

УДК 616.98:579.852.13

УСЛОВИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Ю. В. Лобзин, А. С. Кветная, Л. И. Железова

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

CONDITIONS AND RISK FACTORS CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED INFECTIONS IN CHILDREN AND ADULTS

Y. V. Lobzin, A. S. Kvetnaya, L. I. Zhelezova

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

В аналитическом обзоре представлены данные иностранной и отечественной литературы, посвященные современным представлениям о факторах риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции. Особое внимание уделено ключевому звену патогенеза *Cl. difficile*-ассоциированной диареи, колита (в том числе псевдомембранозного и гемоколита) — нарушению микроэкологии кишечника в результате использования антибиотиков или противоопухолевых и других препаратов, обладающих антимикробной активностью, играющих роль пускового звена, нарушающих микроэкологическую систему и аминокислотный состав кишечной среды и создающих селективные преимущества для колонизации в кишечнике токсигенных штаммов *Cl. difficile*. Приведены работы, свидетельствующие о значении других факторов риска развития инфекции *Cl. difficile*: возраст, лучевая терапия, оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, болезни или травмы, приводящие к нарушению кровоснабжения и ишемии внутренних органов, длительное пребывание пациента в стационаре и иммуносупрессия.

Ключевые слова: морская медицина, дети, *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция, микробиота.

The analytical review presents the data of foreign and domestic literature devoted to modern concepts of risk factors for *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) infection-associated. Particular attention is paid to the key links of the pathogenesis of *Cl. difficile*-associated diarrhea, colitis (including pseudomembranous and haemocolitis) — violation of the bowel microecosystem resulting from the use of antibiotics or anti-cancer and other drugs with antimicrobial activity, playing the role of the trigger level, breaking mikro-ekosistemu and amino acid composition of the intestinal environment and create selective advantages for the colonization of the intestine of toxigenic strains of *Cl. difficile*. Results of work demonstrates the importance of other risk factors for *Cl. difficile*-infections: age, radiation therapy, surgery on the organs gastrointestinal tract, illness or injury leading to disruption of blood flow and ischemia of internal organs, prolonged patient hospital stay and immunosuppression.

Key words: sea medicine, children, *Clostridium difficile*-associated infection, pathogenesis, microbiota, risk factors.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-1-14-24>

В последние два-три десятилетия *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция (CD-АИ), вызванная токсигенными штаммами *Cl. difficile*, приобретает все большую значимость в решении актуальных проблем ОКИ (острых кишечных инфекций) ввиду увеличивающейся с каждым годом частоты выявления CD-АИ среди детей и взрослых, разнообразия клинических

проявлений болезни: от стертых бессимптомных форм диарей до тяжелых псевдомембранозных колитов с летальными исходами от 15 до 30% случаев, а также многообразия условий и факторов риска, способствующих ее развитию. Изучение условий и факторов риска развития *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции в настоящее время приобретает особую акту-

альность не только в связи с их расширением, но и в связи с появлением штаммов, продуцирующих третий, недавно открытый бинарный токсин, регистрацией «поликлинических» случаев CD-АИ и среди лиц молодого возраста, а также формированием и распространением клонов возбудителя с множественной антибиотикорезистентностью [1–15].

С рассматриваемых позиций, представленный анализ современной литературы об условиях и факторах развития *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции является важным этапом в решении проблемы ее диагностики, лечения и профилактики.

На сегодняшний день общепризнано, что ключевым фактором патогенеза развития *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции является снижение колонизационной резистентности кишечника, способствующее активной колонизации штаммов *Cl. difficile* и повышению их токсинообразования, приводящих к развитию CD-АИ [5, 16, 17]. Условий и факторов, способствующих снижению колонизационной резистентности кишечника, известно большое количество. И тем не менее, установлено, что именно антибиотики играют роль основного триггера в развитии CD-АИ. Еще в 1970 году Tedesco [17] связывал развитие *Cl. difficile*-ассоциированной диареи с клиндамицином. Активное использование в 1980-е гг. цефалоспоринов, обусловленное безопасностью и эффективностью их применения, явилось причиной развития *Cl. difficile*-ассоциированной диареи среди госпитализированных пациентов [1, 2, 5, 18–21]. В опытах на животных научно обоснована роль цефтриаксона (цефалоспорин III поколения) как триггера, провоцирующего развитие *Cl. difficile*-инфекции. Цефтриаксон, выделяясь с желчью в кишечник, способствовал нарушению его микробиоты, создавая тем самым селективные преимущества для *Cl. difficile*, приводящие к развитию клостридиоза [22].

Формируется устойчивое мнение, что любой антибактериальный препарат, может явиться триггером развития *Cl. difficile*-инфекции. При этом исследователи отмечают, что вероятность развития *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции определяется устойчивостью к ним штаммов возбудителя, а также активностью препарата в отношении анаэробных представителей микробиоценоза кишечника, создающих колонизационную резистентность против возможных патогенов, а такие антибиотики, как ван-

комицин, пиперациллин-тазобактам, высокоэффективные в отношении клостридий, могут предотвратить колонизацию кишечника данным патогеном во время терапии [5, 21, 23].

Оказывается, антибактериальные препараты, оказывающие минимальное угнетающее действие на представителей облигатной анаэробной микрофлоры (например, азтреонам), редко провоцируют развитие клостридиоза. Вместе с тем имеются наблюдения, что некоторые антибактериальные препараты (например, триметоприм-сульфаметоксазол и ципрофлоксацин) даже с минимальной активностью в отношении представителей анаэробной флоры кишечника, ассоциированы с развитием заболевания [6, 21, 24].

Наряду с этим В. А. Малов и соавт. [21] подчеркивают, что даже однократный прием антибиотика широкого спектра действия, независимо от дозы, способа введения и кратности введения может привести к нарушению микробиоты кишечника и развитию CD-АИ. Практически каждый антибактериальный препарат может быть ассоциирован с возникновением CD-АИ, так как он подавляет развитие нормальной микрофлоры кишечника. По их мнению, дать точную оценку риска возникновения CD-АИ как в отношении конкретного препарата, так и их комбинации сложно, так как необходимо учитывать тип штамма, распространенного в медицинском учреждении и его устойчивость к антибиотикам. Например, в Тайване заболеваемость CD-АИ при назначении цефалоспоринов III поколения составила 40%, цефалоспоринов IV поколения — 33,8%, пенициллинов в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз — 32,5%, фторхинолонов — 32,5%, карбапенемов — 26,3%. В одном из исследований цефалоспорины заменили на пиперациллин/тазобактам, и уровень заболевания снизился на 52%. Схожее исследование показало, что при замене пиперациллина/тазобактама на цефалоспорины, в частности на цефтриаксон и цефотетан, увеличилось число случаев CD-АИ.

Существуют исследования с противоположными результатами, где использование пиперациллина/тазобактама не было связано со значительным сокращением заболеваемости. В больнице Рио-де-Жанейро (Бразилия) при ретроспективном анализе пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), выяснилось, что развитию антибиотикоассоциированной диареи

в 81% случаев предшествовало введение пиперациллина/тазобактама, в 59% — карбапенемов, в 56% — фторхинолонов, в 50% — цефалоспоринов. Таким образом, в данном случае антибиотиками высокого риска развития CD-АИ были пиперациллин/тазобактам и карбапенемы, в частности меропенем [6].

Нарушение микроэкологии кишечника, сопровождающееся колонизацией токсигенных штаммов *Cl. difficile*, регистрируется и при обширных операциях на брюшной полости, длительном использовании назогастральных зондов и клизм, у пациентов реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии, при почечной терапии, при почечной недостаточности и некоторых других состояниях. К ним, в частности, относятся противоопухолевые антибиотики (доксорубин), препараты платины (цисплатин), антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат), циклофосфамид [1, 2, 5, 21].

И тем не менее, резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что под действием антибактериальных препаратов снижается колонизационная резистентность кишечника, способствующая активной колонизации штаммов *Cl. difficile* и повышению их токсинообразования. До недавнего времени считали, что два основных токсина — А и В — вызывают развитие диареи и колита: токсин А (TcdA) с молекулярной массой 308 кДа и токсин В (TcdB) с молекулярной массой 269 кДа. Оба токсина продуцируются возбудителем одновременно, действуют синергически и кодируются 19,6 кВ локусом патогенности PaLoc, отличающимся тем, что содержит гены, кодирующие как положительные, так и отрицательные регуляторы экспрессии токсинов, а также холин, который способствует высвобождению токсинов. По патогенному действию TcdA относится к энтеротоксинам, TcdB — к цитотоксинам. TcdB лишен энтеротоксигенной активности, но в 10 раз более мощный по своему патогенному действию [5, 15, 20]. Большинство токсигенных штаммов вырабатывают оба токсина (фенотип А+В+), но в последнее время увеличивается доля штаммов с фенотипом (А-В+), который ассоциируется с более высоким уровнем развития псевдомембранозного колита, чем (А+В+). Установлено, что токсин А, стимулируя гуанилатциклазу, повышает секрецию жидкости в просвете кишечника и способствует развитию диареи. Токсин В, обладая выраженным цитопатогенным действием, ингибирует процессы синтеза

белка в энтеро- и колоноцитах и нарушает функции их клеточных мембран, что приводит к потере калия и развитию электролитных нарушений. Оба токсина после проникновения в цитоплазму клеток инактивируют ряд сигнальных белков, обеспечивающих трансдукцию внутриклеточных сигналов (Rho, Rac, Cdc42), что приводит к угнетению функции фермента актинполимеразы [15], а это, в свою очередь, приводит к дезагрегации актиновых микрофиламентов цитоскелета эпителиоцитов кишечника, их деформации и, в конечном итоге, к гибели. Вероятный механизм нарушения межклеточных соединений и увеличения проницаемости монослоя эпителия под влиянием токсинов А и В связан с разрушением апикального и основного F-актина эпителиоцитов. Деструкция F-актина сопровождается диссоциацией белков адгезии — окклюдина, ZO 1 и ZO 2, расположенных в области плотных межклеточных контактов на боковой мембране клеток. Интерес представляют результаты экспериментальных исследований, доказавших участие токсинов А и В в повышении адгезивной активности других микроорганизмов (*Salmonella typhimurium*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*) к монослою энтероцитов процесса на клетки культуры ткани. При этом было отмечено, что токсин А в большей степени, чем токсин В, увеличивает проницаемость монослоя энтероцитов для указанных бактерий, что значительно облегчает микробную транслокацию.

Пожалуй, самыми значимыми результатами исследований последних десятилетий являются исследования, связанные с открытием патогенетической и эпидемиологической значимости нового штамма возбудителя — гипервирулентного фторхинолонрезистентного штамма *Cl. difficile* PCR ribotype 027 North American pulsed-field type 1 (NAPI) (REA type B1, toxinotype III) [15, 20, 25–28]. ПЦР-риботип 027 был впервые выделен в 1988 г. от 28-летней женщины с тяжелым псевдомембранозным колитом и до 2004 г. считался редко встречающимся ПЦР-риботипом, так как обнаруживался только у 6% штаммов. К настоящему времени имеются сведения, что бинарный токсин выявляется почти у двух третей штаммов возбудителя. Развитие в течение последних двух десятилетий крупных эпидемических вспышек CD-АИ с существенным ростом летальности, охватывающих несколько стационаров и регистрируемых длительное время [15, 20, 25–28],

связывают с широким распространением нового штамма возбудителя, продуцирующего бинарный токсин. Имеют место эпидемические вспышки, обусловленные другими «эпидемическими» риботипами возбудителя [15, 20]. В отделении интенсивной терапии на Тайване заболеваемость составила 120 случаев на 100 000 пациентов, а в Сингапуре за 5 мес — 53 случая на 100 000 населения [23]. В Англии за 3 мес появилось 8947 сообщений о CD-АИ. Оказалось, что после 2000 г. вспышки, зафиксированные в Северной Америке и Европе, в большинстве случаев были связаны с риботипом 027 *Cl. difficile*. В Великобритании он составляет 41% всех токсигенных типов, во время вспышки в Канаде его уровень достигал 75% при типировании методом ПЦР. Этот штамм впервые появился в Северной Америке и оттуда распространился в страны Европы. При определении эндонуклеаз рестрикцией было установлено, что это токсинотип III (VI), при определении электрофорезом — это NAP1, методом ПЦР — риботип 027. Этот штамм продуцирует не только токсины А и В, но в 6% случаев определяется третий токсин — бинарный, который обладает энтеротоксигенной активностью *in vitro*. Однако его роль в патогенезе диареи и колита до конца не изучена. Вместе с тем, у штамма имеется мутация в определенном участке гена, известном как *tcdC*, который регулирует транскрипцию токсина. Считается, что в данном случае происходит увеличение продукции токсина А в 16 раз, токсина В — в 23 раза, и параллельно увеличивается их вирулентность. Данный риботип обладает устойчивостью к новым фторхинолонам (моксифлоксацину и гатифлоксацину) [2, 5, 6, 9, 22, 23, 29].

Таким образом, в увеличении заболеваемости и усилении тяжести заболевания определенную роль играет штамм VI/NAP1/027, являющийся высокотоксичным и резистентным к фторхинолонам [8, 9, 16, 31–36].

Относительно недавно стал известен еще один токсический фактор белковой природы, продуцируемый некоторыми штаммами *Cl. difficile* и обладающий АДФ-рибозилтрансферазной активностью [5, 15]. Так, кроме вышеописанных токсинов А и В, *Cl. difficile* вырабатывает ряд гидролитических ферментов: хондроитин 4 сульфатазу, гиалуронидазу, гепариназу, коллагеназу и протеазы, роль которых в патогенезе *Cl. difficile*-ассоциированных болезней требует уточнения.

В 1988 г. S. P. Borriello и соавт. высказали предположение, что именно адгезия играет основную роль на начальном этапе развития инфекции [30]. С. Hennequin и соавт. в 2001 г. [цит. по Ю. В. Лобзину, 5] опубликовали результаты экспериментального исследования, свидетельствующего об участии одного из белков теплового шока (GroEL) в адгезии *Cl. difficile* к клеткам в культуре тканей. Полученная антисыворотка к этому белку блокировала контакт эпителиальных клеток с возбудителем, что подтверждает вероятную роль GroEL в качестве адгезина. Первым идентифицированным адгезином, продуцируемым *Cl. difficile*, стал поверхностный мембранный белок Cwp66 (66 кДа), кодируемый геном *cwp66* [5, 15]. Несколько позже был обнаружен ген *slpA*, кодирующий S layer precursor protein у некоторых вирулентных штаммов *Cl. difficile* (C253 и 79 685). Этот белок имеет на С-конце молекулы последовательность аминокислот, сходную с таковой у адгезина Cwp66. В геноме *Cl. difficile* также имеется ген *fliD*, кодирующий flagellar cap protein, который, как предполагается, выполняет специфические функции, обеспечивая прикрепление возбудителя к рецепторам эпителиоцитов слизистой оболочки.

Важную роль в развитии CD-АИ играет возраст. AD-АИ чаще встречается во внутрибольничных условиях у пожилых и ослабленных пациентов. Однако в последние годы нередко случаи CD-АИ регистрируются у молодых. Среди молодого здорового населения заболевание получило большое распространение во внебольничных условиях. Статистически установлено, что клостридиозная инфекция значительно реже регистрируется у детей, нежели чем у взрослых. У детей первых месяцев жизни частота носительства токсигенных штаммов *Cl. difficile* достигает 70% [5, 11, 20, 37].

Колонизация кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile*, вероятнее всего, происходит в первую неделю жизни, независимо от пути родоразрешения или характера вскармливания младенцев. В этом отношении интерес представляют результаты исследования, свидетельствующие, что у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, токсин *Cl. difficile* был выделен в 55% случаев, однако кишечные проявления, включая клиническую картину некротизирующего энтероколита, с равной частотой отмечались как среди токсин-положитель-

ных, так и токсин-отрицательных младенцев [11]. Существует мнение, что асимптоматическое бактерионосительство *Cl. difficile* у детей первых месяцев жизни и крайне низкая частота развития у них манифестных форм инфекции объясняются особенностями строения клеточной мембраны кишечного эпителия.

Предполагается, что у детей раннего возраста эпителиальные клетки слизистых оболочек кишечника не имеют рецепторов к токсинам *Cl. difficile*. Не исключено, что в формировании транзиторной резистентности к данной инфекции также имеет значение и наличие у младенцев материнских антикlostридиальных антител, полученных трансплацентарно. Кроме того, нельзя исключить и участие секреторного иммуноглобулина А, содержащегося в грудном молоке матери, способного связывать токсин А, вырабатываемый возбудителем, а также взаимодействовать со специфическими рецепторами кишечного эпителия [11]. Тяжелое течение кlostридиозной инфекции среди детей первого полугодия жизни может быть при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта. Так, случаи псевдомембранозного колита были описаны при аутопсии у младенцев с болезнью Гиршпрунга, некротизирующим энтероколитом [11, 32].

Следует иметь в виду, что дети раннего возраста с асимптоматическим носительством *Cl. difficile* представляют эпидемическую опасность. Так, например, М. Т. Нескер в 2008 г. описал случай рецидивирующего течения кlostридиозной инфекции у 19-летней женщины в послеродовом периоде, источником которой явился ее новорожденный ребенок — носитель токсигенного штамма *Cl. difficile* [цит. по Ю. В. Лобзину, 5]. По мере развития нормальной микрофлоры кишечника к возрасту от 6 до 12 мес число носителей *Cl. difficile* уменьшается, составляя только 6–9% к концу года. Частота колонизации кишечника *Cl. difficile* среди пациентов старше 2 лет сравнима с таковой у взрослых и составляет около 3%. Однако наибольший риск развития заболевания имеют пациенты пожилого возраста. Данные исследований указывают на то, что у больных старше 65 лет частота развития кlostридиозной инфекции на фоне антибактериальной терапии в 20 раз выше, чем у лиц молодого возраста [5, 6]. Наиболее частая причина диареи у этих пациентов — применение цефалоспоринов III поколения. На основании результа-

тов многофакторного анализа А. Selva O'Callaghan и соавт. выявили основные факторы риска развития *Cl. difficile*-ассоциированной диареи у пациентов пожилого возраста. К наиболее важным из них относятся, в частности, интубация дыхательных путей и продолжительная антибактериальная терапия [1, 5, 21]. Серьезную проблему для взрослых представляет рецидивирующее течение CD-АИ. Частота ее колеблется от 5 до 35% [1, 35, 38, 39]. Эта ситуация обусловлена резким снижением «колонизационной резистентности» у пациента с рецидивирующим течением, обусловленным изменениями характера микрофлоры с возрастом. Изучение стула пациентов пожилого возраста с *Cl. difficile*-ассоциированной инфекцией продемонстрировало заметное снижение количества и разнообразия видов бактериоидов, превотелл и бифидобактерий в кале по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц соответствующей возрастной группы. Кроме того, рецидивирующие эпизоды СА-АИ постепенно уменьшают разнообразие микроорганизмов в кале [39]. Пациенты, страдающие острой инфекцией, выделяют *Cl. difficile* в количестве от 1×10^7 до 1×10^9 КОЕ/мл фекалий. Превышение уровня 1×10^7 КОЕ/мл свидетельствует о его клинической значимости [35].

Онкологические больные также относятся к группе высокого риска развития этого заболевания, так как противоопухолевые препараты, с одной стороны, обладают некоторой антимикробной активностью, а с другой — повреждают слизистую оболочку кишки. При этом нарушается не только секреция и всасывание, что обуславливает развитие диареи, но и повреждается кишечный барьер. После интенсивных курсов химиотерапии появление колита обычно совпадает по времени с развитием нейтропении. Об этом нужно помнить при поиске очага инфекции у больных с лихорадкой на фоне нейтропении, а также при выборе препаратов для лечения больных с фебрильной нейтропенией и сопутствующей диареей, часто связанной с *Cl. difficile* [1, 40].

Важную роль в развитии CD-АИ играет способность иммунной системы пациента к продукции антитоксических антител. В исследовании Л. Купе и соавт. было показано, что пациенты, у которых не отмечалось повышение антитоксических IgA при первом эпизоде кlostридиозной инфекции, в 48 раз чаще подвержены рецидивам заболевания, чем паци-

енты с адекватным антителообразованием [41]. Частота возникновения CD-АИ среди пациентов, длительно пребывающих в стационаре, колеблется от 30,8 до 40,3%. В отличие от внутрибольничных CD-АИ, внебольничная заболеваемость низка: примерно 7–8 человек на 100 000 пациентов в год [33]. Среди госпитализированных пациентов частота носительства колеблется от 15 до 25%, а в лечебных учреждениях, где инфекции, вызванные *Cl. difficile*, являются эндемичным заболеванием, частота носительства достигает 50% [5, 20, 34]. В стационарах с большим количеством коек (200 и более) создаются благоприятные условия для сохранения спор клостридий и передачи их от больных и носителей к восприимчивым пациентам. Повторные и длительные госпитализации, пребывание пациентов в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции, оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, инвазивные диагностические процедуры (биопсия костного мозга, катетеризация вен и артерий, мочевого пузыря, гемодиализ, бронхоскопия, клизмы, фиброгастроскопия) прямо пропорциональны частоте колонизации *Cl. difficile*. Наиболее важным фактором распространения внутрибольничной инфекции являются руки медицинского персонала, контаминированные спорами возбудителя. Споры возбудителя обнаруживаются и на различных объектах больничной среды, включая постель пациента с манифестными формами инфекции, пол, спинку кровати, туалет, подкладные судна [1, 5, 11, 21, 42–45].

Необходимо отметить, что клинически манифестные формы *Cl. difficile* инфекции реализуются только при наличии всех основных патогенетических факторов риска. В качестве примера приводим результаты анализа 88 случаев диареи с гемоколитом у детей, госпитализированных ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского за период 2009–2010 гг. (Москва). У 13 детей из числа обследованных в фекалиях обнаружены токсины А и В *Cl. difficile*, что составило 14,7%. В подавляющем большинстве случаев (84,6%) диарея развивалась на фоне антибиотикотерапии или в ранние сроки (1–3 дня) после окончания курса, и лишь у 2 детей, обследованных по поводу гемоколита, в анамнезе отсутствовали указания на предшествующую терапию антибактериальными препаратами. В 38,5% случаев дети были госпитализированы в стационар с диагнозом «острая кишечная ин-

фекция». У 2 детей причиной для госпитализации послужило развитие кишечного кровотечения без изменения частоты и консистенции стула. Одинаково часто (в 15,4% случаев) *Cl. difficile*-ассоциированные диареи развивались у детей на фоне антибиотикотерапии, проводимой по поводу респираторной инфекции и сепсиса. У 1 ребенка в генезе гемоколита установлена этиологическая роль *Cl. difficile* вследствие проводимой антихеликобактерной терапии язвенной болезни желудка. В одном случае развитие *Cl. difficile*-ассоциированного колита имело место у ребенка с шунтозависимой гидроцефалией, получавшего антимикробную терапию по поводу гнойного вентрикулита. В возрастной структуре превалировали дети первых 3 лет жизни (69,2%), средний возраст заболевших составил $2,43 \pm 0,71$ года. Среди 11 детей, получавших антибактериальную терапию, в 6 случаях (54,5%) проводилась монотерапия, пяти детям назначалась комбинированная или последовательная антибиотикотерапия двумя и более препаратами. В структуре антимикробных препаратов доминировали цефалоспорины III и IV поколений (72,7%), фторхинолоны, аминогликозиды и карбапенемы назначались реже (по 18,2%). В единичных случаях дети получали цефалоспорины I поколения, аминопенициллины, макролиды, нитрофураны [46].

При изучении CD-АИ выявлены и другие факторы риска: пребывание пациентов в ОРИТ, степень тяжести сопутствующих заболеваний, оперативные вмешательства, наличие почечной недостаточности, воспалительные заболевания толстой кишки, химиотерапия, пониженная кислотность в желудке, прием ингибиторов протонной помпы, гипоальбуминемия, энтеральное питание, ишемия кишки, иммуносупрессия. К группе высокого риска относятся и пациенты с тяжелыми ожогами, уремией, гемобластомами, а также больные, которым проводились операции на органах брюшной полости [5, 32–34, 37, 39, 40, 47].

Многофакторный регрессионный анализ более 500 тыс. историй болезни в 172 стационарах США с 1993 по 1998 г. позволил выявить достоверную корреляционную связь *Cl. difficile* ассоциированного колита с ВИЧ-инфекцией, кандидозом, злокачественными новообразованиями и химиотерапией, дефицитом питания, аспирационной пневмонией, кишечной непроходимостью, дивертикулезом, почечной недоста-

точностью, инфекциями мочевыводящих путей, длительной гиподинамией и остеомиелитом. Оперативные вмешательства на органах грудной клетки, биопсия костного мозга, катетеризация артерий и вен, мочевого пузыря, гемодиализ, наложение гастростомы, по данным этого исследования, также часто приводят к развитию *Cl. difficile*-ассоциированного колита [33].

Собственно ВИЧ-инфекция не предрасполагает к колонизации *Cl. difficile*. Между тем, по данным L. R. Mody и соавт., [48], у 75,5% ВИЧ-инфицированных пациентов с развившейся *Cl. difficile*-ассоциированной диареей заканчивается летальным исходом. Высокая частота и тяжесть течения болезней, связанных с *Cl. difficile*, у ВИЧ-инфицированных обусловлена не повышенной восприимчивостью этой категории пациентов к возбудителю CD-АИ, а интенсивной антимикробной химиотерапией, проводимой в связи с резким дефицитом иммунитета, и, следовательно, снижением противоинфекционной защиты организма.

J. Wistrom и соавт. подчеркивают, что на частоту возникновения CD-АИ существенно не влияют катетеризация сосудов, эндоскопические исследования, операции на органах брюшной полости или одно из таких сопутствующих заболеваний, как диабет. В то же время эти исследователи отмечают, что риск развития *Cl. difficile* ассоциированных болезней резко возрастает при наличии 2 и более указанных сопутствующих заболеваний, а также при продолжительности антибактериальной терапии более 3 сут [49]. В другом сравнительном исследовании, оценивавшем влияние факторов риска у бессимптомных носителей *Cl. difficile* и лиц с манифестными формами инфекции, продемонстрировано, что пациенты, имевшие более трех острых проблем, связанных со здоровьем, трех сопутствующих заболеваний, или получавшие антимикробные препараты более 20 дней, имеют более высокий риск развития клинически манифестных форм — диареи и колита [4, 46].

Выводы. Высокий уровень заболеваемости инфекции *Cl. difficile* среди детей и взрослых определил растущий интерес к изучению различных аспектов *Cl. difficile*-ассоциированных

заболеваний. Из представленных материалов аналитического обзора видно: неизменным остается утверждение, что нарушение микробиоты кишечника лежит в основе патогенеза развития CD-АИ. Нарушение микробиоценоза под действием антибиотиков — основной фактор риска развития CD-АИ. В последние годы появились работы, подтверждающие, что нарушение микророзкосистемы кишечника нередко связано с использованием не только антибиотиков, а препаратов, обладающих антимикробной активностью, приводящих также к активной колонизации кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile* с последующей активной продукцией возбудителем токсинов. Для развития CD-АИ недостаточно только колонизации кишечника *Cl. difficile*, как и нарушения нормального состава кишечной микрофлоры, не приведет к развитию заболевания без участия токсигенных штаммов *Cl. difficile*. В последнее время расширились представления о факторах риска развития инфекции. Изменение микробиоты с последующим развитием CD-АИ может быть обусловлено применением противоопухолевых химиопрепаратов, лучевой терапией, оперативными вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта, болезнями или травмами, приводящими к нарушению кровоснабжения и ишемии внутренних органов длительное пребывание пациента в стационаре и иммуносупрессия. Нарушение микроэкологии кишечника, сопровождающееся колонизацией токсигенных штаммов *Cl. difficile*, регистрируется и при обширных операциях на брюшной полости, длительном использовании назогастральных зондов и клизм, у пациентов реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии, при почечной терапии, при почечной недостаточности и некоторых других состояниях. Возрастает частота регистрации случаев CD-АИ среди подростков и лиц молодого возраста. Описаны внутрибольничные вспышки CD-АИ, вызванные риботипом 01 и гипервирулентным штаммом — риботипом 027 — *Cl. difficile* (токсин А-, В+) Все чаще появляются сообщения о регистрации случаев CD-АИ, обусловленных внебольничными штаммами *Cl. difficile*.

Литература

1. Дмитриева Н. В., Ключникова И. А., Шильникова И. И. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция (Обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал.— 2014.— № 1 (61).— С. 47–53.

2. *Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Тертычный А. С., Полуэктова Е. А., Лапина Т. Л., Ляшенко О. С., Ивашкин К. В.* Clostridium difficile-ассоциированная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2016.— № 25 (6).— С. 5–17.
3. *Кветная А. С., Макриди П. С., Бехтерева М. К.* Современное состояние лабораторной диагностики Clostridium difficile-ассоциированной инфекции // Журнал инфектологии.— 2013.— Т. 5, № 3.— С. 5–13.
4. *Кветная А. С., Макриди П. С., Бехтерева М. К.* Этиопатогенетические и эпидемиологические особенности Clostridium difficile-ассоциированной инфекции // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена.— 2014.— № 3.— С. 52–57.
5. *Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Иванов Г. А.* Современные представления об инфекции Clostridium difficile // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2002.— Т. 4, № 3.— С. 200–232.
6. *Balassiano I. T., Santos-Filho J., Barros de Oliveira M. P. et al.* An outbreak case of Clostridium difficile-associated diarrhea among elderly inpatients of an intensive care unit of a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brasil // J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 2010.— Vol. 68.— P. 449–455.
7. *Vacci S., Milbak K., Kjeldsen M. K., Olsen K. E. P.* Binary toxin and death after Clostridium difficile infection // Emerging infections diseases.— 2011.— Vol. 17, No 6.— P. 976–982.
8. *Bauer M. P., Van Dissel J. T.* Alternative strategies for Clostridium difficile infection // J. Antimicrob. Agents.— 2009.— Vol. 33 (1).— P. 51–56.
9. *Bauer M. P., Kuijper E. J., Van Dissel J. T.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI) // J. Clin. Microbiol. Infect.— 2009.— Vol. 15 (12).— P. 1067–1079.
10. Clostridium difficile infection in Europe // A CDI Europe Report April.— 2013.— Vol. 44.
11. *Cohen S. H., Peroling D. N., Johnson S. et al.* Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // Infect. Control. Hosp. Epidemiol.— 2010.— Vol. 31 (5).— P. 431–455.
12. *Delmee M.* The Clostridium difficile epidemic in Europe: difficulties and diagnosis // Clostridium difficile: an old bug with new tricks? Abstract booklet.— 2007.— P. 12–19.
13. *Garthright W. E., Archer D. I., Kvenberg J. E.* Estimates of incidence and cost of intestinal infectious diseases in the United States // Public Health Rep.— 1988.— Vol. 103.— P. 107–115.
14. *Hensgens M. P., Goorhuis D. W., Notermans B. H.* Decrease of hypervirulent Clostridium difficile PCR ribotype 027 in the Netherlands // Euro Surveill.— 2009.— № 14 (45).— P. 194–202.
15. *Rupnik M., Wilcox M. H., Gerding D. N.* Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and Pathogenesis // Nat. Rev. Microbiol.— 2009.— Vol. 7.— P. 526–536.
16. *Deneve C., Janoir C., Poilane I. et al.* New trends in Clostridium difficile virulence and pathogenesis // J. Antimicrob. Agents.— 2009.— Vol. 33 (1).— P. 24–28.
17. *Tedesco F. J., Barton R. W., Alpers D. H.* Clindamycin associated colitis: a prospective study // Ann. Intern. Med.— 1974.— Vol. 81.— P. 429–433.
18. *Белоусова О. Ю.* Пробиотики при антибиотик-ассоциированной диарее у детей: обоснованный выбор // Здоровье ребенка.— 2016.— № 5 (73).
19. *Загордонец Л. В., Крамарев С. А., Береговая Т. В. и др.* Антибиотик-ассоциированная диарея: механизмы развития и возможности коррекции // Здоровье ребенка.— 2013.— № 7 (50).— С. 1–7.
20. *Захаренко С. М., Пономарев С. В.* Заболевания, ассоциированные с Clostridium difficile // Лечение и профилактика.— 2012.— Т. 3, № 4.— С. 82–89.
21. *Малов В. А.* Антибиотико-ассоциированные диареи // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2002.— № 1 (4).— С. 27.
22. *Третьяков В. А.* Определение биологической активности токсинов Clostridium difficile в экспериментах in vivo и in vitro // Журн. микроб. эпид. и иммунол.— 1998.— Т. 1, № 6.— С. 11–18.
23. *Chung Chih-Huan, Wu Chi-Jung, Lee Hsin-Chun et al.* Clostridium difficile infection at a medical center in Southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis // J. Microbiol. Immunol. Infect.— 2010.— Vol. 43.
24. *Owens R. C., Donskey C. J., Gaynes R. P., Loo V. G., Muto C. A.* Antimicrobial Associated Risk Factors for Clostridium difficile infection // Clin. Infect. Dis.— 2008.— Vol. 15, No 46, Suppl. 1.— P. 19–31.
25. *Debast S. B., Vaessen N., Choudry A. E. et al.* Successful combat of an outbreak due to Clostridium difficile PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors // Clin. Microbiol. Infect.— 2009.— Vol. 15.— P. 427–434.

26. *Hell M., Bermhofer C., Stalzer P., Claassen E.* Robotics in *Clostridium difficile* infection: //Beneficial Microbes.— 2013.— № 4 (1).— P. 3951.
27. *Hemminger J., Balada-Llasat J. M., Raczkowski M. et al.* Two case reports of *Clostridium difficile* bacteremia, one with the epidemic NA P-1 strain // *Infection*.— 2011.— № 39.— P. 371–373.
28. *Huang H., Fang H., Weintraub A., Nord C. E.* Nord Distinct ribotypes and rates of antimicrobial drug resistance in *Clostridium difficile* from Shanghai and Stockholm // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2009.— Vol. 15.— P. 1170–1173.
29. Червонская Г. П., Третьяков В. А., Миронова Л. Л. Сравнительная характеристика морфологических изменений, вызванных цитотоксическим действием фильтрата *Clostridium difficile* штамма в культурах клеток // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии.— 1998.— Т. 1, № 7.— С. 3–6.
30. *Borriello S. P., Wren B. W., S. Hyde et al.* Molecular, immunological and biological characterization of a toxin A negative, toxin B positive strain of *Clostridium difficile* // *Infect. Immun.*— 1992.— Vol. 60.— P. 4192–4199.
31. *Carman R. J., Genheimer C. W., Rafii F. et al.* Diversity of moxifloxacin resistance during a nosocomial outbreak of a predominantly ribotype ARU 027 *Clostridium difficile* diarrhea // *J. Anaerobe*.— 2009.— Vol. 15.— P. 244–248.
32. *Dawson L. F., Valiente E., Wren B. W.* *Clostridium difficile* — a continually evolving and problematic pathogen // *Infect. Genet. Evolut.*— 2009.— Vol. 9.— P. 1410–1417.
33. *Germansky K. A., Kelly C. P.* *Clostridium difficile* infection // *Hosp. Med. Clin.*— 2012.— Vol. 1, Iss. 1. P. 69–86.
34. *Kee V. R.* *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management // *American J. Geriatric. Pharmacotherapy*.— 2012.— Vol. 10 (1).— P. 14–24.
35. *Meader E., Mayer M. M., Gasson M. J. et al.* Bacteriophage treatment significantly reduces viable *Clostridium difficile* and prevents toxin production in an in vitro model system // *J. Anaerobe*.— 2010.— Vol. 16.— P. 549–554.
36. *Verdoorn B. P., Orenstein R., Rosenblatt J. E. et al.* High prevalence of tcdC deletion-carrying *Clostridium difficile* and lack of association with disease severity // *J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010. Vol. 66. P. 24–28.
37. Жуков Н. В. Диарея у пациентов, получающих цитостатическую терапию // Сопроводительная терапия в онкологии.— 2005.— № 3.— С. 2–10.
38. Гончар Н. В., Ныркова О. И., Раздьяконова И. В., Кветная А. С. Рецидивирующее течение инфекции *Clostridium difficile* у ребенка 13 лет // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2016.— Vol. 125 (1).— С. 121–125.
39. *Bakken J. S.* Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection // *J. Anaerobe*.— 2009.— Vol. 15.— P. 285–289.
40. Шевола Д., Дмитриева Н. В. Осложнения антибактериальной терапии: дисбактериоз кишечника и псевдомембранозный колит // Послеоперационные инфекционные осложнения / под ред. Н. В. Дмитриевой, И. Н. Петуховой.— М.: Практическая медицина, 2013.— С. 363–378.
41. *Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C. P.* Association Between Antibody Response to Toxin A and Protection Against Recurrent *Cl. difficile* Diarrhea // *Lancet*.— 2001.— Vol. 357.— P. 189–193.
42. Шон И. В. Комплексный взгляд на проблему внутрибольничной диареи, вызванной *Clostridium difficile* и не только // Болезни и антибиотики.— 1(8).— 2013.— С. 1–9.
43. *Goorhuis A., Legaria M. C., van den Berg R. J. et al.* Application of multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis to determine clonal spread of toxin A-negative *Clostridium difficile* in a general hospital in Buenos Aires, Argentina // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2009.— Vol. 15.— P. 1080–1086.
44. *Sambol S. P., Merrigan M. M., Lysterly D. et al.* Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease // *Infect Immun.*— 2000.— Vol. 68.— P. 5480–5487.
45. *Vonberg R. P., Weitzel-Kage D., Behnke M. et al.* Worldwide Outbreak Database: the largest collection of nosocomial outbreaks // *Clin and Epidemiol study*.— 2010.— Vol. 39.— P. 29–34.
46. Мазанкова Л. Н., Горбунов С. Г., Юнес Б. Фекальный кальпротектин как маркер воспаления толстой кишки при разных вариантах течения *Clostridium difficile*-инфекции у детей // Детские инфекции.— 2013.— № 2.— С. 12–16.
47. *Goldstein E. J. C., Citron D. M., Tyrrell K. L., Warren Y. A.* Bactericidal activity of televancin, vancomycin and metronidazole against *Clostridium difficile* // *J. Anaerobe*.— 2010.— Vol. 16.— P. 220–222.
48. *Mody L. R., Smith S. M., Dever L. L.* *Cl. difficile*-associated diarrhea in a VA medical center: clustering of cases, association with antibiotic usage, and impact in HIV-infected patients // *Infect Control Hosp Epidemiol*.— 2001.— Vol. 22.— P. 42–45.
49. *Wistrom J., Norrby S. K., Myhre E. B., Eriksson S., Granstrom G., Nord C. E., Svenungsson B.* Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients; a prospective study // *J. Antimicrob Chemother.*— 2001.— Vol. 47.— P. 43–50.

References

1. Dmitrieva N. V., Klyuchnikova I. A., Shilnikova I. I., *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2014, No. 1 (61), pp. 47–53.
2. Ivashkin V. T., Shifrin O. S., Tertychnyj A. S., *Ros. zhurn. gastroentrol. gepatol. koloproctol.*, 2016, No. 25 (6), pp. 5–17.
3. Kvetnaya A. S., Makridi P. S., Behtereva M. K., *Zhurnal infektologii*, 2013, vol. 5, No. 3, pp. 5–13.
4. Kvetnaya A. S., Makridi P. S., Behtereva M. K., *Medicinskij alfavit. Epidemiologiya i gigiena*, 2014, No. 3, pp. 52–57.
5. Lobzin Yu. V., Zaharenko S. M., Ivanov G. A., *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, 2002, vol. 4, No. 3, pp. 200–232.
6. Balassiano I. T., Santos-Filho J., Barros de Oliveira M. P. et al., *Brasil, J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2010, vol. 68, pp. 449–455.
7. Bacci S., Milbak K., Kjeldsen M. K., Olsen K. E. P., *Emerging infections diseases*, 2011, vol. 17, No. 6, pp. 976–982.
8. Bauer M. P., Van Dissel J. T., *J. Antimicrob. Agents*, 2009, vol. 33 (1), pp. 51–56.
9. Bauer M. P., Kuijper E. J., Van Dissel J. T. J. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15 (12), pp. 1067–1079.
10. *Clostridium difficile infection in Europe //A CDI Europe Report April*, 2013, vol. 44.
11. Cohen S. H., Peroling D. N., Johnson S. et al., *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2010, vol. 31 (5), P. 431–455.
12. Delmee M., *Clostridium difficile: an old bug with new tricks?* Abstract booklet, 2007, pp. 12–19.
13. Garthright W. E., Archer D. I., Kvenberg J. E., *Public Healse Rep.*, 1988, vol. 103, pp. 107–115.
14. Hensgens M. P., Goorhuis D. W., *Euro Surveill*, 2009, No. 14 (45), pp. 194–202.
15. Rupnik M., Wilcoh M. H., Gerding D. N., *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009, vol. 7, pp. 526–536.
16. Deneve C., Janoir C., Poilane I. et al., *J. Antimicrob. Agents*, 2009, vol. 33 (1), pp. 24–28.
17. Tedesco F. J., Barton R.W., Alpers D.H., *Ann. Intern. Med.*, 1974, vol. 81, pp. 429–433.
18. Belousova O. Yu., *Zdorove rebenka*, 2016, No 5 (73).
19. Zakordonec L. V., Kramarev S. A., Beregovaya T. V. i dr., *Zdorove rebenka*, 2013, No. 7 (50), pp. 1–7.
20. Zaharenko S. M., Ponomarev S. V., *Lechenie i profilaktika*, 2012, T. 3, No. 4, pp. 82–89.
21. Malov V. A., *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, 2002, No 1 (4), pp. 27.
22. Tretyakov V. A., *Zhurn. mikrob. epid. i immunol.*, 1998, T. 1, No. 6, pp. 11–18.
23. Chung Chih-Huan, Wu Chi-Jung, Lee Hsin-Chun et al., *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2010, vol. 43.
24. Owens R. C., Donskey C. J., Gaynes R. P., Loo V. G., Muto C. A., *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 15, No. 46, Suppl. 1, pp. 19–31.
25. Debast S. B., Vaessen N., Choudry A. E. et al., *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15, pp. 427–434.
26. Hell M., Bermhofer C., Stalzer P., Claassen E., *Beneficial Microbes*, 2013, No. 4 (1), pp. 3951.
27. Hemminger J., Balada-Llasat J. M., Raczkowski M. et al., *Infection*, 2011, No. 39, pp. 371–373.
28. Huang H., Fang H., Weintraub A., Nord C. E., *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15, pp. 1170–1173.
29. Chervonskaya G. P., Tretyakov V. A., Mironova L. L., *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii*, 1998, vol. 1, No 7, pp. 3–6.
30. Borriello S. P., Wren B. W., S. Hyde et al., *Infect. Immun.*, 1992, vol. 60, pp. 4192–4199.
31. Carman R. J., Genheimer C. W., Rafii F. et al., *J. Anaerobe*, 2009, vol. 15, pp. 244–248.
32. Dawson L. F., Valiente E., Wren B. W., *Infect. Genet. Evolut.*, 2009, vol. 9, pp. 1410–1417.
33. Germansky K. A., Kelly C. P., *Hosp. Med. Clin.*, 2012, vol. 1, Iss. 1, pp. 69–86.
34. Kee V. R., *Amer. J. Geriatric. Pharmacotherapy*, 2012, vol. 10 (1), pp. 14–24.
35. Meader E., Mayer M. M., Gasson M. J. et al., *J. Anaerobe*, 2010, vol. 16, pp. 549–554.
36. Verdoorn B. P., Orenstein R., Rosenblatt J. E. et al., *J. Diagn. Mircobiol. Infect. Dis.* 2010. vol. 66, pp. 24–28.
37. Zhukov N. V., *Soprovoditelnaya terapiya v onkologii*, 2005, No. 3, pp. 2–10.
38. Gonchar N. V., Nyrkova O. I., Razdyakonova I. V., Kvetnaya A. S., *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2016, vol. 125 (1), pp. 121–125.
39. Bakken J. S., *J. Anaerobe*, 2009, vol. 15, pp. 285–289.
40. Shevola D., Dmitrieva N. V. *Posleoperacionnye infekcionnye oslozhneniya*, pod red. N. V. Dmitrievoy, I. N. Petuhovoj, Moscow: Prakticheskaya medicina, 2013, pp. 363–378.
41. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C. P., *Lancet*, 2001, vol. 357, pp. 189–193.
42. Shop I. V., *Bolezni i antibiotiki*, 2013, 1 (8), pp. 1–9.
43. Goorhuis A., Legaria M. C., van den Berg R. J. et al., *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15, pp. 1080–1086. -
44. Sambol S. P., Merrigan M. M., Lyerly D. et al., *Infect Immun.*, 2000, vol. 68, pp. 5480–5487.
45. Vonberg R. P., Weitzel-Kage D., Behnke M. et al., *Clin. and Epidemiol study*, 2010, vol. 39, pp. 29–34.
46. Mazankova L. N., Gorbunov S. G., Yunes B., *Detskie infekcii*, 2013, No. 2, pp. 12–16.
47. Goldstein E. J. C., Citron D. M., Tyrrell K. L., Warren Y. A., *J. Anaerobe*, 2010, vol. 16, pp. 220–222.

48. Mody L. R., Smith S. M., Dever L. L., *Infect Control Hosp. Epidemiol.*, 2001, vol. 22, pp. 42–45.
49. Wistrom J., Norrby S. K., Myhre E. B., Eriksson S., Granstrom G., Nord C. E., Svenungsson B., *J. Antimicrob Chemother.*, 2001, vol. 47, pp. 43–50.

Поступила в редакцию: 28.02.2017 г.

Контакт: Лобзин Юрий Владимирович, тел.: +7 812 234-60-04

Сведения об авторах:

Лобзин Юрий Владимирович — директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7 812 234-60-04;

Кветная Ася Степановна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9, e-mail: asya41@mail.ru, тел.: +7 911 713-64-96;

Железова Людмила Ильинична — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9, e-mail: Ludabac@list.ru, тел.: +7 981 982-61-23.