

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИАРЕИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, У КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (обзор литературы)

Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – член-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

[Ключевые слова: *кlostридиальный колит, псевдомембранозный колит, антибиотико-ассоциированная диарея*]

RISK FACTORS FOR DIARRHEA ASSOCIATED WITH *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, IN COLOPROCTOLOGICAL PATIENTS (review)

Safin A.L., Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: *clostridium difficile infection, pseudomembranous colitis, antibiotic-associated diarrhea*]

Адрес для переписки: Сафин А.Л., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, e-mail: info@gnck.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Clostridium difficile – ассоциированная инфекция (*Clostridium difficile* infection – CDI) является основной причиной нозокомиальной диареи. Нередко подобное клиническое проявление связывают с развитием псевдомембранозного колита (ПК), следствием которого может быть формирование токсического мегаколона, перфорации кишечника, сепсиса. Возникновение подобных осложнений обуславливает высокую летальность при данной нозологии, что имеет огромное народно-хозяйственное значение.

В последнее десятилетие в индустриально-развитых странах отмечается рост заболеваемости CDI. В исследовании Alicino С., проведенном с 2010 по 2014 гг. в университете Генуи, показано, что заболеваемость CDI значительно выросла с 0,54 до 30,4 случаев на 100000 взрослого населения ($p < 0,001$) [7]. Та же тенденция прослеживается в сообщении исследователей из Канады, которые проанализировали данные за 12-летний период (с 1991 по 2003 год), отметили увеличение заболеваемости *кlostридиальной* инфекцией с 35,6 до 156,3 больных на 100000 взрослого населения [35]. Впервые культура *Clostridium difficile* была выделена в 1935 году Hall I.C. и O'Toole E. из фекалий здоровых новорожденных. Лишь в 1970 году Bartlett J.

связал наличие этого возбудителя с колитом, развившимся после применения клиндамицина [11]. Изначально микроорганизм был назван *Bacillus difficilis* из-за морфологии бактерии и трудности при его культивировании [10].

Clostridium difficile – грампозитивная спорообразующая палочка. По типу дыхания она относится к облигатным анаэробным бактериям. Патогенность *Clostridium difficile* обычно связывают с продукцией токсинов А, В и бинарного токсина.

Весьма интересны и заставляют задуматься о проблеме CDI сведения о распространенности *Clostridium difficile* среди населения. Так, Surawicz С.М. в 2013 году показала, что носителями микроорганизма являлись до 15% здоровых взрослых, 84% новорожденных, 57% пожилых людей в домах престарелых [43].

Неуклонный рост носителей *Clostridium difficile* во всем мире делает особенно актуальным изучение проблемы CDI применительно к больным колопроктологического профиля, так как у них отмечается широкий спектр факторов риска развития *кlostридиальной* инфекции [9].

Патогенез развития CDI.

Аутохтонная микробиота кишечника обеспечивает колонизационную резистентность макроорганиз-

ма. Ее нарушение приводит к дисбиозу, который характеризуется изменением ее качественного и количественного составов. Способность аутохтонной микробиоты сдерживать рост патогенных бактерий обусловлена конкурентной борьбой за место обитания и питательные вещества в кишечнике, а также синтезом специфических веществ, ингибирующих рост бактериальных популяций [30].

Заселение кишечника токсигенными штаммами *Clostridium difficile*, их пролиферация приводит к развитию CDI. Морфологические изменения в стенке кишки, обусловленные бактерией, характеризуются поверхностным некрозом слизистой оболочки толстой кишки с образованием «псевдомембран» – эксудативных бляшек. При отсутствии эффективной специфической антибактериальной терапии, направленной против *Clostridium difficile*, инфекция способна прогрессировать и вызывать обширные воспалительные изменения в стенке кишки [17].

Клостридиальный колит развивается при попадании токсигенных штаммов *Clostridium difficile* в организм из окружающей среды. Однако клиническая картина заболевания разворачивается не всегда. Причиной тому являются не только защитные свойства нормальной микробиоты кишечника, но и реализация антитело-опосредованного ответа. При нарушении баланса микроорганизмов и повреждении слизистой оболочки толстой кишки *Clostridium difficile* колонизируют кишечник, образуют вегетативные формы, секретирующие токсины. Их синтез кодируется соответствующими генами, что лежит в основе молекулярно-биологических методов диагностики *Clostridium difficile* [12]. Токсин А действует на кишечный эпителий, вызывая выраженную секрецию жидкости, воспаление и некроз слизистой оболочки. Механизм действия токсина В обусловлен мощным цитотоксическим действием, вызывающим гибель клеток кишечного эпителия [26].

С 2003 года в Северной Америке и Европе отмечается неуклонный рост заболеваемости CDI, который связывают с появлением нового высоко-вирулентного штамма *Clostridium difficile* – ПЦР-риботипа 027 BI/NAP1/027, характеризующегося усиленной продукцией А, В и бинарного токсинов. Его появление связано с мутацией, характеризующейся сдвигом рамки в негативном регуляторе гена, кодирующего выработку токсина. При этом происходит усиленная продукция токсинов, что клинически проявляется развитием тяжелой диареи [13]. Риботип 027 BI/NAP1/027 содержит дополнительный фактор вирулентности – способность к синтезу бинарного токсина, который образует на поверхности колоноцита комплекс, состо-

ящий из ADP-рибозил-трансферазы и рецептора, который проникает в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза и эндосомального обмена. Оказавшись внутри цитоплазмы, этот комплекс нарушает нормальные клеточные функции посредством ADP-рибозилирования глобулярного актина, что вызывает дезорганизацию цитоскелета и приводит к гибели клетки [6]. Помимо этого, бинарный токсин улучшает адгезию и увеличивает способность к колонизации *Clostridium difficile*, индуцируя синтез микротрубочек в основании клеточных выступов, что способствует более легкому прикреплению к колоноцитам [34].

Clostridium difficile образует споры, защищающие микроорганизм от повреждающего воздействия кислорода, температуры, радиации, химических и дезинфицирующих веществ. Способность микроорганизма к образованию спор играет важную роль в распространении CDI. Данное обстоятельство необходимо учитывать при проведении противоэпидемических мероприятий в колопроктологическом стационаре [5].

Одним из побочных эффектов применения антибактериальных препаратов является то, что они способствуют селекции резистентных микроорганизмов. Это обстоятельство лежит в основе появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. При этом, растущая популяция *Clostridium difficile* синтезирует токсин-индуцирующий мессенджер, относящийся к группе тиолактона (ТЛ), который накапливается во внеклеточной среде. После того, как его локальная концентрация достигает порогового уровня, происходит активация двухкомпонентной системы AgrC2A2. В результате этого повышается активность транскрипции генов, кодирующих токсины. Обнаружение ТЛ методом ПЦР в образцах стула у пациентов с CDI показывает, что этот активный процесс играет ключевую роль в развитии клостридиального колита.

Разработанные новые генетические тест-системы для диагностики *Clostridium difficile* позволили раскрыть механизм передачи сигнала AgrC2A2. Известно, что информация о мессенджере и процессе формирования ответа на него закодированы в различных локусах ДНК [44]. Использование гаплоидного генетического скрининга позволило определить липопротеин, являющийся мембранным рецептором *Clostridium difficile*, функция которого заключается в стимулировании липолиза и участие в адгезии к клеткам-мишеням. Это вещество необходимо изучать более глубоко с целью его возможного использования для создания вакцины против CDI [14].

Факторы риска развития CDI

Факторы риска развития CDI можно разделить на три основные группы:

1. Факторы, влияющие на нормальную микрофлору кишечника.

Прежде всего, к ним относят прием антибактериальных препаратов или других лекарственных средств [1].

2. Контакт пациентов с *Clostridium difficile*.

Реализация данного фактора возможна, как в стационаре, так и в учреждении с длительным пребыванием.

3. Факторы пациента.

К факторам, повышающим риск CDI, ассоциированным с больным, относят как его иммунный статус, наличие сопутствующих заболеваний, так и хирургическое лечение. Стоит отметить, что оперативное лечение – это многокомпонентный фактор, который часто присутствует совместно с другими причинами.

Факторы, влияющие на нормальную микробиоту кишечника

Существует множество факторов, влияющих на микробиоту кишечника. Так, в послеоперационном периоде у колопроктологических пациентов часто требуется назначение антисекреторных препаратов для профилактики стрессовых язв. Использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) увеличивает вероятность возникновения CDI. В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании в США на основании базы данных, включающей 35312 пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, было оценено влияние ИПП на частоту развития осложнений, в том числе, CDI. В 1 группе 13439 (38,1%) больных получали H2-блокаторы. Во 2-ой 21873 (61,9%) пациентам назначались ИПП в качестве профилактической противоязвенной терапии. CDI развивалась у 2,2% и 3,8% пациентов в 1 и во 2 группе, соответственно, ($p=0,001$). Исследователи пришли к выводу, что применение ИПП статистически значимо сопряжено с большим риском возникновения CDI, чем при использовании H2-блокаторов [33].

Широкое применение антибактериальных препаратов в клинической практике с профилактической и лечебной целью у пациентов с вмешательствами на толстой кишке в периоперативном периоде также увеличивает вероятность возникновения CDI. Так, в многоцентровом исследовании, проведенном в Нидерландах в период с 2006 по 2009 гг., исследовалась частота развития CDI у больных, получавших антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов и пенициллинов. Было выделено 3 группы пациентов: I – 337 боль-

ных с клиникой диареи и положительным тестом на токсин A и B *Clostridium difficile*; II – 337 больных без диареи; III – 227 пациентов с диареей, не связанной с CDI. Исследователи установили период повышенного риска возникновения CDI после антибиотикотерапии. Так, имелось 10-кратное увеличение риска возникновения клостридиальной инфекции во время использования антибиотиков $OR=(6,7-10,4)$. Он значительно снижался в период до 3 месяцев после отмены препарата $OR=2,7$. Анализ результатов исследования показал, что риск возникновения CDI при использовании цефалоспоринов второго ($OR=3,47$; ДИ 95%: 1,95-6,16) и третьего поколения ($OR=5,53$; ДИ 95%: 3,39-9,01), карбапенемов ($OR=4,5$; ДИ 95% 1,52-13,3) был значительно выше.

Противоречивые и интересные, но в то же время трудные для интерпретации данные, полученные по приему метронидазола. В исследовании было показано, что он увеличивает риск возникновения CDI более, чем в 3 раза ($OR=3,31$; ДИ 95% 1,78-6,15) [23].

Контакт пациентов с *Clostridium difficile*

Нахождение больного в колопроктологическом стационаре сопряжено с большим количеством контактов, как с персоналом, так и другими пациентами в условиях существования того или иного спектра нозокомиальной микрофлоры. В последнее время все чаще в отделения колопроктологии госпитализируются пациенты из возрастной группы старше 65 лет, что создает предпосылки к возникновению осложнений, таких как CDI, учитывая большую частоту носительства *Clostridium difficile* в этой группе больных. Кроме того, у больных в послеоперационном периоде часто развивается парез желудочно-кишечного тракта, что требует установки назогастрального или назоинтестинального зонда для энтерального питания. Эта манипуляция также способствует росту заболеваемости CDI.

В ретроспективном исследовании в Сеульском национальном университете была изучена зависимость частоты возникновения рецидивов CDI от возраста, фактора зондового питания и типа применяемого антибиотика. В период с 2006 по 2007 гг. из 125 пациентов с CDI у 27 (21,6%) наблюдался рецидив инфекции в течение 90 дней после лечения. Частота повторных заболеваний у пациентов, принимающих метронидазол для лечения CDI, не отличалась от таковой у больных, получавших ванкомицин, и составила 21,2% и 16,7% наблюдений, соответственно, ($p=0,09$). Пациенты старше 65 лет были более склонны к развитию возврата инфекции, чем больные молодого возраста – в 59,3% и

31,6% случаях, соответственно, ($p=0,021$). У пациентов, которые получали зондовое питание рецидивы CDI развивались статистически достоверно чаще, чем у больных, которым зонд не устанавливался – в 48% и 23% случаях, соответственно ($p=0,045$) [27]. Аналогичные данные получены и в исследовании Potter V.A. (2012) [37].

Нередко больные повторно поступают в колопроктологический стационар из других медучреждений после перенесенного хирургического вмешательства и находятся, по этой причине, в группе риска в отношении развития CDI. В клиническом центре университета города Тузла в период с 2009 по 2012 гг., в исследование было включено 989 пациентов с клинической картиной клостридиальной инфекции. У 347 (35,1%) пациентов был выявлен токсин *Clostridium difficile* в кале, причем 79,5% из них находились в палате с пациентом с диагностированной ранее CDI. У 92,8% больных выявленная инфекция была связана с оказанием медицинской помощи. Предыдущая госпитализация в стационар увеличивала риск возникновения CDI [45].

Еще одним значимым фактором, влияющим на увеличение риска возникновения CDI, является пребывание в больнице более 2-х недель. В исследовании, проведенном в Шанхае, нозокомиальная диарея развилась у 240 (3,1%) из 7724 больных, находящихся на стационарном лечении. У 90 (37,5%) из 240 пациентов с диареей диагностирована CDI. Было показано, что у больных, находящихся в госпитале более 14 дней, вероятность возникновения клостридиальной инфекции статистически достоверно выше ($OR=3,29$; ДИ 95%: 1,59-6,80; $p=0,001$) [24].

Факторы пациента

Пациенты, поступающие в колопроктологический стационар, зачастую имеют изначально скомпрометированный иммунный статус, что может быть обусловлено, как основным заболеванием (онкологические, воспалительные заболевания кишечника), так и сопутствующей патологией. Помимо этого, следует принимать во внимание такие факторы, как возраст старше 65 лет, истощение, анемия, необходимость проведения иммуносупрессивной терапии и т.д. [41].

В 2014 году Deshpande A. опубликовал мета-анализ, в который включено 6 исследований, посвященных изучению факторов риска возникновения CDI, связанных с пациентами. Общее число пациентов составило 3375 человек. Проведенный анализ показал, что у пациентов в возрасте старше 65 лет статистически достоверно выше риск развития рецидива CDI, чем у больных более молодого возраста ($OR=1,63$; ДИ 95%: 1,24–2,14; $p=0,0005$). Так

же в этом мета-анализе было продемонстрировано, что у 46% пациентов, находящихся в домах престарелых, был выявлен токсин *Clostridium difficile* в кале при отсутствии каких-либо клинических проявлений. И, безусловно, этот факт свидетельствует о том, что носители CD находятся в группе риска возникновения клостридиального колита. В другом мета-анализе, в который включено 4 исследования, и общее число пациентов составило 7599, было установлено, что с увеличением возраста больных на 1 год увеличивается риск возникновения рецидива клостридиальной инфекции ($OR=1,02$; ДИ 95%: 1,01–1,02; $p<0,00001$) [16]. Схожие данные были получены и в исследовании, проведенном в 2014 году Rodriguez C. [39].

В структуре пациентов, госпитализированных для хирургического лечения, необходимо выделять больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Они часто требуют назначения терапии анти-ФНО препаратами, что, несомненно, повышает риск возникновения клостридиальной инфекции. Так, в Северной Америке и Европе распространенность клостридиальной инфекции у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, резко возросла за последние несколько десятилетий. По данным Zhang T., в группе больных язвенным колитом риск возникновения клостридиальной инфекции при терапии инфликсимабом выше, чем при отсутствии терапии анти-ФНО препаратами ($OR=2,22$; ДИ 95%: 1,19–4,16; $p=0,012$). А при одновременном использовании антибиотиков и инфликсимаба риск возникновения CDI был в 10 раз выше, чем при отсутствии лечения ($OR=10,21$; ДИ 95%: 4,54–22,94; $p<0,001$) [45]. Схожие данные получены в исследованиях Hashash J.G. [22] и Dave M. [15].

Больным с воспалительными заболеваниями кишечника часто требуется назначение глюкокортикостероидов, что так же увеличивает риск возникновения клостридиальной инфекции у этой группы пациентов Schneeweiss S., используя базу данных здравоохранения Британской Колумбии, показал трехкратное увеличение риска развития CDI у лиц, которым назначались глюкокортикостероиды в независимости от дозы и длительности приема препарата в виде монотерапии ($OШ=2,65$; ДИ 95%: 1,53–4,57) и в качестве дополнительного иммуномодулирующего лечения ($OШ=3,38$; ДИ 95%: 1,88–6,1) [40].

Операции на толстой кишке сопровождаются частым развитием CDI, по сравнению с хирургическими вмешательствами в других регионах и областях тела. В исследовании Abdelsattar Z.M., которое проходило в период с 2012 по 2013 гг., в отделении хирургии штата Мичиган (США), было рекрути-

ровано 35363 больных, которым по различным причинам была выполнена операция в различных областях. В результате в стационаре у 179 (0,51%) больных развилась CDI. У пациентов, оперированных на кишечнике, клостридиальная инфекция возникла в 2 раза чаще ($OR=2$; $p=0,04$), чем при вмешательствах на других органах и системах. Схожие данные получены у больных с операциями на желудке и пищеводе ($OR=2,1$; $p=0,04$) [4].

Пациенты, поступающие в колопроктологическое отделение для хирургического лечения и имеющие сахарный диабет в качестве сопутствующего заболевания – совершенно особая группа пациентов. У этой категории больных ситуация резко усугубляется при развитии CDI. Так, в исследовании Qu H.Q. из университета Техаса (США) было показано, что диабет увеличивает риск возникновения рецидивирующей CDI почти в 3 раза ($OR=2,99$; ДИ 95%:1,88-4,76) [38].

В другом исследовании Eliakim-Raz N. сравнивал частоту развития клостридиальной инфекции у больных с сахарным диабетом и без него. Он установил, что больные с сахарным диабетом второго типа в 2,5 раза чаще подвержены CDI, чем здоровые лица. В тоже время, лечение метформином пациентов с сахарным диабетом связано со снижением риска возникновения клостридиальной инфекции ($OR=0,58$; ДИ 95%:0,365-0,928; $p=0,022$). По мнению авторов, этот эффект объясняется качественными и количественными изменениями в кишечной микробиоте, выражающимися в уменьшении соотношения бактерий рода Firmicutes и Bacteroides в микробиоте, что, возможно, оказывает антагонистический эффект против *Clostridium difficile*. Так же было показано, что сахарный диабет ассоциирован с высокой вероятностью возникновения рецидива CDI ($OR=2,99$; ДИ 95%:1,88-4,76) [18].

Колопроктологические пациенты часто имеют исходно низкий уровень альбумина крови. В послеоперационном периоде гипоальбуминемия развивается у большего числа оперированных колопроктологических больных. Она же, по мнению Lee H.C., так же является фактором риска CDI. Из 241391 пациентов колопроктологических отделений, включенных в исследование, у 225 больных развитие диареи было обусловлено *Clostridium difficile*. У пациентов с низкими показателями альбумина в биохимическом анализе крови инфекция возникала статистически достоверно чаще в 1,3 раза, чем при нормальном значении этого показателя ($p=0,005$) [31].

Похожие данные получены в исследовании Goudarzi M. [19].

Наличие у колопроктологических больных хрониче-

ческой болезни почек так же вносит свой вклад в рост заболеваемости CDI, особенно при развитии хронической почечной недостаточности. Так, в мета-анализе Phatharacharukul P., включающем в себя 20 исследований, в которых оценивалось влияние патологии почек на возникновение клостридиальной инфекции, было показано, что риск возникновения CDI у пациентов с хронической болезнью почек статистически значимо выше, чем у пациентов без нее ($OR=1,95$; ДИ 95%:1,81-2,1). При развитии почечной недостаточности риск возникновения клостридиальной инфекции повышается ($OR=2,63$; ДИ 95%:2,04-3,38) [36].

В структуре госпитализированных больных редко встречаются пациенты после перенесенной трансплантации органов. В то же время, неуклонное развитие высокотехнологичной медицинской помощи может сделать эту проблему актуальной в ближайшем будущем, в том числе, и в колопроктологическом стационаре.

По мнению ряда авторов, пациенты после трансплантации органов также представляют собой группу повышенного риска в отношении возникновения CDI. Это связано как с самим оперативным вмешательством, приемом антибактериальных препаратов, так и с последующей иммуносупрессивной терапией. В исследовании, проведенном в США Donnelly J.P. в период с 2012 по 2014 гг. было установлено, что среди реципиентов после трансплантации органов CDI возникала в пять раз чаще, чем у больных, которым трансплантация не выполнялась – в 209 и 41 случаях на 10000 человек, соответственно, ($p<0,001$) [8,14].

В последнее время в клинической практике все чаще встречаются иммунодефицитные состояния, и они, безусловно, являются фактором, значительно повышающим риск возникновения клостридиальной инфекции. Это особенно заметно прослеживается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Так в исследовании Haines C.F., проведенном в США, выявлено 152 случая CDI из 602 пациентов с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Заболеваемость в данной группе составила 83 заболевших на 10000 человек. Так же необходимо отметить, что снижение уровня CD-4 лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов ниже 50 клеток/мкл ассоциировано с высокой частотой возникновения CDI ($OR=20,7$; ДИ 95%:2,8-151,4) [21]. Эти данные подтверждаются исследованием DiBella S. [7].

Профилактика CDI

Профилактические мероприятия чрезвычайно важны в борьбе с CDI в колопроктологическом стационаре.

Необходимо помнить, что способность *Clostridium*

difficile к образованию спор и биопленок являются основными факторами, влияющими на распространение микроорганизма. Следовательно, меры, направленные на предупреждение реализации этих путей, могут быть весьма эффективны в борьбе с клостридиальной инфекцией.

Выделяют первичную и вторичную профилактику клостридиальной инфекции.

Первичная профилактика – это система мер, направленных на предупреждение возникновения и воздействия факторов риска развития заболевания на организм. К ней причисляют вакцинацию, рациональный режим труда и отдыха, качественное питание, физическую активность, охрану окружающей среды и т. д.

К мерам вторичной профилактики относят комплекс мероприятий, направленных на устранение факторов риска, которые в условиях стресса, ослабления иммунитета, чрезмерных нагрузок на любые другие функциональные системы организма могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики считается диспансеризация, как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, а так же рационального последовательного оздоровления.

В исследовании, проведенном в институте медицинской микробиологии и гигиены в Австрии, доказана эффективность бактерицидного и спороцидного действия аэрозоля 7,5% перекиси водорода на CD, полученного с помощью специальной автоматизированной системы для дезинфекции воздуха и поверхностей. Суспензию культур штаммов *Clostridium difficile* ПЦР риботип 027 BI/NAP1/027 и ATCC 9689 наносили на керамическую плитку и подвергали воздействию аэрозоли пероксида водорода. Биологические загрязнения моделировались с помощью бычьего сывороточного альбумина и эритроцитов овцы. Далее проводилось бактериологическое исследование смывов с обработанной поверхности с определением титра обсемененности *Clostridium difficile*. После воздействия аэрозоля перекиси водорода в течение 3 часов в помещении регистрировалась гибель всех спор микроорганизма [42].

В департаменте по борьбе с инфекциями и их профилактики штата Массачусетс (США) применяли импульсную ксеноновую ультрафиолетовую установку для дезинфекции поверхностей от спор *Clostridium difficile*, которая показала свою высокую эффективность. Так, если в 2010 году заболеваемость CDI была 94,6, то в 2011 году она снизилась более, чем в 2 раза, составив 44,5 случаев на 100000 пациентов ($p=0,01$). Количество леталь-

ных случаев и выполненных колэктомий по поводу CDI резко сократилось. Если в 2010 году 8 больных подверглись колэктомии по поводу тяжелой формы клостридиальной инфекции и зарегистрирован 1 летальный исход, то в 2011 году операций по поводу развития CDI не было выполнено вовсе. Лишь в 1 наблюдении был зарегистрирован летальный исход у больного с выраженными сопутствующими заболеваниями [32].

Учитывая фекально-оральный путь передачи *Clostridium difficile*, необходимо тщательно следить за гигиеной рук персонала колопроктологического стационара. Landelle C. в своей работе показал, что загрязнение рук медицинских работников после ухода за пациентами с CDI является очень важным фактором в распространении инфекции. Так, споры *Clostridium difficile* были обнаружены при посеве с рук у 24% медработников, использующих спиртовой антисептик и ни у одного из тех, кто использовал медицинские перчатки ($p<0,001$) [29]. Этот факт подтверждает высокую значимость применяемых методов профилактики. Еще в одном проспективном контролируемом исследовании, проводимом в Миннеаполисе штата Миннесота (США), Johnson S. показал, что использование одноразовых виниловых перчаток сотрудниками в условиях стационара снижает заболеваемость CDI с 77 до 15 случаев на 10000 пациентов [25].

Мытье рук с мылом и водой является более эффективным мероприятием, чем использование спиртовых антисептиков для уничтожения спор *Clostridium difficile*, как было показано в исследовании Kundrapu S. (2014), проведенном на добровольцах [28].

В частном исследовательском университете в Кливленде Wullt M. была продемонстрирована неэффективность спиртового антисептика на основе изопропанола для обработки рук против спор *Clostridium difficile* по сравнению с раствором, содержащим параацетил-иона. Для оценки эффективности воздействия дезинфектанта на споры используют такой показатель, как коэффициент инактивации. Если при использовании спиртового антисептика на основе изопропанола он составил 0,2, что говорит о его неэффективности, то аналогичный параметр для параацетил-иона составил 4,1, что характеризует его как хороший дезинфицирующий агент [14].

Перспективным методом профилактики CDI может стать использование вакцинации.

Два мощных токсина А и В могут быть использованы для создания вакцины против CDI. В исследовании Guo S. с помощью генной инженерии *Lactococcus lactis* соединили с нетоксичными рекомбинантными фрагментами, полученными из ток-

синов А и Б. С-концевой фрагмент рецептора, связывающего домены, использовали в качестве агента для оральной вакцины. Результаты исследования говорят о том, что существует потенциальная возможность использовать *Lactococcus lactis* в качестве системы доставки и разработки эффективной пероральной вакцины против *Clostridium difficile* [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие среди медицинской общест-венности отмечается повышенный интерес к проблеме клостридиальной инфекции в клини-ке вообще и в колопроктологических стациона-рах, в частности. Если при поиске по базе данных Medline в 2006 году количество публикаций было только 280, то за 2015 году их число составило 1080. В настоящее время можно говорить об экспо-ненциальном росте заболеваемости клостридиаль-ной инфекцией, что прослеживается везде, особен-но в индустриально-развитых странах. Кроме того, в последнее время контингент пациентов в коло-проктологическом стационаре стал более возраст-ным. Частота госпитализаций пациентов старше 65 лет стала выше [2]. Помимо этого, с каждым годом увеличивается количество больных с коло-ректальным раком и воспалительными заболе-ваниями кишечника, то есть можно говорить об увеличении числа пациентов с повышенным уров-нем факторов риска CDI [3]. Так же необходимо отметить, что практически всем пациентам после колопроктологических операций с целью профи-лактики возникновения стрессовых язв назнача-ются антисекреторные препараты (H2-блокаторы, блокаторы протонной помпы), которые так же повышают риск возникновения CDI. Большинству больных назначаются антибактериальные препа-раты в профилактическом и лечебном режимах. Широкое и бесконтрольное применение анти-бактериальных препаратов создает предпосылки к селективному отбору микроорганизмов, разви-тию резистентности к антибактериальным препа-ратам и появлению высоковирулентных штаммов бактерий. В этой связи, одним из методов про-филактики CDI может стать жесткий контроль за использованием антибактериальных препаратов, в том числе и после колопроктологических вмеша-тельств. Присоединение клостридиальной инфек-ции у больного в стационаре существенно удлиняет сроки госпитализации, увеличивает расходы на его лечение, в целом, и может значительно ухудшить прогнозы, повышая вероятность летального исхо-да. Так, летальность, связанная с CDI, характери-

зует чрезвычайную агрессивность данной инфек-ции. Современная тенденция к росту мобильно-сти людей во всем мире способствует быстрому распространению высоковирулентных штаммов бактерий. Исходя из пути передачи возбудителя *Clostridium difficile*, нужно уделить особое внимание гигиене рук, повсеместному использованию меди-цинских перчаток и мер дезинфекции с уничтоже-нием вегетативных и споровых форм бактерий. Таким образом, имея в колопроктологическом ста-ционаре пациентов с большим количеством фак-торов риска развития CDI, нужно уделить осо-бое внимание профилактике данного заболевания в полном объеме необходимых мер, что, в итоге, сможет значительно сократить финансовые затра-ты на лечение и повысить качество оказания меди-цинских услуг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пилиев Д.В., Ачкасов С.И., Корнева Т.К. и соавт. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2014. – № 5. – с. 54-61.
2. Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г. и соавт. Псевдомембранозный колит (обзор литературы). Колопроктология. – 2010. – №2 (32). – с. 55-60.
3. Шельгин Ю.А., Головенко О.В., Головенко А.О. и соавт. Трансплантация фекальной микробио-ты – перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. – 2015. – №4 (54). – с. 65-73.
4. Abdelsattar Z.M. et al. Postoperative Burden of Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2015. – №1 (36). – p. 40-46.
5. Abou Chakrap N. et al. Factors Associated With Complications of *Clostridium difficile* Infection in a Multicenter Prospective Cohort. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2015. – №12 (61). – p. 1781-8.
6. Ahmetagic S. et al. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients at university clinical center tuzla, bosnia and herzegovina: a 4 year experience. Materia socio-medica. – 2013. – №3 (25). – p. 153-7.
7. Alicinop et al. Increasing incidence of *Clostridium difficile* infections: results from a 5-year retrospective study in a large teaching hospital in the Italian region with the oldest population. Epidemiology and infection. – 2016. – №12 (144). – p. 2517-26.
8. Angarone M., Ison M.G. Diarrhea in solid organ transplant recipients. Current opinion in infectious

- diseases. – 2015. – №4 (28). – p. 308-16.
9. Aquinap.T. et al. High Variability in Nosocomial *Clostridium difficile* Infection Rates Across Hospitals After Colorectal Resection. *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2016. – №4 (59). – p. 323-331.
10. Bartlett J.G. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *p. difficile* infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2008. – Supplement 1 (46 Suppl 1). – p. S4-11.
11. Bartlett J.G., Onderdonk A.B., Cisneros R.L. Clindamycin-associated colitis in hamsters: protection with vancomycin. *Gastroenterology*. – 1977. – № 4 Pt 1 (73). – p. 772-6.
12. Buonomo E.L., Petri W.A. The microbiota and immune response during *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. – 2016. (41). – p. 79-84.
13. Clements A.C. et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *The Lancet Infectious Diseases*. – 2010. – №6 (10). – p. 395-404.
14. Cohen S.H. 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). *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2010. – №5 (31). – p. 431-455.
15. Dave M. et al. Opportunistic Infections Due to Inflammatory Bowel Disease Therapy. *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2014. – №1 (20). – p. 196-212.
16. Deshpande A. et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infection control and hospital epidemiology*. – 2015. – №4 (36). – p. 452-60.
17. Eichel-Streiberp et al. Morphological changes in adherent cells induced by *Clostridium difficile* toxins. *Biochemical Society transactions*. – 1991. – №4 (19). – p. 1154-60.
18. Eliakim-Raz N. et al. Predicting *Clostridium difficile* infection in diabetic patients and the effect of metformin therapy: a retrospective, case-control study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2015. – №6 (34). – p. 1201-5.
19. Goudarzi M. et al. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica*. – 2014. (2014). p. 916826.
20. Guo S. et al. The recombinant *Lactococcus lactis* oral vaccine induces protection against *p. difficile* spore challenge in a mouse model. *Vaccine*. – 2015. – №13 (33). – p. 1586-1595.
21. Hainesp F. et al. *Clostridium difficile* in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *AIDS (London, England)*. – 2013. – №17 (27). – p. 2799-807.
22. Hashash J.G., Binion D.G. Managing *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease (IBD). *Current gastroenterology reports*. – 2014. – №7 (16). – p. 393.
23. Hensgens M.P.M. et al. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2012. – №3 (67). – p. 742-8.
24. Huang H. et al. Risk factors of *Clostridium difficile* infections among patients in a university hospital in Shanghai, China. *Anaerobe*. – 2014. (30). p. 65-69.
25. Johnson S. et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *The American Journal of Medicine*. – 1990. – №2 (88). – p. 137-140.
26. Kim J. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of *Clostridium difficile* Infection in a Korean Tertiary Hospital. *Journal of Korean Medical Science*. – 2011. – №10 (26). – p. 1258.
27. Kim J.W. et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – №28 (16). – p. 3573-7.
28. Kundrapu S. et al. A Randomized Trial of Soap and Water Hand Wash Versus Alcohol Hand Rub for Removal of *Clostridium difficile* Spores from Hands of Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2014. – №2 (35). – p. 204-206.
29. Landellep et al. Contamination of Healthcare Workers' Hands with *Clostridium difficile* Spores after Caring for Patients with *difficile* Infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2014. – №1 (35). – p. 10-15.
30. Larson H.E. et al. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *BMJ*. – 1977. – №6071 (1).
31. Lee H.C. et al. Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with *Clostridium difficile* Infection by Age Group. *The Korean Journal of Gastroenterology*. – 2016. – №2 (67). – p. 81.
32. Levin J. et al. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. – 2013.
33. MacLaren R. et al. Histamine-2 Receptor Antagonists vs Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Tract Hemorrhage and Infectious Complications in the Intensive Care Unit. *JAMA Internal Medicine*. – 2014. – №4 (174). – p. 564.
34. McFarland L.V., Surawiczp M. *Clostridium Difficile* Associated Disease: Diagnosis and Treatment Oxford, UK: Wiley-Blackwell. – 2010. p. 335-354.
35. Pépin J. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ: Canadian*

- Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. – 2004. – №5 (171). – p. 466-72.
36. Phatharacharukul P. et al. The Risks of Incident and Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. – 2015. – №10 (60). – p. 2913-2922.
37. Potter V.A., Aravinthan A. Identifying patients at risk of severe Clostridium difficile-associated disease. British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005). – 2012. – №5 (73). – p. 265-70.
38. Qu H.-Q., Jiang Z.-D. Clostridium difficile infection in diabetes. Diabetes research and clinical practice. – 2014. – №3 (105). p. 285-94.
39. Rodriguezp et al. Clostridium difficile infection in elderly nursing home residents. Anaerobe. 2014. (30). – p. 184-187.
40. Schneeweiss S. et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2009. – №3 (30). – p. 253-264.
41. Skříčka T. et al. Клостридиальный колит – важная проблема в хирургии. Колопроктология. – 2014. – №4 (50). – p. 17-23.
42. Steindl G. et al. Effect of airborne hydrogen peroxide on spores of Clostridium difficile. Wiener klinische Wochenschrift. – 2015. – №11-12 (127). – p. 421-426.
43. Surawiczp.M. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. The American Journal of Gastroenterology. – 2013. – №4 (108). – p. 478-498.
44. Vesoulis Z., Williams G., Matthews B. Pseudomembranous enteritis after proctocolectomy. Diseases of the Colon & Rectum. – 2000. – №4 (43). – p. 551-554.
45. Zhang T. et al. Clostridium Difficile Infection Worsen Outcome of Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. Scientific reports. – 2016. (6). – p. 29791.