



Оригинальная статья

# *Clostridium difficile* при язвенном колите. Ретроспективное исследование

Князев О.В.<sup>1</sup> • Каграманова А.В.<sup>1</sup> • Чернова М.Е.<sup>1</sup> • Королева И.А.<sup>1</sup> • Парфенов А.И.<sup>1</sup>

**Цель** – изучить эпидемиологию, факторы риска возникновения клостридиальной инфекции (КДИ), связанной с *Clostridium difficile*, частоту колэктомии у пациентов с язвенным колитом (ЯК). **Материал и методы.** В ретроспективном исследовании было проанализировано 1179 медицинских карт пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, лечившихся с 1 января по 31 декабря 2017 г. в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. Диагноз ЯК устанавливали согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10: K51). В окончательный анализ включены данные 400 пациентов с ЯК. В зависимости от наличия предварительного диагноза КДИ пациентов разделили на две группы: 79 (19,75%) пациентов с ЯК имели хотя бы 1 подтвержденный эпизод КДИ, 321 (80,25%) не имел перенесенной в прошлом КДИ. **Результаты.** Частота КДИ среди пациентов с ЯК составила 19,75%, при этом 88,6% инфекций были внебольничными и лишь 5,1% возникли в медицинских учреждениях. Средний возраст возникновения КДИ у пациентов с воспалительными заболеваниями

кишечника составил  $37,8 \pm 12,9$  года. Только у 13,4% пациентов с ЯК, ассоциированным с КДИ, в анамнезе были указания на использование антибиотиков, а 40,5% ранее применяли стероиды. Длительная иммуносупрессивная терапия у пациентов с ЯК оказывала влияние на развитие КДИ: среди пациентов с КДИ 41,8% длительно получали азатиоприн/6-меркаптопурин, без КДИ – 14,6% ( $p < 0,001$ ). Частота КДИ у больных ЯК, получавших терапию мезенхимальными, стромальными клетками костного мозга, была статистически значимо ниже, чем у больных ЯК, получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами, как в комбинации с иммуносупрессорами, так и без них ( $p < 0,05$ ). Хирургическое вмешательство (колэктомия) потребовалось 3 из 4 больных со сверхтяжелым ЯК, ассоциированным с КДИ, и 2 из 18 пациентов со сверхтяжелой атакой без КДИ. **Заключение.** Пациенты с ЯК молодого возраста более восприимчивы к КДИ и часто не имеют традиционных факторов риска. Значимую роль в развитии КДИ у пациентов с ЯК могут играть другие факторы риска, чем

в общей популяции. У больных ЯК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии, они имеют более низкое среднее значение альбумина и более высокую активность воспалительного процесса. Сверхтяжелая атака ЯК, ассоциированного с КДИ, статистически значимо повышает риск колэктомии.

**Ключевые слова:** инфекция *Clostridium difficile*, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, эпидемиология, факторы риска, госпитализация

**Для цитирования:** Князев ОВ, Каграманова АВ, Чернова МЕ, Королева ИА, Парфенов АИ. *Clostridium difficile* при язвенном колите. Ретроспективное исследование. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):474–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-474-481.

Поступила 28.07.2018;  
принята к публикации 31.10.2018

**С***lostridium difficile* – грамположительная анаэробная бактерия, которая продуцирует патогенные токсины А и В. Токсин А (энтеротоксин с массой 308 кДа) способствует секреции жидкости, повреждению слизистой оболочки кишки, некрозу клеток. Токсин В (цитотоксин с массой от 250 до 270 кДа) в тканевых культурах в 1000 раз более цитотоксичен по сравнению с токсином А, однако не энтеротоксичен у животных, вызывает распад филаментного актина, что приводит к разрушению микрофиламентного цитоскелета и гибели клеток. Клостридиальная инфекция (КДИ) – ведущая причина нозокомиальной инфекционной диареи, имеющей устойчивую тенденцию к росту и характеризующейся высокой смертностью. За последние десятилетия увеличились показатели

частоты выявления и тяжести КДИ в индустриально развитых странах [1–4]. Более высокая частота и тяжесть КДИ отмечены у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) при сравнении с общей популяцией [5–6]. В исследовании, оценивающем распространенность КДИ у госпитализированных больных в Канаде, показано, что у больных язвенным колитом (ЯК) КДИ выявляли в 3,73%, тогда как в общей популяции – в 0,45% [7]. Риск КДИ у пациентов с ЯК существенно выше, чем у пациентов с болезнью Крона [7–9]. *Clostridium difficile* выявлялась у 3–24% пациентов с обострением ЯК, и КДИ имела место у 5% всех госпитализированных по поводу ЯК [5, 7–9].

Более того, наличие КДИ у пациентов с ЯК связано с высокой смертностью, увеличением длительности пребывания в стационаре и риском



колэктомии [5, 10–12]. Согласно результатам исследований, проведенных в Корее, КДИ сопряжена с четырехкратным увеличением риска внутрибольничной смерти у госпитализированных пациентов с ЯК [7]. В ряде исследований также показано повышение длительности пребывания в стационаре и высокий риск колэктомии при ЯК и КДИ при сравнении с больными без КДИ [5, 11]. Следовательно, выявление КДИ в ранние сроки очень важно для назначения эффективного лечения у пациентов, особенно с ЯК. Несмотря на понимание риска возникновения КДИ у пациентов с ЯК, в Российской Федерации имеются немногочисленные данные по оценке распространения КДИ у госпитализированных пациентов, в том числе с ЯК [13–14].

Цель исследования – изучить факторы риска и частоту возникновения КДИ у пациентов с ЯК, оценить влияние КДИ на частоту колэктомии и длительность пребывания в стационаре.

## Материал и методы

В данном ретроспективном исследовании мы проанализировали 1179 медицинских карт пациентов с ВЗК, лечившихся с 1 января по 31 декабря 2017 г. в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. В исследование включали пациентов с кодом Международной классификации болезней 10-го пересмотра для ЯК (МКБ-10: K51). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по защите прав персональных данных при ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. Клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов были получены с помощью электронных медицинских карт программы «Асклепиус». У пациентов, отвечающих критериям включения, диагноз ЯК устанавливали согласно критериям МКБ-10 в соответствии с клиническими симптомами, данными эндоскопических и рентгенологических исследований.

Расширенные эпидемиологические сведения и информацию о заболевании получили у 400 пациентов с ЯК. Эти данные включены в окончательный анализ. Данные, полученные из медицинских карт, включали возраст больных, возраст, в котором установлен диагноз ЯК, протяженность поражения кишки, терапию от момента постановки диагноза до момента включения в исследование, внекишечные проявления, сведения о госпитализациях, маркерах воспаления, применении антибиотиков, стероидов, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и клеточной терапии. Данные об активности ЯК по шкале Мейо [15] получены из медицинских карт системы «Асклепиус».

**Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>  
 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (909) 691 10 16.  
 E-mail: oleg@bk.ru

**Каграманова Анна Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>

**Чернова Марина Евгеньевна** – канд. мед. наук, врач-инфекционист<sup>1</sup>

**Королева Ирина Анатольевна** – заведующая бактериологической лабораторией<sup>1</sup>

**Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом патологии кишечника<sup>1</sup>

Таким образом, всего проанализировано 400 карт больных ЯК, разделенных на 2 группы. В 1-ю группу включены 79 (19,75%) пациентов, которые имели хотя бы один подтвержденный эпизод КДИ. Во 2-ю группу вошел 321 (80,25%) больной ЯК без перенесенной в прошлом КДИ.

На наличие КДИ у пациентов указывали положительные результаты иммунохроматографического экспресс-теста для выявления токсинов А и В *Clostridium difficile* в фекалиях (ИХА) [16], а также выявление эндоскопических признаков псевдомембранозного колита в виде беловатых и желтоватых бляшек, в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни [17].

Влияние КДИ на течение ЯК оценивали по частоте госпитализаций, колэктомий и длительности пребывания в стационаре.

Статистический анализ проведен в программе Statistica 6.0 (StatSoft, США) непараметрическими методами. Оценку различий между группами осуществляли с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (критерия Фишера, расчета отношения рисков), применяя критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска.

## Результаты

**Эпидемиология.** В 1-й группе (пациенты с ЯК, которые имели хотя бы один подтвержденный эпизод КДИ) женщины составили 54,4%, во 2-й группе (без перенесенной в прошлом КДИ) – 53,6%. Средний возраст пациентов с ЯК был 39,6 года, средняя длительность заболевания – 3,4 года, средний возраст на момент эпизода КДИ – 37,8 ± 12,9 года.

У 51,9% пациентов с ЯК 1-й группы установлен тотальный колит, у 46,8% – левосторонний колит и у 1,3% – проктит. Эти результаты были сопоставимы с таковыми у пациентов с ЯК из 2-й группы (табл. 1).

**Характеристика пациентов с ЯК.** Из 58 (14,5%) пациентов с ЯК (n = 400), получавших терапию препаратами анти-фактор некроза опухоли (ФНО)-α, у 39 (67,2%) диагностирована КДИ. Двадцать один пациент с ЯК получал инфликсимаб (ИФЛ) в дозе 5 мг/кг в комбинации с азатиоприном (АЗА) по рекомендуемой схеме, 18 больных ЯК получали только ИФЛ в дозе 5 мг/кг по схеме. АЗА отменен по причине развития нежелательных явлений (лейкопения, тромбоцитопения,

<sup>1</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

**Таблица 1.** Характеристика пациентов по распространенности поражения кишки

Распространенность поражения	Больные ЯК с КДИ, абс. (%) (n = 79; 19,75%)	Больные ЯК без КДИ, абс. (%) (n = 321; 80,25%)
Тотальный колит	41 (51,9)	168 (52,4)
Левосторонний колит	37 (46,8)	131 (40,8)
Проктит	1 (1,3)	22 (6,8)

ЯК – язвенный колит, КДИ – клостридиальная инфекция

панкреатит). Из 24 (6%) пациентов с ЯК (n = 400), получавших терапию аллогенными мезенхимальными стромальными клетками (МСК), только у 3 (5,5%) диагностирована КДИ. При сравнении двух типов биологической терапии установлено, что частота КДИ у больных ЯК, получавших терапию МСК костного мозга, статистически значимо ниже, чем у больных ЯК, получавших терапию ГИБП, как в комбинации с иммуносупрессорами, так и без них (табл. 2 и 3).

Системные глюкокортикостероиды на момент поступления в стационар и определения токсинов А и В *Clostridium difficile* получали 164 (50,8%) пациента. Среди пациентов с КДИ стероидную терапию получали 32 больных ЯК, без КДИ – 132, что в процентном соотношении сопоставимо – 40,5 и 40,8% соответственно.

**Таблица 2.** Частота выявления токсинов А и В у пациентов, получающих терапию аллогенными мезенхимальными стромальными клетками и генно-инженерными биологическими препаратами в комбинации с иммуносупрессорами

Токсины	Вид терапии, абс. (%)		ОР	95% ДИ	Точный критерий Фишера	p
	МСК (n = 24)	ИФЛ + АЗА (n = 21)				
Токсин А	1 (4,3)	2 (9,5)	0,45	0,04–4,6	0,6	> 0,05
Токсин В	2 (8,6)	3 (14,3)	0,6	0,1–3,3	0,65	> 0,05
Токсины А и В	0	7 (33,3)	–	–	0,003	< 0,05
Всего	3 (13)	12 (57,4)	0,23	0,075–0,7	0,003	< 0,05

МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ИФЛ – инфликсимаб, АЗА – азатиоприн, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

**Таблица 3.** Частота выявления токсинов А и В у пациентов, получающих терапию аллогенными мезенхимальными стромальными клетками и генно-инженерными биологическими препаратами без иммуносупрессоров

Токсины	Вид терапии, абс. (%)		ОР	95% ДИ	Точный критерий Фишера	p
	МСК (n = 24)	ИФЛ (n = 18)				
Токсин А	1 (4,3)	2 (11,1)	0,4	0,04–3,98	0,57	> 0,05
Токсин В	2 (8,6)	2 (11,1)	0,8	0,12–5,03	1,0	> 0,05
Токсины А и В	0	5 (27,8)	–	–	0,01	< 0,05
Всего	3 (13)	9 (50)	0,26	0,08–0,82	0,01	< 0,05

МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ИФЛ – инфликсимаб, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Среди пациентов с КДИ лечение системными иммуносупрессорами проводилось у 33 (41,8%) больных ЯК как в комбинации с анти-ФНО- $\alpha$ , так и без них. В группе больных ЯК без КДИ иммуносупрессоры получали 47 (14,6%), что свидетельствует о статистически значимо более высоком риске КДИ у пациентов с ЯК на фоне системной иммуносупрессивной терапии (p < 0,001).

Внекишечные проявления ЯК отмечены у 121 (30,25%) больного и включали артралгии и артропатии, остеопороз, гангренозную пиодермию, псориаз и хронический панкреатит. У пациентов с ЯК, осложненным КДИ (1-я группа), частота внекишечных проявлений оказалась выше, чем у пациентов 2-й группы (46,8 и 26,2% соответственно, p < 0,001).

Средний показатель альбумина у пациентов 1-й группы составил  $27,7 \pm 2,81$  мг/л, у пациентов 2-й группы –  $35,6 \pm 3,8$  мг/л (p = 0,128). Среднее значение С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов были более выражено повышены у пациентов с КДИ (1-я группа) по сравнению с пациентами с ВЗК без КДИ (2-я группа) (p = 0,000004 и p = 0,00091 соответственно). Средний уровень фекального кальпротектина также был значительно выше у пациентов 1-й группы:  $1800 \pm 120$  против  $520 \pm 90$  мкг/г (p < 0,001) (табл. 4).



**Характеристика больных ЯК с КДИ.** Следует отметить, что у 88,6% пациентов с ЯК установлена внебольничная КДИ. Из 79 пациентов с КДИ лишь 16,4% применяли антибактериальные препараты в течение 1 месяца с момента установления диагноза. Кроме этого, 40,4% больных получали стероиды за месяц до выявления КДИ. Биологическую терапию получали 24 пациента, из них 3 (2,3%) – клеточную терапию, 21 (26,6%) – ГИБП (табл. 5).

**Клинические исходы пациентов с КДИ.** В качестве терапии КДИ первой линии 84,8% пациентов получали внутрь ванкомицин в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней, 15,2% – метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней перорально или внутривенно. У 9 (11,4%) больных зарегистрировано более 1 эпизода КДИ. У 7 (8,9%) из них рецидив наступил через 8 недель после завершения лечения и купирования клинических симптомов, и у 2 (2,5%) наблюдались множественные рецидивы. Все больные с рецидивом КДИ получали в качестве терапии первой линии метронидазол перорально. Длительность периода выздоровления (полное разрешение клинических симптомов или зафиксированный отрицательный результат исследования на токсины А и В) составила от 20 до 25 дней.

Только у 18,2% пациентов, перенесших КДИ, сохранялась ремиссия ВЗК на фоне терапии салицилатами, тогда как у больных без КДИ ремиссия на фоне терапии салицилатами достигнута в 62,7% ( $p < 0,05$ ).

Пациентам 1-й группы чаще требовались госпитализации – 69% против 32% во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), при этом по крайней мере одна госпитализация была связана с ВЗК. Количество госпитализаций в год было более 2 в 1-й группе и 1 – во 2-й ( $p < 0,001$ ).

Хирургическое вмешательство (колэктомия) проведено 3 из 4 больных со сверхтяжелым ЯК, ассоциированным с КДИ, и только 2 из 18 пациентов со сверхтяжелой атакой без КДИ (отношение рисков 24, 95% доверительный интервал 1,65–356,6,  $p = 0,036$ ). Один случай закончился летальным исходом (1,26%) и был связан с запоздалым решением о выполнении оперативного вмешательства (колэктомии).

## Обсуждение

В литературе встречаются малочисленные и противоречивые эпидемиологические данные о распространенности и клинических исходах ЯК у пациентов с КДИ и без нее. В нашей работе частота КДИ среди пациентов с ЯК составила

**Таблица 4.** Характеристика пациентов с язвенным колитом по полу, характеру терапии и активности воспалительного процесса

Параметр	Больные ЯК с КДИ (n = 79)	Больные ЯК без КДИ (n = 321)	p
Пол, n (%): мужской/женский	43 (54,4) / 36 (45,6)	172 (53,6) / 149 (46,4)	> 0,05
Прием антибиотиков до поступления в стационар, n (%)	13 (16,4)	21 (6,5)	> 0,05
Клеточная терапия ЯК, n (%)	3 (2,3)	21 (6,5)	> 0,05
Биологическая терапия, n (%)	39 (49,4)	19 (5,9)	< 0,001
Салицилаты, n (%)	70 (88,6)	301 (93,76)	> 0,05
Системные иммуносупрессоры, n (%)	33 (41,8)	47 (14,6)	< 0,001
Системные глюкокортикостероиды, n (%)	32 (40,5)	131 (40,8)	> 0,05
Внекишечные проявления ЯК, n (%)	37 (46,8)	84 (26,2)	< 0,001
Альбумин, М ± SD, г/л	27,7 ± 2,81	35,6 ± 3,8	> 0,05
СРБ, М ± SD, мг/л	56,9 ± 4,1	38,8 ± 3,7	< 0,001
СОЭ, М ± SD, мм/ч	40,5 ± 5,4	19,4 ± 3,3	< 0,001
Фекальный кальпротектин, М ± SD, мкг/г	1800 ± 120	520 ± 90	< 0,001

ЯК – язвенный колит, КДИ – клостридиальная инфекция, СРБ – С-реактивный белок, М ± SD – среднее арифметическое значение и стандартное отклонение, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

**Таблица 5.** Характеристика пациентов с язвенным колитом, осложненным клостридиальной инфекцией

Параметр	Значение
Возраст на момент первого выявления КДИ, М ± SD, годы	37,8 ± 12,9
Происхождение КДИ, n (%)	
внебольничная	70 (88,6)
в условиях стационара	4 (5,1)
не определено	5 (7,4)
Применение антибиотиков до развития КДИ, n (%)	13 (16,4)
Применение стероидов до КДИ, n (%)	32 (40,5)
Биологическая терапия в момент КДИ, n (%)	21 (26,6)
Клеточная терапия в момент КДИ, n (%)	3 (2,3)

КДИ – клостридиальная инфекция, М ± SD – среднее арифметическое значение и стандартное отклонение

19,75%, при этом 88,6% инфекций были внебольничными. Согласно данным, содержащимся в последней рекомендации Американской ассоциации инфекционных заболеваний (IDSA), только в 5,1% случаев КДИ возникла в медицинских учреждениях; у 7,4% пациентов данные отсутствовали [18]. Вместе с тем наши результаты противостоят данным исследований КДИ у пациентов с ЯК





в европейских странах (3,6–7%) [18–22], но соответствуют данным корейских исследователей, сообщающих о высокой частоте КДИ (29%) у госпитализированных пациентов с ВЗК [1, 4, 23].

Возможным объяснением этого несоответствия служат различия в методах выявления КДИ и гетерогенность популяций пациентов. В некоторых работах показано, что КДИ у пациентов с ВЗК может быть связана с пожилым возрастом, применением стероидов, тяжестью заболевания и недавним применением антибактериальной терапии. Однако в нашем исследовании из 79 пациентов с ЯК и КДИ только у 13 (16,4%) диагнозов КДИ был поставлен на фоне применения антибактериальной терапии. Следовательно, у пациентов с ЯК значимую роль могут играть другие факторы риска развития КДИ, чем в общей популяции, что подтверждается некоторыми авторами [5, 24]. Согласно результатам ретроспективного исследования, антибиотики применяли 40% пациентов с КДИ и ВЗК и 69% пациентов с КДИ, но без ВЗК [6]. В недавнем проспективном исследовании установлено, что КДИ у пациентов с болезнью Крона не связана с применением антибиотиков [25].

Полученные в нашей работе данные показывают: пациенты с ЯК молодого возраста более восприимчивы к КДИ и часто не имеют традиционных факторов риска. У больных ЯК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии, они имеют более низкое среднее значение альбумина и более высокую активность воспалительного процесса.

В зарубежных исследованиях наличие КДИ у пациентов с ЯК связано с высокой смертностью, длительным пребыванием в стационаре и риском колэктомии [5, 10–12]. В последнем исследовании, выполненном в США, говорится о высокой смертности и риске колэктомии у пациентов с КДИ [11]. Аналогично и в Канаде: КДИ ухудшало течение ЯК в результате увеличения длительности пребывания в больнице и риска колэктомии [26]. Наши данные также свидетельствуют о том, что КДИ увеличивает частоту госпитализаций, длительность пребывания в стационаре и риск колэктомии.

Однако в противоречии с этими результатами находятся данные корейских авторов – КДИ не оказывала негативного влияния на течение ЯК [27]. Это можно объяснить тем, что тяжесть КДИ в общей популяции Кореи ниже, чем в странах Запада. Подтверждением тому служит низкая частота гипервирулентных штаммов. Тем не менее гипервирулентный штамм, риботип 027 *S. difficile*, впервые был описан в Корее в 2009 г. [28].

Сходство симптомов КДИ и ЯК усложняет дифференциальную диагностику. До настоящего времени не разработана стратегия обследования, которая была бы оптимально чувствительной и специфичной для диагностики КДИ у пациентов с ЯК, отсутствуют исследования, оценивающие точность диагностики КДИ у пациентов с ВЗК. Пока наиболее распространенным диагностическим методом является ИХА. Он прост в применении и объективной интерпретации. Важную роль играют и эндоскопические исследования, позволяющие оценить активность заболевания и визуализировать псевдомембранозные поражения, характерные для КДИ.

Экспресс-тест ИХА имеет высокую чувствительность (93%) и невысокую специфичность (75%), но его преимущество в скорости получения результата – 15 минут. Кроме этого, псевдомембраны не всегда могут быть видны при ЯК и КДИ [5, 29, 30]. Именно поэтому предпочтение в диагностике отдается методу полимеразной цепной реакции – благодаря высокой чувствительности (98%) и специфичности (99%) в определении бинарного токсина.

Следует отметить ограничения данного исследования. Во-первых, оно моноцентровое. Во-вторых, это была когорта госпитализированных пациентов, следовательно, они были более тяжелыми по сравнению с больными, получавшими медицинскую помощь амбулаторно. В-третьих, исследование было ретроспективным, и использование диагностических методов могло недооценить или переоценить частоту КДИ. А значит, в дальнейших исследованиях необходимо установить: всегда ли надо лечить КДИ при положительном тесте ИХА, а также при подтверждении КДИ методом полимеразной цепной реакции в отсутствие клинических проявлений КДИ.

## Заключение

Пациенты с ЯК молодого возраста более восприимчивы к КДИ и часто не имеют традиционных факторов риска. Значимую роль в развитии КДИ у пациентов с ЯК могут играть другие факторы риска, чем в общей популяции. У больных ЯК с КДИ в анамнезе чаще отмечается неэффективность терапии салицилатами, чаще требуется назначение биологической терапии, они имеют более низкое среднее значение альбумина и более высокую активность воспалительного процесса. Сверхтяжелая атака ЯК, ассоциированно с КДИ, статистически значимо повышает риск колэктомии. ©

### Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Литература

- Kim YS, Han DS, Kim YH, Kim WH, Kim JS, Kim HS, Kim HS, Park YS, Song HJ, Shin SJ, Yang SK, Ye BD, Eun CS, Lee KM, Lee SH, Jang BI, Jung SA, Cheon JH, Choi CH, Huh KC. Incidence and clinical features of Clostridium difficile infection in Korea: a nationwide study. *Epidemiol Infect.* 2013;141(1):189–94. doi: 10.1017/S0950268812000581.
- Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(1):17–26. doi: 10.1038/nrgastro.2010.190.
- Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(12):1405–23. doi: 10.1586/eri.12.135.
- Choi HY, Park SY, Kim YA, Yoon TY, Choi JM, Choe BK, Ahn SH, Yoon SJ, Lee YR, Oh IH. The epidemiology and economic burden of Clostridium difficile infection in Korea. *Biomed Res Int.* 2015;2015:510386. doi: 10.1155/2015/510386.
- Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
- Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3(1):4–7. doi: 10.1016/j.crohns.2008.09.003.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1443–50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01780.x.
- Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(1):40–5. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819733fd.
- Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):339–44. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.027.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57(2):205–10. doi: 10.1136/gut.2007.128231.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(4):976–83. doi: 10.1002/ibd.21457.
- Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok RC. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1322–31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04661.x.
- Дмитриева НВ, Клясова ГА, Бакулина НВ, Сухина МА, Журавель СВ, Белоусова ЕА, Ивашкин ВТ, Горюнов СВ, Прохорович ЕА, Каменева ТР, Самсонов АА, Яковенко АВ, Казаков СВ. Распространенность Clostridium difficile-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(4):268–74.
- Волчкова ЕВ, Белоусова ЕА, Макачук ПА, Русанова ЕВ, Великанов ЕВ. Частота выявления инфекции Clostridium difficile в больничных условиях. *Альманах клинической медицины.* 2014;33:71–6. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
- Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson L, Miller P, Ulness B, Cent A, Ashley R, Larson A, Coyle M, Limaye AP, Cookson BT, Fritsche TR. Six rapid tests for direct detection of Clostridium difficile and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):667–70. doi: 10.1128/JCM.41.2.667-670.2003.
- Ивашкин ВТ, Ющук НД, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Полуэктова ЕА, Шифрин ОС, Тертычный АС, Трухманов АС, Шептулин АА, Баранская ЕК, Ляшенко ОС, Ивашкин КВ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(5):56–65. doi: 10.22416/1382-4376-2016-5-56-65.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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;31(5):431–55. doi: 10.1086/651706.
- Markowitz JE, Brown KA, Mamula P, Drott HR, Piccoli DA, Baldassano RN. Failure of single-toxin assays to detect Clostridium difficile infection in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2688–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04125.x.
- Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P, Barbut F, Cosnes J, Beaugerie L. Prevalence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig Liver Dis.* 2014;46(12):1086–92. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.003.
- Masclee GM, Penders J, Jonkers DM, Wolffs PF, Pierik MJ. Is Clostridium difficile associated with relapse of inflammatory bowel disease? Results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2125–31. doi: 10.1097/MIB.0b013e318297d222.
- Ott C, Girlich C, Klebl F, Plentz A, Iesalnieks I, Schölmerich J, Obermeier F. Low risk of Clostridium difficile infections in hospitalized patients with inflammatory bowel disease in a German tertiary referral center. *Digestion.* 2011;84(3):187–92. doi: 10.1159/000324617.
- Kim J, Pai H, Seo MR, Kang JO. Epidemiology and clinical characteristics of Clostridium difficile infection in a Korean tertiary hospital. *J Korean Med Sci.* 2011;26(10):1258–64. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1258.
- Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:136064. doi: 10.1155/2011/136064.
- Roy A, Lichtiger S. Clostridium difficile infection: a rarity in patients receiving chronic antibiotic treatment for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(3):648–53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000641.
- Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11–12):1032–9. doi: 10.1111/apt.12073.
- Kim DB, Lee KM, Park SH, Kim YS, Kim ES, Lee J, Jung SA, Seo GS, Lee JM. Is Clostridium difficile infection a real threat in patients with ulcerative colitis? A prospective, multicenter study in Korea. *Intest Res.* 2018;16(2):267–72. doi: 10.5217/ir.2018.16.2.267.
- Tae CH, Jung SA, Song HJ, Kim SE, Choi HJ, Lee M, Hwang Y, Kim H, Lee K. The first case of antibiotic-associated colitis by Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):520–4. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.520.
- Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, Chermesh I, Al-Rifai A, Scho-



epfer A, Bosani M, Allez M, Lakatos PL, Bossa F, Eser A, Stefanelli T, Carbonnel F, Katsanos K, Checchin D, de Miera IS, Reinisch W, Chowers Y, Moran GW; European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). Prevalence and clinical

impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. *J Crohns Colitis*. 2010;4(2):194–8. doi: 10.1016/j.crohns.2009.11.001.

30. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(4):428–41. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.

## References

1. Kim YS, Han DS, Kim YH, Kim WH, Kim JS, Kim HS, Kim HS, Park YS, Song HJ, Shin SJ, Yang SK, Ye BD, Eun CS, Lee KM, Lee SH, Jang BI, Jung SA, Cheon JH, Choi CH, Huh KC. Incidence and clinical features of Clostridium difficile infection in Korea: a nationwide study. *Epidemiol Infect*. 2013;141(1):189–94. doi: 10.1017/S0950268812000581.
2. Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(1):17–26. doi: 10.1038/nrgastro.2010.190.
3. Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(12):1405–23. doi: 10.1586/eri.12.135.
4. Choi HY, Park SY, Kim YA, Yoon TY, Choi JM, Choe BK, Ahn SH, Yoon SJ, Lee YR, Oh IH. The epidemiology and economic burden of Clostridium difficile infection in Korea. *Biomed Res Int*. 2015;2015:510386. doi: 10.1155/2015/510386.
5. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
6. Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3(1):4–7. doi: 10.1016/j.crohns.2008.09.003.
7. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1443–50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01780.x.
8. Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):40–5. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819733fd.
9. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):339–44. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.027.
10. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(2):205–10. doi: 10.1136/gut.2007.128231.
11. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(4):976–83. doi: 10.1002/ibd.21457.
12. Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok RC. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1322–31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04661.x.
13. Dmitrieva NV, Klyasova GA, Bakulina NV, Sukhina MA, Zhuravel SV, Belousova EA, Ivashkin VT, Goryunov SV, Prokhorovich EA, Kameneva TR, Samsonov AA, Yakovenko AV, Kazakov SV. A prevalence of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(4):268–74. Russian.
14. Volchkova EV, Belousova EA, Makarchuk PA, Rusanova EV, Velikanov EV. Prevalence of Clostridium difficile infection in hospitalized patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;33:71–6. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
15. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
16. Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson A, Miller P, Ulness B, Cent A, Ashley R, Larson A, Coyle M, Limaye AP, Cookson BT, Fritsche TR. Six rapid tests for direct detection of Clostridium difficile and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J Clin Microbiol*. 2003;41(2):667–70. doi: 10.1128/JCM.41.2.667-670.2003.
17. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayev IV, Lapina TL, Poluektova YeA, Shifrin OS, Tertychny AS, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Baranskaya YeK, Lyashenko OS, Ivashkin KV. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56–65. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2016-5-56-65.
18. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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;31(5):431–55. doi: 10.1086/651706.
19. Markowitz JE, Brown KA, Mamula P, Drott HR, Piccoli DA, Baldassano RN. Failure of single-toxin assays to detect Clostridium difficile infection in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2688–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04125.x.
20. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P, Barbut F, Cosnes J, Beaugerie L. Prevalence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig Liver Dis*. 2014;46(12):1086–92. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.003.
21. Masclee GM, Penders J, Jonkers DM, Wolffs PF, Pierik MJ. Is clostridium difficile associated with relapse of inflammatory bowel disease? Results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2125–31. doi: 10.1097/MIB.0b013e318297d222.
22. Ott C, Girlich C, Klebl F, Plentz A, Iesalnieks I, Schölmerich J, Obermeier F. Low risk of Clostridium difficile infections in hospitalized patients with inflammatory bowel disease in a German tertiary referral center. *Digestion*. 2011;84(3):187–92. doi: 10.1159/000324617.
23. Kim J, Pai H, Seo MR, Kang JO. Epidemiology and clinical characteristics of Clostridium difficile infection in a Korean tertiary hospital. *J Korean Med Sci*. 2011;26(10):1258–64. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1258.
24. Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:136064. doi: 10.1155/2011/136064.
25. Roy A, Lichtiger S. Clostridium difficile infection: a rarity in patients receiving chronic antibiotic treatment for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):648–53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000641.



26. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of *Clostridium difficile* colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11–12): 1032–9. doi: 10.1111/apt.12073.
27. Kim DB, Lee KM, Park SH, Kim YS, Kim ES, Lee J, Jung SA, Seo GS, Lee JM. Is *Clostridium difficile* infection a real threat in patients with ulcerative colitis? A prospective, multicenter study in Korea. *Intest Res.* 2018;16(2):267–72. doi: 10.5217/ir.2018.16.2.267.
28. Tae CH, Jung SA, Song HJ, Kim SE, Choi HJ, Lee M, Hwang Y, Kim H, Lee K. The first case of antibiotic-associated colitis by *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):520–4. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.520.
29. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, Chermesh I, Al-Rifai A, Schoepfer A, Bosani M, Allez M, Lakatos PL, Bossa F, Eser A, Stefanelli T, Carbonnel F, Katsanos K, Checchin D, de Miera IS, Reinisch W, Chowers Y, Moran GW; European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis.* 2010;4(2):194–8. doi: 10.1016/j.crohns.2009.11.001.
30. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(4):428–41. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.

## *Clostridium difficile* in ulcerative colitis; a retrospective study

O.V. Knyazev<sup>1</sup> • A.V. Kagramanova<sup>1</sup> • M.E. Chernova<sup>1</sup> • I.A. Koroleva<sup>1</sup> • A.I. Parfenov<sup>1</sup>

**Aim:** To study epidemiology and risk factors of *Clostridium difficile* infection (CDI) and its association with colectomy rates in patients with ulcerative colitis (UC). **Materials and methods:** We retrospectively analyzed medical files of 1179 patients with inflammatory bowel disease who had been treated from January 1 to December 31, 2017, in the Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia). UC was diagnosed according to the International Classification of Diseases, v. 10 (ICD10: K51). Final analysis included data from 400 UC patients. Depending on the presence of preliminary CDI diagnosis, the patients were divided into two groups: 79 (19.75%) patients with UC had at least one confirmed CDI episode, whereas 321 (80.25%) patients had no history of CDI. **Results:** CDI prevalence in UC patients was 19.75%, and 88.6% of the infectious episodes were community-acquired, whereas only 5.1% occurred in the in-patients. Mean ( $\pm$  SD) age at CDI occurrence in patients with inflammatory bowel disease was  $37.8 \pm 12.9$  years. Only 13.4% of the patients with UC and associated CDI had the history of antibiotic therapy, and 40.5% had been previously treated with steroids. Prolonged immunosuppressive therapy in UC patients was associated with CDI: 41.8% of those with CDI had been treated with azathioprine/6-mercaptopurin for a long time, while among those without CDI this treatment had been administered only to 14.6% ( $p < 0.001$ ). CDI prevalence in the UC patients who had been

treated with mesenchymal stromal bone marrow cells was significantly lower than in those who had been treated with genetically engineered biological agents, both with and without immunosuppressants ( $p < 0.05$ ). Surgery (colectomy) was necessary in 3 out of 4 patients with extremely severe UC associated with CDI, and in 2 out of 18 patients with extremely severe UC exacerbation without CDI. **Conclusion:** Young UC patients are more susceptible to CDI and often do not have any conventional CDI risk factors. In UC patients, other risk factors than in the general population, may have a significant impact on the CDI occurrence. UC patients with CDI more often have a history of salicylate failure, they more frequently require biological treatments, have lower mean albumin levels and higher activity of the inflammation. Extremely severe UC episode associated with CDI significantly increases the risk of colectomy.

**Key words:** *Clostridium difficile* infection, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, prevalence, risk factors, hospitalization

**For citation:** Knyazev OV, Kagramanova AV, Chernova ME, Koroleva IA, Parfenov AI. *Clostridium difficile* in ulcerative colitis; a retrospective study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):474–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-474-481.

Received 28 July 2018; accepted 31 October 2018

**Oleg V. Knyazev** – MD, PhD, Head of Department of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>

✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 691 10 16. E-mail: oleg@bk.ru

**Anna V. Kagramanova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>

**Marina E. Chernova** – MD, PhD, Infectious Disease Physician<sup>1</sup>

**Irina A. Koroleva** – MD, Head of Bacteriological Laboratory<sup>1</sup>

**Asfold I. Parfenov** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of the Intestine<sup>1</sup>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

<sup>1</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation