может быть повышена с помощью использования двухфазового протокола, предложенного Европейским центром по профилактике и контролю инфекционных заболеваний (ECDC), а выбор оптимальной тактики лечения может быть улучшен с помощью использования шкалы ATLAS.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, CDI, энтероколит, факторы риска, коморбидность, ATLAS.

Abstract.

Introduction: *Clostridium difficile* infections (CDI) remain to be a global health concern. Currently, no unified approach to the diagnostics and determining severity of this infection, despite its high urgency throughout the world was proposed.

Aim: Identification of risk factors for CDI, investigation of clinical and epidemiological features of the disease course and potential for using the ATLAS scale to assess its severity.

Material and methods: 36 CDI patients hospitalized at the Infectious Disease Clinic-Varna were analyzed during the years January 2018 to June 2019. Clinical-epidemiologic study was conducted. The diagnosis was made by using a rapid immunochromatographic test; CDI patient stratification was performed by ATLAS scoring system.

Results: Within the aforementioned period, 1,100 patients were hospitalized at the Infectious Disease Clinic-Varna, and CDIs were reported in 3,3% of cases. The most affected were elderly individuals (the mean age $69,8 \pm 16,4$ years old) most of whom were females (92%). The following risk factors were investigated: co-morbidities (88,89%), recent hospitalization (52,78%), antibiotic use (86,11%). Twenty-four patients (66,67%, ATLAS score ≤ 4 points) had mild CDI,

whereas moderate form of CDI was observed in 12 patients (33,33%). No severe CDI or death were observed. The characteristic clinical presentation includes fever, diarrhea and abdominal cramping. The treatment was implemented according to the national and international recommendations by using oral Metronidazole, Vancomycin, or both.

Conclusions: Patients at risk with symptoms of enterocolitis and a history of antibiotic use or hospitalizations should be screened for the presence of toxin-forming strains of *Clostridium difficile*. According to the European Centre for Disease Prevention (ECDC) the diagnostic yield of CDI may be increased by using two-step protocol, whereas the ATLAS score system may be a useful tool for routine evaluation of patients with CDI.

Key words: *Clostridium difficile*, CDI, enterocolitis, risk factors, co-morbidities, ATLAS

1 Введение:

2 Актуальность и значимость Clostridium difficile-ассоциированных
3 инфекций (CDI) продолжает нарастать во всём мире. В последнее десятилетие в
4 мире наблюдается рост инфекционных диарей, являющихся следствием CDI. В
5 2011г. в США были зарегистрированы 453 000 случая CDI, из которых 29 300
6 закончились летально [1]. В Европе в 2016г. были зарегистрированы 7 711 CDI
7 [2], при этом ежегодно около 40 000 случаев остаются не
8 диагностированными из-за отсутствия стандартизированных подходов к
9 диагностике и контролю за данной инфекцией в европейских странах [3].
10 Clostridium difficile – Грам-положительный анаэроб, высокорезистентные споры
11 которого способны выживать годами на объектах окружающей среды, проявляя
12 слабую чувствительность к высушиванию, термической и химической
13 дезинфекции [4]. CDI варьируют между асимптоматическим носительством,
14 диареей различной степени тяжести, псевдомембранозным колитом и токсичным
15 мегаколоном [2]. Согласно последним исследованиям факторами риска развития
16 CDI являются старческий возраст, коморбидность, госпитализации,
17 использование антибиотиков, ингибиторов протонной помпы и некоторых
18 других медикаментов [5]. Вопреки актуальности проблемы CDI,
19 терапевтический подход к её решению ограничен отменой медикаментов,
20 доведших до развития диарейного эпизода и назначением антиклостридийного
21 антибиотика. Его выбор зависит от степени тяжести CDI [6]. В данный момент
22 отсутствуют унифицированные и точные оценочные шкалы тяжести течения
23 CDI, учитывающие риск развития осложнений [7]. Одной из самых
24 прогностически точных шкал является ATLAS, включающая 5 критериев:
25 возраст пациента (A-age), его температуру (T-temperature), уровень лейкоцитов
26 (L-leucocyte count), альбумина (A-albumin) и сывороточного креатинина (S-serum
27 creatinin) (табл. 1) [7]. Каждый параметр характеризуется определённым числом
28 баллов от 0 до 2, с увеличением их суммы риск терапевтического неуспеха,

29 развития осложнений или летального исхода увеличиваются [6]. Выбор
30 лечебной тактики крайне важен, так как опасность развития рецидивов
31 увеличивается двукратно после второго и третьего эпизода [8].

32

33 Цель:

34 Выявить эпидемиологические и клинические особенности течения
35 энтероколита, вызванного *C. difficile* у госпитализированных пациентов
36 Инфекционной клиники г. Варны (Болгария) путём разрешения следующих задач:

- 37 • Определение факторов риска развития CDI у наших пациентов;
- 38 • Изучение особенностей течения CDI;
- 39 • Объективизация тяжести течения CDI с помощью оценочной шкалы
40 ATLAS.

41 Материалы и методы:

42 Ретроспективно были проанализированы истории болезней 36 пациентов с
43 диагнозом энтероколита, вызванный *Clostridium difficile*, госпитализированных в
44 Инфекционную клинику УМБАЛ «Света Марина»-Варна в период с января
45 2018г. по июнь 2019г. Пациенты были включены в исследование при условии
46 наличия острой диареи согласно дефиниции Всемирной Организации
47 Здравоохранения, то есть наличия трёх и более дефекаций в сутки
48 неоформленным стулом с/без патологических примесей [9], а также наличия *C.*
49 *difficile* антигена/токсина, установленного в фекалиях
50 иммунохроматографическим методом. Были исключены другие инфекционные и
51 неинфекционные причины диарийного синдрома, а также прослежены
52 клинические симптомы и лабораторные отклонения в ходе заболевания. В
53 работу включены записи из медицинской базы данных госпитализированных в
54 клинику пациентов в указанный период. Количественные показатели
55 обработаны статистически с помощью программы Microsoft Excel 2010.

56 Количественные показатели выражены в виде среднего значения (Me) и
57 стандартного отклонения (SD), достоверность различий между показателями
58 оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались
59 достоверными при $p < 0,05$.

60 Результаты:

61 В 2018 году в клинику с диагнозом энтероколит, вызванный Clostridium
62 difficile, были госпитализированы 19 пациентов в возрасте от 14 до 92 лет, из них
63 15 женщин и 4 мужчин. За 7 месяцев 2019г. в клинике пролечились 17 пациентов
64 с тем же диагнозом в возрасте от 21 до 89 лет, из них 15 женщин и 2 мужчин. В
65 общей структуре больных, госпитализированных с кишечными инфекциями за
66 тот же период, их количество составляет 3,3%. Шесть пациентов (16,67%) были
67 в возрасте до 60 лет, 22 (61,11%) – в возрасте между 60 и 79 лет, а 8 пациентов
68 были старше 80 лет (рис. 1). Средний возраст пациентов составлял $69,8 \pm 16,4$ лет.

69 Тщательно собранный анамнез позволил оценить факторы риска развития
70 CDI: коморбидность, предшествующие госпитализации, употребление
71 антибиотиков перед развитием диареи. Отсутствие сопутствующих заболеваний
72 отмечалось только у 4 (11,11%) пациентов, а 32 (88,89%) из них были
73 полиморбидны по различным хроническим сердечно-сосудистым, эндокринным,
74 неврологическим, нефрологическим, опорно-двигательным или онкологическим
75 заболеваниям. Наиболее часто встречающимися нозологиями были: сахарный
76 диабет 2 типа – 19 пациентов (56,78%) и хроническая почечная недостаточность
77 – 9 (25%) пациентов.

78 Наличие в анамнезе госпитализаций, предшествующих настоящей, было
79 установлено у 19 (52,78%) пациентов. Восемь (22,22%) из них получили лечение
80 в ортопедической клинике по поводу перелома шейки бедра, 5 (13,89%) - в
81 нефрологической клинике по поводу пиелонефрита, гидронефроза или
82 хронической почечной недостаточности, в неврологии получили лечение 3
83 (8,33%) пациента по поводу ишемического инсульта или его последствий. Один

84 (2,78%) пациент сообщил, что был госпитализирован в кардиологическое
85 отделение для лечения хронической сердечной недостаточности, 1 (2,78%) был
86 пациентом инфекционной клиники с диагнозом инфекционный мононуклеоз,
87 осложнённый острым гепатитом, и 1 (2,78%) пациентка проходила курс лучевой
88 терапии по поводу множественной миеломы (рис. 2).

89 Было установлено, что 31 (86,11%) пациенту была проведена
90 антибактериальная монотерапия перед развитием диарейного синдрома,
91 доведшего до настоящей госпитализации, а 5 (13,89%) не сообщали о наличии в
92 анамнезе таковой. Антибиотики класса цефалоспоринов (цефуроксим или
93 цефтриаксон) были наиболее часто использованными медикаментами: 15
94 (41,67%) пациентов указывали на их приём, на втором месте по частоте
95 использования-фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), об их
96 употреблении вспоминают 10 (27,78%) пациентов. Амоксиклав был использован
97 у 4 (11,11%) пациентов, а клиндамицином и азитромицином были пролечены по
98 1 (2,78%) пациенту (рис. 3).

99 Клинические проявления клостридийного энтероколита у наших пациентов
100 включали лихорадку, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею с или без примеси
101 слизи или крови различной интенсивности. Установлено, что у 23 пациентов
102 (63,89%) была нормальная температура тела ($\leq 37,1$ C°), лихорадка до 38,5 C°
103 наблюдалась у 8 (22,22%) пациентов, а температура над 38,6 C° была
104 зарегистрирована у 5 (13,89%) из них. Тошнота и рвота встречались
105 относительно нечасто: 11 (30,56%) пациентов сообщали об их наличии. В
106 отличии от болей в животе, которые были отмечены у всех 36 (100%) пациентов.
107 Симптом диареи характеризовался у 13 (36,11%) пациентов до 5 дефекациями в
108 сутки, у такого же числа пациентов 13 (36,11%) было от 6 до 9 дефекаций за 24
109 часа, а от более 10 дефекаций в сутки пожаловались 10 пациентов (27,78%).
110 Патологические примеси в стуле встречались у 26 (72,22%) человек (табл. 2).

111 Проанализировав уровень воспалительной реакции, как ответ на возникшую
112 клостридийную инфекцию, мы установили уровень лейкоцитов до $16,00 \cdot 10^9$ /л у

113 27 (75%) человек, у 5 пациентов уровень лейкоцитов был между $16,00 \cdot 10^9/\text{л}$ и
114 $25,00 \cdot 10^9/\text{л}$, более $25,00 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов было зарегистрировано у 4 (11,11%) из
115 них. Значения С-реактивного белка (СРБ) были менее 100 mg/l у 21 (58,33%)
116 пациента, между 100 и 200 mg/l – у 12 (33,33%), а более 200 mg/l – у 3 (8,33%)
117 госпитализированных.

118 Для оценки степени тяжести клостридийного энтероколита была
119 предложена шкала ATLAS, согласно которой пациенты были распределены в
120 следующие группы: 0 баллов - 3 пациента (8,33%), 1 балл - 5 пациента (13,89%),
121 2 балла - 6 пациента (16,67%), 3 балла - 3 пациента (8,33%), 4 балла - 7 пациента
122 (19,44%), 5 баллов – 6 пациента (16,67%), 6 баллов - 3 пациента (8,33%), 7
123 баллов- 1 пациент (2,78%), 8 баллов - 1 пациент (2,78%), 9 баллов– 0 пациента
124 (0%), 10 баллов – 1 пациент (2,78%). Критерием дегоспитализации пациентов
125 было купирование диарейного синдрома, что отражает продолжительность
126 пребывания в клинике. Мы определили, что у пациентов с большей суммой
127 баллов синдром диареи и длительность госпитализации были более
128 продолжительными (табл. 3).

129 Все наши пациенты получили инфузионную терапию глюкозо-солевыми
130 растворами, при необходимости были коррегированы отклонения в кислотно-
131 щелочном и электролитном равновесии. В зависимости от тяжести энтероколита
132 использовались следующие варианты антибактериальной терапии
133 длительностью от 5 до 14 дней: метронидазол 3x500 мг перорально у 11 (30,56%)
134 пациентов, ванкомицин 4x125мг перорально у 12 (33,33%) пациентов, или их
135 комбинация в таких же дозах у 9 (25%) пациентов. При всех вариантах,
136 назначенный ранее на догоспитальном этапе не-антикостридийный антибиотик
137 был отменён (рис. 4).

138 Обсуждение:

139 С января 2018г. по июль 2019г. в Инфекционной клинике г. Варны
140 получили лечение 36 пациентов с диагнозом энтероколит, вызванный *C. difficile*,

141 средний возраст которых был $69,8 \pm 16,4$ лет. Этот факт коррелирует с
142 современными представлениями, согласно которым клостридийный энтероколит
143 чаще всего встречается у пациентов старше 65 лет [10], у них не только риск
144 развития этого заболевания в 13 раз выше, чем у пациентов в возрастной группе
145 между 18 и 44 года [1], но и рецидивы встречаются чаще [11]. В нашем
146 исследовании была отражена и относительно новая тенденция-нарастание
147 случаев данной нозологии у детей и молодых индивидов, двое из наших больных
148 были в возрастной группе между 14 и 21 годами [12]. В этих случаях основной
149 путь заражения скорее внегоспитальный, чем нозокомиальный (что характерно
150 для старших возрастных групп). Так и наши молодые пациенты не сообщают о
151 госпитализации, которая бы предшествовала поступлению в Инфекционную
152 клинику. Госпитализация, особенно связанная с инвазивными процедурами и
153 манипуляциями,-один из основных факторов риска развития CDI [13], в нашем
154 исследовании более половины пациентов-52,78%, были госпитализированы
155 перед развитием диарейного эпизода, а 22,22% из них подверглись инвазивным
156 процедурам.

157 Другим рисковым фактором высокой значимости была коморбидность –
158 88,89% наших пациентов страдают от различных сопутствующих заболеваний. В
159 международных исследованиях наиболее рисковыми в отношении CDI являются
160 сахарный диабет, почечная недостаточность, хронические колиты и
161 онкологические заболевания [14]. В нашем исследовании те же нозологии были
162 наиболее частыми сопутствующими заболеваниями-56,78% страдали от
163 сахарного диабета 2 типа, 25%- от хронической почечной недостаточности, а
164 2,78% были с злокачественными заболеваниями.

165 Использование антибиотиков-широко известный фактор риска развития
166 CDI. Ещё в 1998г. первый проведённый по теме мета-анализ доказал
167 шестикратно увеличение риска развития этого типа инфекции после
168 употребления системных антибиотиков. Клиндамицин, цефалоспорины и
169 фторхинолоны наиболее часто приводят к развитию CDI [15]. Абсолютное

170 большинство пациентов из нашего исследования (86,11%) принимали
171 антибиотики перед развитием диареи, а наиболее часто это были
172 цефалоспорины, фторхинолоны, амоксиклав и клиндамицин, согласно
173 современным научным данным.

174 Клинические проявления CDI гетерогенны и многочисленны. У
175 симптоматичных пациентов они выражаются в общей интоксикации и колитных
176 проявлениях, так как дистальный отдел толстого кишечника-предилекационное
177 место развития CDI. По этой причине симптомы со стороны верхних отделов
178 гастроинтестинального тракта встречались не часто, только у одной трети. С
179 другой стороны, лихорадка, диарея и боли в животе наиболее часто
180 встречающиеся симптомы. Степень их проявления в сочетании с лабораторными
181 результатами дают возможность объективной оценки тяжести течения
182 инфекции, соответственно оказывая влияние на терапевтический подход. С
183 целью упрощения и объективизации показателей нами была использована шкала
184 ATLAS, балльная система которой позволяет клиницистам быстро
185 идентифицировать пациента с тяжёлым клостридийным энтероколитом и
186 высокой опасностью развития осложнений. Было установлено, что при меньшей
187 сумме баллов быстрее купируется диарея и наступает выздоровление: у
188 пациентов с 0 баллов госпитализация продлилась $4,33 \pm 1,15$ дней, а пациентка с
189 15 баллами по шкале ATLAS пробыла на стационарном лечении 21 день.

190 В общей структуре заболеваемости пациентов Инфекционной клиники г.
191 Варны с кишечными инфекциями, число пациентов с *C. difficile* энтероколитом
192 составило всего 3,3%, что вероятнее всего не отражает реальной заболеваемости,
193 учитывая бесконтрольное использование антибиотиков и демографическое
194 старение население в Болгарии. Согласно Европейскому сообществу по
195 клинической микробиологии и инфекционным болезням диагноз
196 клостридийного энтероколита базируется на характерных клинических
197 симптомах и наличие токсин-синтезирующего штамма *C. difficile* в фекальной
198 пробе или при наличие колоноскопически- доказанного псевдомембранозного

199 колита [16]. Наше исследование включало пациентов с доказанными по
200 иммунохроматографическому методу антигенами и токсинами A/B *C. difficile* в
201 пробе кала. Субоптимальная чувствительность данного метода оставляет часть
202 случаев CDI не диагностированными. Европейский центр по профилактике и
203 контролю инфекционных заболеваний (ECDC) категорично рекомендует
204 использовать двухфазовый протокол диагностики CDI, комбинирующий
205 исследование фекальных проб на наличие глутамат дегидрогеназы,
206 синтезированной *C. difficile*, или использование полимеразной цепной реакции,
207 доказывающей наличие *C. difficile*. И только после получения положительного
208 результата проба подвергается тестированию на наличие токсинов A/B. При
209 этом преданалитический этап исследования критично важен, так как
210 вышеупомянутые токсины нестабильны и легко деградируют уже после
211 двухчасового пребывания на комнатной температуре [17].

212 Этиологическое лечение антикловстридийным антибиотиком было
213 проведено всем нашим пациентам. При легко протекающей инфекции
214 использовалась монотерапия метронидазолом (30,56%), в случае наличия
215 инфекции среднего или тяжёлого течения использовался ванкомицин в качестве
216 монотерапии или комбинировано с метронидазолом. Вопреки накопившемуся за
217 последнее время сведениям о превосходстве ванкомицина над метронидазолом
218 [18, 19], согласно Европейскому сообществу по гастроэнтерологии монотерапия
219 метронидазолом при лёгком течении CDI всё ещё оправдана [16].
220 Патогенетическое лечение всех пациентов включало регидратационную терапию и
221 коррекцию кислотно-щелочного и электролитного равновесия.

222 Выводы:

223 CDI - проблема с продолжающей возрастать актуальностью. Основной
224 группой риска развития этой инфекции являются пожилые коморбидные
225 пациенты с анамнестическими данными об использовании антибиотиков или
226 госпитализациях.

227 Клинические проявления данной нозологии обычно включают лихорадку,
228 диарею и боли в животе различной степени выраженности. Эти симптомы у
229 пациентов групп риска должны сопровождаться диагностическим поиском по
230 отношению токсинсинтезирующих штаммов *C. difficile* и их свободных токсинов
231 в фекальных пробах с помощью двухфазового протокола, что могло бы улучшить
232 диагностику данной инфекции в целом.

233 Комбинация простых клинико-лабораторных данных, объединённых в
234 оценочную шкалу ATLAS, позволяет определить степень тяжести
235 клостридийного энтероколита у госпитализированных пациентов. Эффективная
236 стратификация больных предоставляет докторам возможность выбрать
237 максимально действенную тактику лечения и предотвратить развитие
238 осложнённых вариантов CDI. Кроме того, шкала ATLAS могла бы
239 использоваться для разграничения подгрупп пациентов по степени тяжести CDI
240 в исследовании новых терапевтических подходов к её лечению, что несомненно
241 необходимо при крайне ограниченном выборе для клиницистов в настоящем.

РИСУНКИ

Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту.

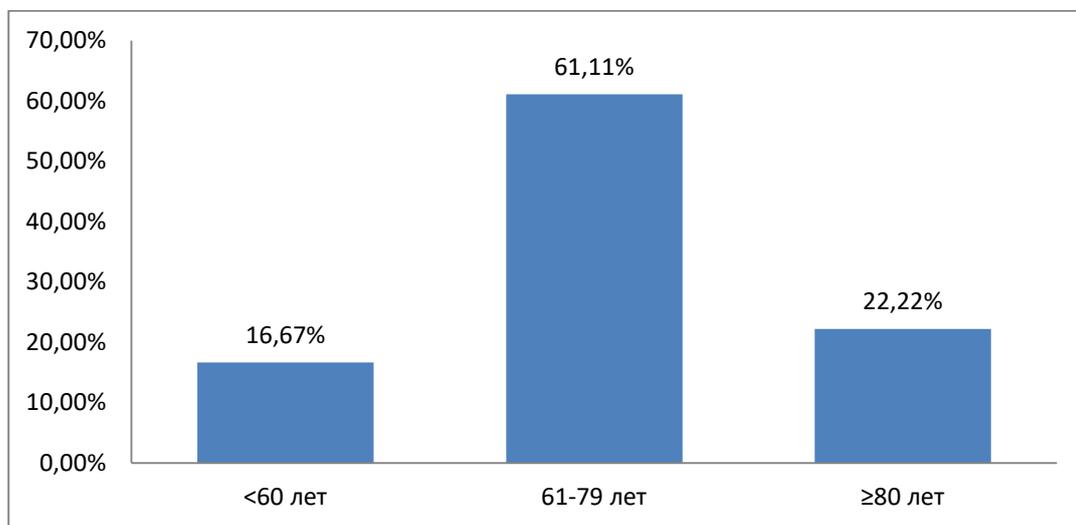


Рис. 2. Предшествующие госпитализации.

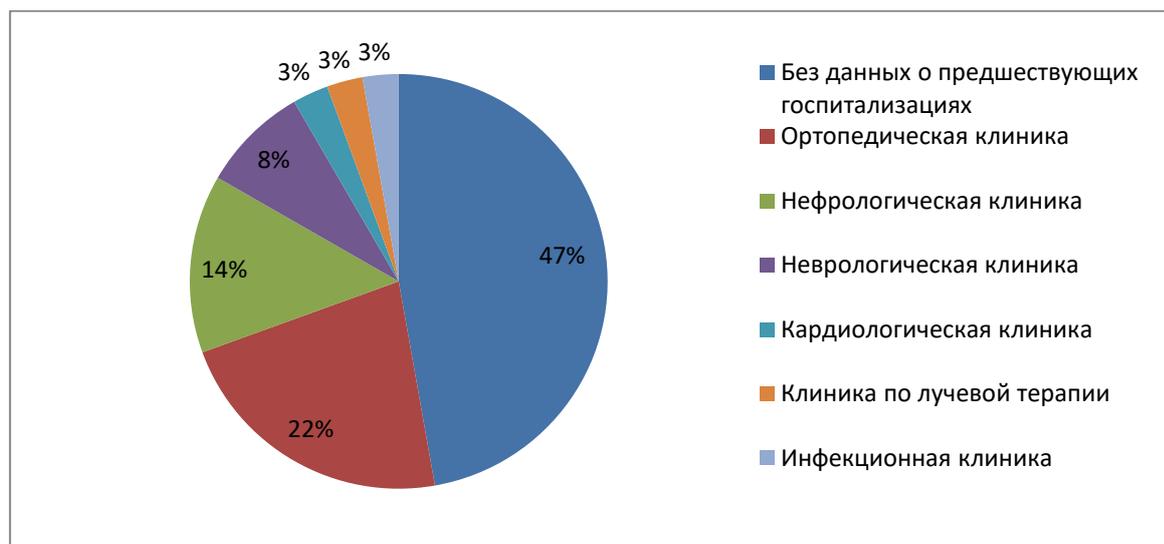


Рис. 3. Антибактериальная терапия в анамнезе пациентов.

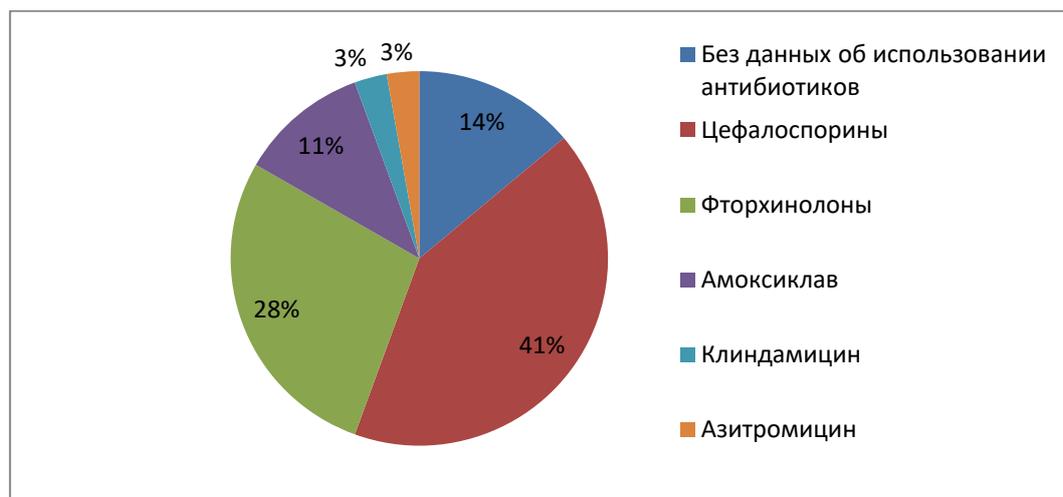


Рис. 4. Интенсивность диареи

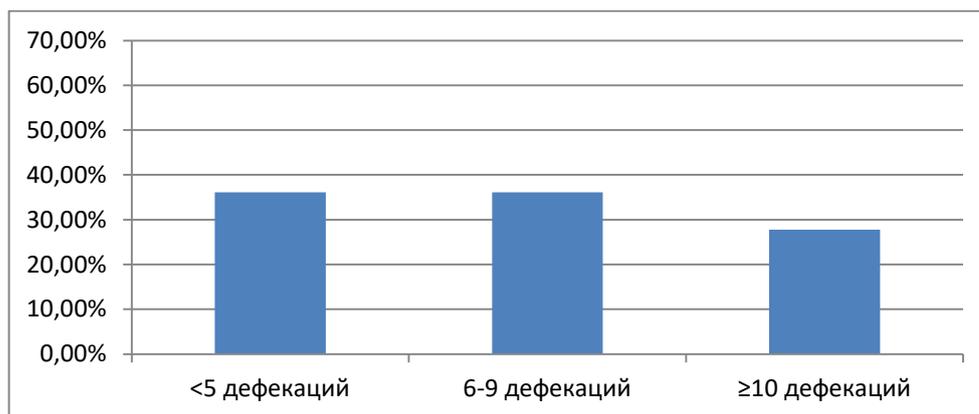
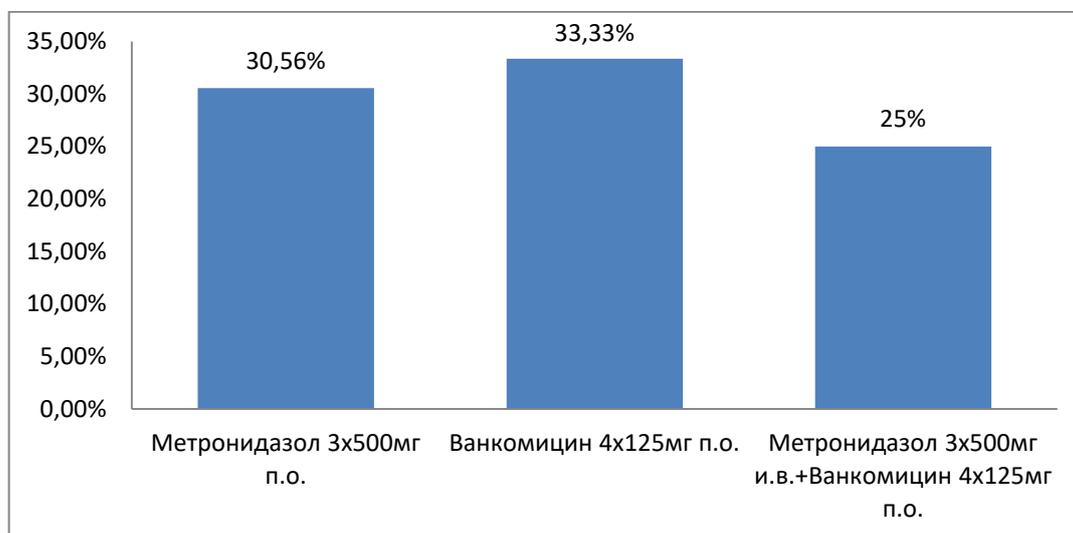


Рис. 5. Антибактериальная терапия.



ТАБЛИЦЫ

Табл. 1. Шкала ATLAS.

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла
возраст, год.	<60	60-79	≥80
температура, °С	≤37,5	37,6-38,5	≥38,6
лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	<16	16-25	>25
альбумин, г/л	>35	26-35	≤25
креатинин, мкмол/л	≤120	121-179	≥180

Табл. 2. Длительность пребывания в стационаре согласно баллам в шкале ATLAS

ATLAS (баллы)	Количество пациентов	Длительность госпитализации (дни)
0	3	4,33±1,15
1	5	7±1,22
2	6	6,67±1,63
3	3	6,67±0,58
4	7	10,14±2,48
5	6	8,67±2,16
6	3	11,67±0,58
7	1	17
8	1	13
9	0	0
10	1	21

МЕТАДАННЫЕ

Авторы:

Люцова Екатерина Дмитриевна, ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», Варна, Болгария, 9000, ул. Цар Освободител 100, +359 52978710 evalkova83@gmail.com

Lyutsova Ekaterina Dmitrievna, assistant professor, **Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology**, Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria, 9000, Tsar Osvoboditel str., 100, +359 52978710 evalkova83@gmail.com

Господинова Маргарита Димова, профессор, д.м., руководитель кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», Варна, Болгария, 9000, ул. Цар Освободител 100, +359 978720 dr_m_gospodinova@abv.bg

Gospodinova Margarita Dimova, professor, **Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology**, Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria, 9000, Tsar Osvoboditel str., 100, +359 978720 dr_m_gospodinova@abv.bg

Название статьи: Clostridium difficile энтероколит - клинико-эпидемиологическое исследование пациентов Инфекционной клиники г. Варны, Болгария, 8 страниц, 2 таблицы, 5 рисунков, для раздела журнала: оригинальная статья, дата отправления: 16.01.2021г.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE ЭНТЕРОКОЛИТ- КЛИНИКО-
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
ИНФЕКЦИОННОЙ КЛИНИКИ Г. ВАРНЫ, БОЛГАРИЯ**

Люцова Е.Д., Господинова М.Д.

Кафедра инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии,
Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», Варна,
Болгария

Сокращённое название для колонтитула: Clostridium difficile энтероколит

Ключевые слова: Clostridium difficile, CDI, энтероколит, факторы риска,
коморбидность, ATLAS.

**THE EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL STUDY OF PATIENTS WITH
CLOSTRIDIUM DIFFICILE ENTEROCOLITIS IN VARNA, BULGARIA**

Lyutsova E.D., Gospodinova M.D.,

**Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology,
Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria**

For header: Clostridium difficile enterocolitis

Key words: Clostridium difficile, CDI, enterocolitis, risk factors, co-morbidities,
ATLAS

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

13	Campbell K.A., Phillips M.S., Stachel A., Bosco J.A III, Mehta S.A. Incidence and risk factors for hospital-acquired Clostridium difficile infection among inpatients in an orthopaedic tertiary care hospital. The Journal of hospital infection, 83(2), pp.146–149	https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(12)00404-5/fulltext DOI: 10.1016/j.jhin.2012.11.009
4	Crobach M., Vernon J. J., Loo V. G., Kong L. Y., et al. (2018). Understanding Clostridium difficile Colonization. Clinical microbiology reviews, 31(2), e00021-17.	https://cmr.asm.org/content/31/2/e00021-17 DOI: 10.1128/CMR.00021-17
17	Czepiel J., Drózdź M., Pituch H., et al. (2019). Clostridium difficile infection: review. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 38(7), pp. 1211–1221	https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-019-03539-6 doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
12	Davidovics Z.H., Michail S., Nicholson M.R., et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and	https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2019/01000/Fecal_Microbiota_Transplantation_for_Recurrent.25.aspx doi: 10.1097/MPG.0000000000002205

	Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 68(1), pp.130–143	
3	Davies K. A., Longshaw C. M., Davis G. L., Bouza E., et al. (2014). Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). The Lancet. Infectious diseases, 14(12), pp.1208–1219.	https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70991-0/fulltext DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0
16	Debast, S. B., Bauer, M. P., Kuijper, E. J., & European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. <i>Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 20 Suppl 2, 1–26.	https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60002-1/fulltext DOI: 10.1111/1469-0691.12418
11	Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., Pant C., Rolston D.D., Hernandez A.V., et al. (2015). Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Infection control and hospital epidemiology</i> , 36(4), pp. 452–460.	https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/risk-factors-for-recurrent-clostridium-difficile-infection-a-systematic-review-and-metaanalysis/43E6DF30BCE0C2497D03D1B0FBB55A1B

		DOI: 10.1017/ice.2014.88
2	European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory procedures for diagnosis and typing of human <i>Clostridium difficile</i> infection. Stockholm: ECDC; 2018.	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/laboratory-procedures-diagnosis-and-typing-human-clostridium-difficile-infection
5	Eze P., Balsells E., Kyaw M. H., Nair H. (2017). Risk factors for <i>Clostridium difficile</i> infections - an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. Journal of global health, 7(1), 010417	http://jogh.org/documents/issue201701/jogh-07-010417.pdf DOI: 10.7189/jogh.07.010417
14	Furuya-Kanamori L, Stone J.C., Clark J., McKenzie S.J., Yakob L., Paterson D.L., et al. (2015). Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired <i>Clostridium difficile</i> infection: a systematic review and meta-analysis. Infection control and hospital epidemiology, 36(2), pp. 132–141	https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/comorbidities-exposure-to-medications-and-the-risk-of-community-acquired-clostridium-difficile-infection-a-systematic-review-and-metaanalysis/856F3DED010C03CDE16F429456E1D4A0 DOI: 10.1017/ice.2014.39
18	Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., et al (2014) Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for <i>Clostridium difficile</i> infection: results from two multinational, randomized,	https://academic.oup.com/cid/article/59/3/345/2895557 DOI: 10.1093/cid/ciu313

	controlled trials. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 59(3), pp. 345–354.	
8	Kelly C.P. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difcile infection? Clin Microbiol Infect 2012; 18 (suppl 6), pp. 21–27	https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60844-2/fulltext DOI: 10.1111/1469-0691.12046
10	Lessa F.C., Gould C.V., McDonald L.C. Current status of Clostridium diffcile infection epidemiology. (Special Issue: Fidaxomicin and the evolving approach to the treatment of Clostridium diffcile infection.). Clin Infect Dis., 2012, 55, pp. 65-70.	https://academic.oup.com/cid/article/55/suppl_2/S65/434734 DOI: 10.1093/cid/cis319
1	Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., et al. Burden of Clostridium diffcile infection in the United States. The New England journal of medicine, 372(9), pp. 825–834.	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408913 DOI: 10.1056/NEJMoa1408913
6	McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., et al. (2018). Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 66(7), e1–e48.	https://academic.oup.com/cid/article/66/7/e1/4855916 DOI: 10.1093/cid/cix1085

7	Miller, M. A., Louie, T., Mullane, K., Weiss, K., Lentnek, A., Golan, Y., Kean, Y., & Sears, P. (2013). Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. BMC infectious diseases, 13, 148.	https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-148 DOI: 10.1186/1471-2334-13-148
19	Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. (2017) Antibiotic treatment for Clostridium difficile associated diarrhoea in adults. The Cochrane database of systematic reviews, 3(3), CD004610.	https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004610.pub5/full DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
15	Slimings C., Riley T.V. (2014). Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 69(4), pp. 881–891.	https://academic.oup.com/jac/article/69/4/881/705659 DOI: 10.1093/jac/dkt477
9	World Health Organization. Health topics. Diarrhoea.	https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/