

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННЫЙ КОЛИТ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.Н. Зубань, М.Н. Решетников, М.С. Скопин

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS IN SURGICAL PRACTICE

O.N. Zuban, M.N. Reshetnikov, M.S. Scopin

Цель исследования. Изучить заболеваемость и клинические характеристики осложненной *Clostridium difficile*-инфекции (КДИ), ассоциированной с противотуберкулезной терапией.

Материалы и методы исследования. Одноцентровое исследование, включающее ретроспективный анализ клинических проявлений осложненной КДИ у 36 пациентов, принимавших противотуберкулезные препараты (ППП) в 2013–2015 гг.

Результаты. Осложненная КДИ, потребовавшая перевода в хирургическое отделение, развилась у 36 из 10 675 впервые выявленных больных туберкулезом на фоне приема ППП. Заболеваемость только этой терминальной стадией КДИ составила 3,37 случая на 1000 пациентов. 25 (69,4%) из них принимали комбинацию препаратов, включающую рифампицин. Назначение только метронидазола у 12 пациентов привело к улучшению у 8 (75,0%), метронидазола и ванкомицина внутрь у 8 привело к улучшению у 7 (87,5%). Рифампицин на время лечения КДИ отменен всем больным. Среди больных с улучшением 16 продолжали прием ППП, а 6 прекратили его. Существенных различий в регрессе симптомов КДИ между группами, продолжившими и прекратившими прием ППП, не отмечено.

Заключение. Прием ППП является не менее существенной причиной развития КДИ, чем применение других антибиотиков. Особое внимание должно быть уделено больным с жалобами на боль в животе и диареей на фоне противотуберкулезной терапии. Не всегда надо прекращать прием ППП. Решение о прерывании противотуберкулезного лечения не должно зависеть от тяжести и распространенности туберкулезной болезни.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированный колит, туберкулез, хирургия.

Введение

Clostridium difficile – это токсин-продуцирующая анаэробная бактерия, вызывающая антибиотик-ассоциированный колит и являющаяся наиболее частой причиной нозокомиальной диареи [1]. Клиническая картина вызванной *C. difficile* инфекции (КДИ) может быть бессимптомной либо проявляться от

Aims. To determine the incidence and clinical characteristics of tuberculosis medication-associated *Clostridium difficile* infection.

Methods. This single center study included patients from one hospital enrolled from 2013 to 2015. A retrospective analysis was conducted to identify the clinical features of *C. difficile* infection in patients who received TB medication.

Results. *C. difficile* infection developed in 36 of the 10675 patients prescribed TB medication, representing a total incidence of infection of 3.37 cases per 1,000 adults. 25 (69,4%) patients were treated with rifampin. The patients were usually treated with oral metronidazole, which produced improvement in 8 of the 12 (75,0%), combined treatment with oral vancomycin led to improvement in 7 of the 8 (87,5%). Rifampin was discontinued during CDI treatment for all patients. There were no significant differences in improvement between patients treated continuously (n=10) and patients in whom treatment was discontinued (n = 6).

Conclusion. The incidence of *C. difficile* infection after TB medication was not low considering the relatively low TB medication dosage compared to other antibiotics. It may not be always necessary to discontinue TB medication. Instead, decisions concerning discontinuation of TB medication should be based on TB status.

Keywords: antibiotic-associated colitis, tuberculosis, surgery

различной степени тяжести диареи до развития токсического мегаколона и фульминантного псевдомембранозного колита (ПМК). В последние годы отмечается прогрессивный рост заболеваемости, тяжести и числа осложнений КДИ, которые сопровождаются, несомненно, большим уровнем болезненности и смертности [5, 12, 14, 22]. Эти изменения в эпидемиологии

КДИ отчасти обусловлены появлением гипервирулентного штамма *C. difficile*, описанного в нескольких мировых исследованиях. Однако данные о заболеваемости и клиническом течении КДИ у больных, получающих противотуберкулезную терапию, остаются неизвестными.

Традиционно факторами риска для КДИ считают госпитализацию, пожилой возраст, перенесенные операции или манипуляции на органах желудочно-кишечного тракта [7]. Среди этих факторов риска особенно важен прием антибиотиков в анамнезе. В национальном исследовании, проведенном в Южной Корее [15], большинство пациентов (91,7%) принимали антибиотики до установления диагноза КДИ. Противотуберкулезные препараты (ПТП) обычно не ассоциируют с заболеваемостью КДИ. Взаимосвязь рифампицина с ПМК впервые отмечена в 1980 г. [8]. С 1980 по 2016 гг. нами в библиотеке PubMed обнаружено всего 13 сообщений о рифампицин-ассоциированной КДИ. В наиболее позднем из них [19] КДИ зарегистрирована у 54 из 19 080 пациентов, получавших ПТП (2,83 случая на 1000 взрослых), причем 51 из 54 больных (94,4%) получали рифампицин.

В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом в 2015 г. составила 57,7 на 100 тыс. населения [2]. В то время как развитие КДИ на фоне приема ПТП в странах Запада не является проблемой в связи с низкой заболеваемостью туберкулезом, Россия остается страной, где множеству пациентов назначают по меньшей мере шестимесячный курс противотуберкулезной терапии. В настоящем исследовании мы сосредоточились на тех случаях ПТП-ассоциированной КДИ, которые протекали под маской острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.

Цель исследования

Изучить заболеваемость и клинические характеристики осложненной *Clostridium difficile*-инфекции, ассоциированной с противотуберкулезной терапией.

Материалы и методы исследования

Изучены данные медицинских карт 36 больных КДИ или ПМК, поступивших в отделение хирургии Клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом с подозрением на острую хирургическую патологию органов брюшной полости с 2013 по 2015 гг. Пациентов, не получавших антибиотики в течение одного месяца до дебюта КДИ, в исследование не включали.

Клинические особенности. Проведен ретроспективный анализ клинических особенностей КДИ у больных, получающих ПТП. Получены клинические данные о поле и возрасте, длительности госпитализации, фоновых заболеваниях, включая хронические заболевания печени, хронический вирусный гепатит В и С, цирроз печени, а также сведения о приеме ПТП. Проведена оценка частоты рецидивов и эффективности лече-

ния КДИ, независимо от того, прекращали назначение ПТП или нет.

Диагностика КДИ. Под диареей понимали увеличение привычной частоты опорожнения кишечника более чем на три раза в сутки с неоформленным стулом в течение более двух дней [11]. КДИ диагностировали у пациентов с диареей и одним из следующих положительных диагностических тестов:

- 1) иммунохроматографический экспресс-тест для определения токсинов А и В *C. difficile* в кале;
- 2) типичная эндоскопическая картина в виде множественных бляшек белого или желтого цвета (рисунок) [15].

Образцы стула исследовали с помощью DUO TOXIN A+B – CHECK-1 (Vedallab, Франция), иммунохроматографического экспресс-теста для качественного выявления антигена токсина А и токсина В *C. difficile* в кале. Тестовое устройство представляет собой пластиковый корпус, в который помещены два мембранных стрипа, один – для определения токсина А, другой – токсина В. Конъюгат частиц коллоидного золота и моноклональных антител к токсину А или токсину В *C. difficile* нанесен в левой части соответствующей мембраны. После сбора пробы и растворения ее в экстрагирующем растворе несколько капель экстракта вносятся в каждое из двух окон для образца тестового устройства. По мере прохождения исследуемой пробы вдоль мембран тестового устройства конъюгат, содержащий меченые антитела, связывается с антигеном токсина А или токсина В пробы (если таковой присутствует), образуя комплекс «антиген-антитело». Этот комплекс взаимодействует с соответствующими поликлональными антителами (к токсину А или токсину В) в тестовой зоне устройства, образуя каждый в своем мембранном стрипе окрашенную полосу. При отсутствии токсина А или токсина В в пробе окрашенная полоса в тестовой зоне не образуется. Вне зависимости



Рис. Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита: видны бляшки желтоватого цвета на слизистой толстой кишке

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с *Clostridium difficile* колитом после приема противотуберкулезных препаратов

Характеристика	Количество пациентов	
	абс.	%
Возраст (лет, $M \pm m$)	54,6 \pm 17,8	
Пол:		
мужской	20	20
женский	16	44,4
Сопутствующие заболевания:		
болезни печени	14	38,9
злокачественные новообразования	3	8,3
ВИЧ инфекция	9	25,0
сахарный диабет	2	5,6
глюкокортикостероидная терапия	2	5,6
Диагностические манипуляции: Эндоскопическая картина (n = 6)		
наличие псевдомембран	2	33,3
эрозии, отек слизистой	4	66,7
диагностическая лапароскопия	10	27,8
Длительность пребывания в стационаре (дней, $M \pm m$):	11,9 \pm 5,5	
от 3 до 29 дней	13	36,1
от 30 до 89 дней	12	33,3
90 дней и более	11	30,6
Клинические симптомы:		
лихорадка	7	19,4
понос	24	66,7
боли в животе	12	33,3
тошнота	13	36,1
вздутие живота	17	47,2
Лабораторные исследования:		
лейкоциты $15,0 \times 10^9$ /л и более	19	52,8
креатинин более 1,5 норм	8	22,2

от результата теста в каждом стрипе несвязавшийся конъюгат, продолжая продвигаться по слою адсорбента, достигает контрольной зоны, взаимодействует с реагентом в контрольной зоне тестового устройства, образуя розовую окрашенную полосу, что указывает на корректное проведение теста.

Рецидивом КДИ считали ее развитие по прошествии по крайней мере восьми недель после разрешения симптомов. Осложнения КДИ заключались в развитии токсического мегаколона, требовавшего колэктомии, или в летальном исходе, связанном с септическим шоком или перфорациями кишки в течение 30 дней после установления диагноза [15].

Статистический анализ. Полученные в процессе исследования клинические результаты анализировали с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 9). Сравнительный анализ количественных параметров осуществляли с использованием критерия медианного χ^2 и точного теста Фишера. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение или как медиана и интерквартильный промежуток (25–75%). Крите-

рием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятой в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 10 675 впервые выявленных больных туберкулезом в г. Москве с 2013 по 2015 гг. на фоне приема ПТП у 36 развилась осложненная КДИ, потребовавшая их перевода в хирургическое отделение. Заболеваемость только этой терминальной стадией КДИ после приема ПТП составила 3,37 случая на 1000 пациентов. Большинство пациентов (29 чел. – 80,6%) переведены из туберкулезных больниц г. Москвы, реже (шесть пациентов – 16,7%) – из филиалов и клиник МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ и один (2,8%) доставлен машиной скорой помощи из дома.

Клиническая характеристика 36 пациентов (средний возраст 54,6 \pm 17,8 года) представлена в таблице 1. У всех 36 диагностирован легочный туберкулез, в т.ч. у 15 (41,7%) сочетанный с внелегочными локализациями: у девяти (25,0%) больных ВИЧ-инфекцией диагностирован генерализованный туберкулез с поражением внутригрудных лимфатических узлов, органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов, у двух (5,6%) – туберкулез мочевой системы, у двух (5,6%) – периферических лимфатических узлов и у одного (2,8%) – туберкулезный спондилит. Факторы риска развития КДИ, включающие перенесенные гастроинтестинальные операции и химиотерапию по поводу рака, отмечены только у 27,8% (10 чел.). Однако, если учитывать иммуносупрессивные состояния, включающие пониженное питание, использование глюкокортикостероидной терапии, хронических заболеваний печени и сахарного диабета, то 20 (55,6%) пациентов имели фоновое заболевание, ассоциированное с КДИ. Всем им (100,0%) лечение начато при поступлении. Длительность лечения в хирургическом отделении составила 11,9 \pm 5,5 дня.

Основной манифестацией заболевания была диарея (у 24 чел. – 66,7%), лихорадка отмечена у семи (19,4%), боли в животе – у 12 (33,3%). У 22 чел. (66,1%) до перевода в хирургический стационар заподозрен перитонит, у пяти (13,9%) – острый панкреатит, у четырех (11,1%) – острый аппендицит, у трех (8,3%) – мезентериальный тромбоз, у двух (5,6%) – острая кишечная непроходимость.

Большинство пациентов принимали комбинацию препаратов, включающую рифампицин (69,4%). Период до развития КДИ после начала приема ПТП варьировал от двух до 362 дней (72,8 \pm 30,3 дня). Лейкоцитоз крови более $15,0 \times 10^9$ /л зарегистрирован у 19 (52,8%) пациентов, повышение креатинина – у восьми (22,2%). Тяжелые осложнения КДИ имели место у 19 пациентов, заключающиеся в семи (19,4%) случаях почечной недостаточности и 14 (38,9%) летальных исходах, вызванных сепсисом, вторичным по отношению к КДИ. Шести (16,7%) пациентам проведена колоно- или сигмоскопия. Многообразие

эндоскопических находок отличало наличие приподнятых над слизистой оболочкой желтоватых псевдомембран (у двух пациентов – 5,6%).

Результаты лечения КДИ, развившейся после приема ПТП, отражены в таблице 2. Назначение только метронидазола внутрь в течение $5,3 \pm 3,2$ дней у 12 пациентов привело к улучшению в восьми случаях (66,7%, 95%ДИ 37,0, 96,3%). Метронидазол и ванкомицин внутрь получали восемь пациентов в течение $4,9 \pm 2,9$ дней, что привело к улучшению в семи случаях (87,5%, 95%ДИ 60,0, 100,0%) . Рифампицин на время лечения КДИ отменяли всем больным. Среди больных с улучшением 16 продолжали прием ПТП, а у шести он был прекращен. Существенных различий в регрессе симптомов КДИ между группами продолживших и прекративших прием ПТП не отмечено (27,8% против 16,7%, $p > 0,05$).

Обсуждение

КДИ считается основной причиной нозокомиальных бактериальных диарей. Заболеваемость КДИ, тяжесть ее течения и смертность неуклонно растут. К сожалению, эпидемиологические данные и информация о КДИ в Российской Федерации чрезвычайно скудны. О заболеваемости КДИ в Южной Корее (2,7 случаев на 1000 в 2008 г.) впервые сообщено в 2012 г. Корейской ассоциацией по изучению интестинальных заболеваний [7]. Недавние проспективные исследования показали, что заболеваемость КДИ в Канаде с 2002 по 2007 гг. составила 4,6 случая на 1000 взрослых [12], в восьми европейских странах в 2008 г. – 4,1 на 1000 [13].

В нашем исследовании изучена заболеваемость КДИ в стадии осложнений, требовавших консультаций или наблюдения хирурга, которая составила 3,37 случая на 1000 пациентов в 2013–2015 гг. ПТП считается редкой причиной развития КДИ. Однако, по нашим данным, это не совсем так. Практически все антибиотики могут приводить к манифестации КДИ, особенно обладающие широким спектром действия и активностью в отношении кишечной флоры [16]. Какой наиболее важный причинный фактор развития КДИ у пациентов, принимающих комплексную противотуберкулезную терапию, остается неясным.

Некоторые публикации сообщают о рифампицин-индуцированном ПМК [4, 6, 8, 13, 20, 21, 24]. Рифампицин обладает более широким спектром антибактериальной активности в сравнении с изониазидом и этамбутолом, которые несущественно влияют на флору толстой кишки. Учитывая патогенез КДИ, возможная роль рифампицина в нарушении интестинальной бактериальной флоры можно рассматривать как ведущую. S.P. Boriello с соавт. [4] сообщают о КДИ у пациента на фоне длительного приема рифампицина, при отсутствии у него рецидивов при лечении другими ПТП и рецидиве при возобновлении лечения этим препаратом. J.Y. Park с соавт.

Таблица 2. Лечение и клинические исходы колита, обусловленного инфекцией *Clostridium difficile*

Лечение	Количество пациентов	
	абс.	%
Первая линия терапии		
метронидазол внутрь	12	33,3
ванкомицин внутрь	19	52,8
метронидазол внутривенно	16	44,4
Продолжительность лечения, дней		
метронидазол внутрь	$5,3 \pm 2,8$	
ванкомицин внутрь	$4,8 \pm 2,5$	
метронидазол внутривенно	$3,8 \pm 1,9$	
Коррекция противотуберкулезной терапии		
продолжили, включая рифампицин	–	–
прекратили, включая рифампицин	25	69,4
прекратили, только рифампицин	–	–
другие варианты	11	30,6
Результат		
улучшение от первой линии	17	47,2
улучшение от второй линии	5	13,9
умерли	14	38,9

[21] и S.Y. Yim с соавт. [24] обсуждают регресс симптомов ПМК после отмены ПТП, включая рифампицин, и отсутствие рецидива после продолжения противотуберкулезной терапии без применения рифампицина. Мы не можем статистически доказать взаимосвязь рифампицина с КДИ. Лучшим методом с позиций доказательной медицины было бы возобновление монотерапии рифампицином, чтобы увидеть, наступит ли рецидив КДИ. Однако по этическим соображениям этот метод не может использоваться. Тем не менее, мы не отметили повторения эпизодов КДИ после отмены противотуберкулезной терапии или после ее возобновления, исключая рифампицин. Все это заставляет всерьез предполагать, что рифампицин является главной причиной КДИ у больных, принимающих ПТП.

Предложена следующая классификация тяжести заболевания (табл. 3): *легкая стадия* КДИ характеризуется только диареей; *средней тяжести* заболевания присуща диарея без симптомов или признаков, определяющих тяжелую или осложненную КДИ, о которых сказано ниже [23]. *Тяжелая стадия* КДИ отличается гипоальбуминемией (< 30 г/л) и/или следующими симптомами:

- 1) лейкоцитоз крови $\geq 15,0 \times 10^9$ /л или
- 2) болезненность живота без критериев осложненной болезни. *Осложненная* КДИ представлена, по крайней мере, одним из следующих симптомов или признаков:
 - помещение больного в отделение интенсивной терапии,
 - гипотензия, требующая или нет введения вазопрессоров,
 - лихорадка $38,5$ °C и выше,

Таблица 3. Шкала оценки тяжести колита, обусловленного инфекцией *Clostridium difficile* и рекомендации по лечению

Тяжесть заболевания	Критерии	Лечение	Комментарии
Легкая и среднетяжелая	Диарея без признаков или симптомов тяжелой или осложненной формы заболевания	Метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в день или ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в день в течении 10 дней	
Тяжелая	Сывороточный альбумин < 30 г/л плюс один из следующих критериев: лейкоциты $15,0 \times 10^9$ /л и более, болезненность живота	Ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в день в течении 10 дней	
Тяжелая осложненная	Любые, характерные для КДИ: помещение больного в ОРИТ; гипотензия с или без применения вазопрессоров; лихорадка $\geq 38,5$ °C; парез кишечника или вздутие живота; изменение психического статуса; лейкоциты более $35,0 \times 10^9$ /л или менее $2,0 \times 10^9$ /л; полиорганная недостаточность (ИВЛ, ХПН и т.д.); неэффективность терапии в течении 5 дней	Ванкомицин 500 мг внутрь 4 раза в день и метронидазол 500 мг IV каждые 8 ч, ванкомицин <i>per rectum</i> (500 мг на 500 мл физ. р-ра) 4 раза в день	Требуется консультация хирурга
Рецидивирующая	Рецидивирующая КДИ до 8 недель после прекращения терапии	Повторное лечение метронидазолом или ванкомицином	

- кишечная непроходимость или значительное вздутие живота,
- изменение психического состояния,
- лейкоцитоз крови равный или более $35,0 \times 10^9$ /л, или менее $2,0 \times 10^9$ /л,
- уровень сывороточного лактата выше 2,2 ммоль/л,
- очевидная терминальная органная недостаточность.

Симптомы кишечной непроходимости включают остро возникшую тошноту, рвоту, внезапное прекращение диареи, вздутие живота или рентгенологические признаки нарушения транзита кишечного содержимого.

Достоверность этих критериев, выбранных на основе тяжести клинических показателей КДИ, не доказана, однако они могут иметь прогностическое значение для определения вероятности смерти или потребности в колэктомии [11]. Относительно недавно проведен анализ факторов риска у пациентов, требовавших помещения в отделение интенсивной терапии или выполнения колэктомии в связи с тяжестью течения КДИ, и у умерших в течение 30 дней после установления диагноза [9]. Путем многофакторного анализа определены три независимых фактора риска для прогнозирования тяжести заболевания: вздутие живота, повышение лейкоцитоза крови и гипоальбуминемия. С.М. Surawicz et al. (2013) [23] считают целесообразным пересмотреть эти критерии и рекомендуют оценивать только уровень лейкоцитов и альбумина в крови (в отличие от сывороточного уровня креатинина), что довольно

просто в клинической практике. Более того, лейкоцитоз крови и сывороточный альбумин имеют прямое отношение к патогенезу КДИ; клостридиальный токсин А является мощным хемоттрактантом нейтрофилов, что ведет к росту количества лейкоцитов в сыворотке крови. Гипоальбуминемия может коррелировать с тяжестью диареи, связанной с энтеропатией, сопровождающейся потерей белка. Снижение сывороточного альбумина считается маркером острой фазы воспалительного процесса. Тщательная стратификация пациентов в зависимости от тяжести заболевания с использованием указанных критериев может обеспечить адекватное и своевременное назначение соответствующей терапии и избавить от излишнего лечения большое число пациентов.

Заключение

Прием ПТП является не менее существенной причиной развития КДИ, чем применение других антибиотиков. Особое внимание должно быть уделено больным с жалобами на боль в животе и диареей на фоне противотуберкулезной терапии. Не всегда надо прекращать прием ПТП. Решение о прерывании противотуберкулезного лечения не должно зависеть от тяжести и распространенности туберкулезной болезни.

Конфликты интересов

Нет потенциального конфликта интересов в отношении данной статьи.

Литература

1. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007. – № 3. – С. 65-69.
2. Нечаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 г. // *IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков»*. Ялта, 31 марта 2016 г.
3. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H. et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 63-73.

4. Boriello S.P., Jones R.H., Phillips I. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. // *Br. Med. J.* – 1980. – Vol. 281. – P. 1180-1181.
5. Burke K.E., Lamont J.T. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. // *Gut Liver.* – 2014. – Vol. 8. – Vol. 1-6.
6. Chen T.C., Lu P.L., Lin W.R. et al. Rifampin-associated pseudomembranous colitis. // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 338. – P. 156- 158.
7. Cohen S.H., Gerding 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. – P. 431-455.
8. Fournier G., Orgiazzi J., Lenoir B., Dechavanne M. Pseudomembranous colitis probably due to rifampicin. // *Lancet.* – 1980. – N. 1 (8159). – P. 101.
9. Fujitani S., George W.I., Murthy A.R. Comparison of clinical severity score indices for Clostridium difficile infection. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 32. – N. 3. – P. 220-228.
10. Gravel D., Miller M., Simor A. et al. Health care-associated Clostridium difficile infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. –48. – P. 568-576.
11. Gujja D., FriedenberG F.K. Predictors of serious complications due to Clostridium difficile infection. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 635-642.
12. Gweon T.G., Lee K.J., Kang D. et al. A case of toxic megacolon caused by Clostridium difficile infection and treated with fecal microbiota transplantation. // *Gut Liver.* – 2015. – Vol. 9. – P. 247-250.
13. Jung S.W., Jeon S.W., Do B.H., et al. Clinical aspects of rifampicin-associated pseudomembranous colitis. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41. – P. 38-40.
14. Karas J.A., Enoch D.A., Aliyu S.H. A review of mortality due to Clostridium difficile infection. // *J. Infect.* – 2010. – Vol. 61. – P. 1-8.
15. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. Clostridium difficile colitis. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 257-262.
16. Kim Y.S., Han D.S., Kim Y.H. et al. Incidence and clinical features of Clostridium difficile infection in Korea: a nationwide study. // *Epidemiol. Infect.* // 2013. – Vol. 141. – P. 189-194.
17. Klau H, Leuenberger P. Pseudomembranous colitis due to rifampicin. // *Lancet.* – 1981. – N. 2 (8258). – P. 1294.
18. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 390-397.
19. Lee Y.M., Huh K.C., Yoon S.M. et al. Incidence and clinical outcomes of Clostridium difficile infection after treatment with tuberculosis medication. // *Gut Liver.* – 2016. – Vol. 10. – N. 2. – P. 250-254.
20. Nakajima A., Yajima S., Shirakura T. et al. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. // *J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 299-303.
21. Park J.Y., Kim J.S., Jeung S.J. et al. A case of pseudomembranous colitis associated with rifampin. // *Korean J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 19. – P. 261-265.
22. Seo G.S. Clostridium difficile infection: what's new? // *Intest. Res.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1-13.
23. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 478-498.
24. Yim S.Y., Koo J.S., Kim Y.J. et al. Rifampin-induced pseudomembranous colitis with rectosigmoid sparing. // *Clin. Endosc.* – 2011. – Vol. 44. – P. 137-139.

Сведения об авторах

Зубань Олег Николаевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел.: + 7 (499) 268-25-45, + 7 (919) 786-30-92

e-mail: pan_zuban@msn.com

Решетников Михаил Николаевич – заведующий внелегочным хирургическим отделением, врач-хирург Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (499) 268-28-10

e-mail: neipogen@list.ru

Скопин Михаил Сергеевич – врач-хирург внелегочного хирургического отделения Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (499) 268-28-10