

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (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: клостридиальный колит, псевдомембранозный колит, антибиотико-ассоциированная диарея, клостридиальная инфекция]

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT (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, clostridial infection]

*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) занимает особое место в структуре инфекционной диареи в колопроктологическом стационаре. В тяжелых случаях CDI проявляется развитием псевдомембранозного колита (ПК), апогеем которого может стать сепсис, токсический мегаколон, перфорация кишечника. Формирование подобных осложнений обуславливает высокую летальность в этой группе пациентов. В настоящее время отмечается рост заболеваемости CDI в индустриально-развитых странах. Этот факт подтверждается данными исследования Reveles K.R. из США, где значительный рост этого показателя произошел в период с 2001 по 2010 гг, когда он увеличился с 45 до 82 случаев на 100000 населения [44].

Высокая смертность, связанная с CDI, так же характеризует чрезвычайную агрессивность данной инфекции. Так в 2013 году в Великобритании (население 64,1 млн. человек) умерло 3000, а в США (население 316,5 млн. человек) – 20000 заболевших [42].

Данные, подчеркивающие клиническую важность факта носительства *Clostridium difficile*, полученные в когортном исследовании Blixt T. в университетских больницах Дании при скрининговом исследовании 4508 пациентов, проводившемся с октября 2012 по январь 2013 года, свидетельствуют, что риск возникновения клостридиальной инфекции в 1,8 раз выше у носителей микроор-

ганизма (ОШ=1,79; ДИ95% 1,16-2,76). При отсутствии инфицирования CDI развивалась в 2,2%, а при выявленном носительстве – в 4,2% наблюдений ($p=0,026$) [9].

В исследовании Купе L. у 47 пациентов которые приобрели возбудителя находясь в стационаре, у 28 больных развилась CDI. Причем 19 из них оставались бессимптомными носителями, пребывая в хирургическом стационаре и в течение 30 дней после выписки. Было установлено, что при колонизации средний уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови (антитела против токсина типа А) был значительно выше у бессимптомных носителей, чем у пациентов, у которых развилась CDI ($p<0,001$) [31].

Таким образом, можно констатировать, что из медицинской проблемы CDI превратилась в социально-экономически значимую.

По результатам исследования, опубликованного Aguado J.M. в 2015 году, у 25% пациентов, перенесших CDI в течение 30 дней после окончания лечения, отмечался рецидив заболевания. У больных, которые имели один эпизод возврата заболевания, риск последующего достигал 60% [6].

По данным O'Brien J.A., расходы на лечение и организационные мероприятий, направленные против CDI, в США в 2006 году превысили 3,2 млрд. долларов [40].

В исследовании Shah D.N., проведенном в период с 2007 по 2013 гг. в университете Хьюстона (США), куда входило 540 больных первичной и рецидивирующей CDI, было показано, что средняя стои-

мость лечения пациентов с первичной CDI составила 13168 долларов, а с рецидивирующей формой – более, чем в два раза выше – 28218 долларов ($p < 0,0001$) [45].

Clostridium difficile – спорообразующая грампозитивная палочка. По типу дыхания ее относят к облигатным анаэробным микроорганизмам. Патогенность *Clostridium difficile* связывают с наличием капсулы, с синтезом адгезинов, металлопротеаз, с продукцией токсинов А, В и бинарного токсина [41].

Развитие CDI провоцируется применением антибактериальных препаратов, коморбидностью, хирургическими вмешательствами, приемом препаратов, вызывающих иммунодепрессию, а также биологическими особенностями самого возбудителя, в частности способностью к образованию мощной биопленки.

Бактериальная биопленка – это надклеточная система, состоящая из бактериальных клеток и ассоциированного с ними внеклеточного полимерного матрикса [3]. Способность и интенсивность образования биопленки является одним из факторов вирулентности бактерии, обеспечивает ее резистентность к антибактериальным препаратам, сохранение и распространение *Clostridium difficile* в окружающей среде, что приводит к персистенции бактерии в госпитальной среде и вызывает неблагоприятную санитарно-эпидемиологическую ситуацию в стационаре.

Бактериальная биопленка позволяет патогенным микроорганизмам становиться недоступными для распознавания иммунной системой и действия антибактериальных препаратов. Микроорганизмы способны образовывать биопленки как на биотических, так и на абиотических поверхностях: в больничных палатах, вентиляционных системах, на медицинском оборудовании. Таким образом, способность к биопленкогенезу обеспечивает сохранение и распространение *Clostridium difficile* в окружающей среде, являясь источником внутрибольничной инфекции [27].

Особенно актуальным в настоящее время является изучение проблемы CDI у больных колопроктологического профиля [1], так как они имеют широкий спектр факторов риска ее развития. Нельзя не отметить неуклонный рост носителей *Clostridium difficile* во всем мире, отсутствие единого алгоритма диагностики, несвоевременное назначение этиотропной терапии и проведение санитарно-эпидемиологических мероприятий, что и способствует распространению возбудителя в стационаре [8].

Клиническая картина CDI

Псевдомембранозный колит (ПК) – это заболева-

ние, характеризующееся повреждением слизистой оболочки с очаговыми или диффузными фибринозными наложениями в толстой кишке в результате воздействия факторов патогенности *Clostridium difficile*. Иногда подобная эндоскопическая картина может наблюдаться в тонкой кишке, желудке и пищеводе [15].

Причины возникновения ПК на первом этапе его изучения, до применения антибиотиков, связывали, преимущественно, с оперативными вмешательствами, которые, по мнению авторов, осложнились септическим шоком. Высказывались так же предположения о роли сердечной недостаточности, интоксикации и других факторов, способствующих повреждению слизистой оболочки.

Новый этап в изучении ПК начался в 70-е годы прошлого столетия, когда выделенная из фекалий больных культура *Clostridium difficile* вводилась хомячкам в сочетании с антибактериальными препаратами, что вызывало у них развитие клостридиального колита с летальным исходом. Таким образом, была доказана инфекционная природа псевдомембранозного колита. Роль антибактериальных препаратов, которые получали больные с колитом, сводилась к подавлению микрофлоры в кишечнике и созданию условий для роста *Clostridium difficile*, обладающих резистентностью к большинству антибиотиков [33].

Клиническим проявлением CDI является диарея, для которой характерно наличие водянистого жидкого стула небольшими порциями, с частотой 3 и более раз в сутки. При этом, у больных отмечается повышение температуры тела до субфебрильных значений, лейкоцитоз, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Нередко больных беспокоят боли в животе спастического характера. В некоторых случаях при пальпации выявляется мышечная защита передней брюшной стенки. Длительный и упорный характер диареи часто приводит к развитию у больных водно-электролитных нарушений, гиповолемии, гипотензии, снижению плазменного уровня альбумина и развитию отеков вплоть до анасарки. Крайне редко развиваются кровотечения из эрозий и язв желудочно-кишечного тракта, что в ряде случаев является причиной вторичной анемии. В этих ситуациях в кале определяется положительная реакция на скрытую кровь [26].

В литературе встречается описание молниеносного течения клостридиального колита, при котором диарейный синдром может отсутствовать, а на первый план выходят симптомы острой задержки стула [7].

Предполагается, что у 3-8% пациентов развивается молниеносная форма токсической дилатации кишки (CDI), которая характеризуется задержкой

стула, обусловленной токсическим мегаколон, возникновением перфорации толстой кишки с последующим развитием перитонита и септического шока. Эти пациенты требуют оперативного вмешательства в объеме колэктомии и имеют высокий риск летального исхода [38].

В американских клинических рекомендациях от 2013 года выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы CDI.

Легкая форма заболевания характеризуется диареей и незначительной болью в животе. Клостридиальный колит может приводить к нарушению водно-электролитного баланса, обезвоживанию, вплоть до развития судорог. При этом, даже при развитии легкой формы у пациента с сопутствующими заболеваниями, особенно в послеоперационном периоде, CDI может значительно ухудшить состояние и прогноз на выздоровление [22]. Среднетяжелая форма CDI характеризуется развитием диареи, повышением температуры тела до 38°C. Создается впечатление, что данная форма заболевания выделена искусственно, ввиду отсутствия четких критериев, позволяющих ее отличить от легкой и тяжелой формы.

Тяжелая форма клостридиальной инфекции, помимо диареи, проявляется болями в животе спастического характера, развитием лихорадки вплоть до гектических значений, лейкоцитоза и гипоальбуминемии. Отсутствие диареи у данной группы больных может говорить о развитии молниеносной формы CDI [11]. Также необходимо помнить, что при увеличении уровня лейкоцитов более 15×10^9 кл/л, повышении уровня креатинина в сыворотке крови выше 115 мкмоль/л, роста температуры тела более 38,8°C и снижении уровня альбумина менее 25 г/л пациенты должны получать лечение в условиях отделения интенсивной терапии [12].

Энтерит при CDI встречается крайне редко. Он развивается у пациентов после колэктомии и клинически проявляется увеличением количества и характера тонкокишечного отделяемого [4, 52].

Диагностика CDI

Лабораторную диагностику CDI проводят пациентам с диареей, при частоте стула 3 и более раз в течение суток или при увеличении объема кишечного отделяемого по илео- или колостоме [25].

Основными методами диагностики CDI являются:

I. Иммунологический:

- 1) иммунохроматографический анализ (ИХА):
 - определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в кале
 - определение токсинов А и В в кале;

2) иммуноферментный анализ (ИФА):

- определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в кале
- определение токсинов А и В в кале.

II. **Микробиологический**, в основе которого лежит выделение чистой культуры; является «золотым» стандартом диагностики.

III. **Молекулярно-биологический** позволяет определять ДНК бактерий с помощью полимеразноцепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит многократное избирательное копирование определённого участка ДНК при помощи специальных ферментов.

Определение фермента ГДГ и токсинов *C. difficile* иммунологическими методами

Глутаматдегидрогеназа (ГДГ) – метаболический фермент, кодируемый геном *Glud*. Антиген ГДГ присутствует у всех штаммов *C. difficile* вне зависимости от выработки токсинов. Исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что определение ГДГ обладает высокой чувствительностью, является надежным методом диагностики CDI и имеет высокую прогностическую ценность. Недостатком этого теста является наличие ГДГ у других представителей рода *Clostridium* (например, *C. sordelli*), что снижает специфичность данного метода и обуславливает перекрестное реагирование. Чувствительность теста выявления ГДГ методом иммунохроматографии составляет – 94%, а специфичность – 93%. Таким образом, определение фермента ГДГ может быть использовано на первом этапе диагностики *C. Difficile* [34]. Схожие данные получены в исследовании Johansson K. [22]. Наличие положительного теста на ГДГ не позволяет определить способность *C. difficile* продуцировать токсины. Дальнейший диагностический алгоритм предполагает определение токсинов А и В в кале доступными методами: ИФА, ИХА, выделение чистой культуры *Clostridium difficile* с последующим определением ее токсигенности молекулярно-генетическими методами (ПЦР), что имеет высокую прогностическую ценность [48].

Определение ГДГ позволяет быстро и эффективно исключить CDI, при этом себестоимость теста, особенно по сравнению с молекулярными методами диагностики, невысока [11].

По данным Le Guern R. в большинстве французских лабораторий для выявления токсинов А и В *C. difficile* используют иммуноферментный анализ (ИФА). Он обеспечивает быстрый ответ в течение 4 часов. Недостатком этого метода является низкая чувствительность (около 50%), но при этом специфичность достигает 95% [17].

Бактериологический метод выявления *Clostridium difficile*

При диагностике клостридиальной инфекции проводят бактериологическое исследование фекалий, целью которого является выделение культуры *Clostridium difficile*. При наличии соответствующей клинической картины CDI, использование культурального исследования биоматериала позволяет идентифицировать возбудителя, определить его способность к синтезу токсинов, чувствительность к антибактериальным препаратам. Золотым стандартом диагностики CDI является выделение токсигенной культуры с определением цитотоксичности в культуре клеток после нейтрализации антителами. Чувствительность и специфичность этого метода достигает 97%. Такой метод диагностики очень трудоемок, требует специальных навыков работы с культурой и наличия дополнительного оборудования. Поэтому он используется только в хорошо оснащенных лабораториях с наличием высококвалифицированного персонала. Сложность культивирования *Clostridium difficile* наглядно продемонстрирована в работах Hill К.А. Из 496 образцов (смывов), отобранных с предметов и приборов, находящихся в палате у пациентов с подтвержденной клостридиальной инфекцией, лишь в 105 (21,2%) образцах, выявлена *Clostridium difficile* [20]. Чаще *Clostridium difficile* в смывах удалось обнаружить в работах Wilcox – 35% и Dubberke – 27% [13, 51].

Необходимо помнить, что при культивировании *Clostridium difficile* на сложных питательных средах, содержащих глюкозу или другие быстро метаболизируемые углеводы (фруктозу, маннитол и др.), происходит уменьшение синтеза токсинов. Ингибирующий эффект, по мнению Dupuy В., связан не только с накоплением кислых метаболитов, но и с уменьшением экспрессии генов, кодирующих синтез токсинов на уровне транскрипции [14].

Молекулярно-биологические методы диагностики CDI

Молекулярно-биологический метод включает постановку полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с риботипированием. Его используют в диагностике *Clostridium difficile*. При этом известно, что специфичность данного метода составляет – 97%, а чувствительность – 91%. ПЦР используется для типирования *Clostridium difficile*. С его помощью определяется способность культуры к токсинообразованию и синтезу других факторов патогенности. Так же, возможно применение ПЦР – диагностики для определения источника клостридиальной инфекции путем нахождения идентичных риботипов *Clostridium difficile* [23].

Существуют разные модификации ПЦР. Так, Putsathit Р. и соавт., в исследовании тестовой системы Becton Dickinson (BD) Max Cdiff на основе ПЦР продемонстрировали высокую чувствительность – 95,5% и специфичность – 99,0% данного теста при типировании *Clostridium difficile*. В период с 2013 по 2014 гг. было изучено 406 проб кала от 349 больных. Помимо проведения теста BD Max Cdiff, осуществлялось выделение токсигенной культуры с помощью bioMérieux ChromID на специальной среде в качестве эталонного метода. Дополнительно данные сопоставлялись с другой тест системой для ПЦР. Соответствие между тестированием BD Max Cdiff. и токсигенной культурой оказалось равно – 98,5% [43].

Альтернативой лабораторной диагностике стало экспериментальное использование собаки в качестве детектора *Clostridium difficile*. Так, в исследовании Bomers М.К. и соавт. для определения микроорганизма в стуле пациентов использовали обоняние собаки, с помощью которой были исследованы образцы стула. Анализу было подвергнуто 100 образцов кала пациентов: 50-положительных и 50-негативных по *Clostridium difficile*. В 50 (100%) случаях положительные образцы собака определяла, как положительные, а из 50 негативных – 47 (94%) как отрицательные. Несмотря на хорошие результаты определения присутствия токсигенной *Clostridium difficile* в стуле пациентов, авторы указывают на значительные трудности при использовании с этой целью собаки [10].

Лечение CDI

Согласно рекомендациям американской ассоциации гастроэнтерологов 2013 года по лечению CDI, пациентам с легкой и среднетяжелой формой заболевания следует назначать метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней. При отсутствии клинического эффекта через 5-7 дней ванкомицин – внутрь в дозе 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Пациентам с тяжелой формой CDI изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь четыре раза в день в течение 10 дней [49].

Необходимо помнить, что больным с CDI при гипотонии, повышении температуры тела выше 38,5 °С, задержке стула, выраженном вздутии живота, лейкоцитозе свыше 15×10^9 или лейкопении ниже 2×10^9 , повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитии синдрома полиорганной недостаточности, требуется перевод в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения. В подобной ситуации рекомендовано назначение ванкомицина внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день и метронидазола в дозе 500 мг три

раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально в микроклизмах. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день [49].

Мета-анализ 12 обсервационных и рандомизированных контролируемых исследований показал, что дальнейшее использование антибактериальных препаратов, не активных против *C. difficile*, нецелесообразно и ведет к ухудшению клинической картины. Так, их применение связано с высоким риском развития рецидива CDI. При этом необходимо помнить, что если клиническое течение заболевания позволяет, то необходимо отменить антибактериальный препарат [30].

В систематическом обзоре, проведенном Vardakas K.Z. и соавт., оценена частота неэффективности лечения и рецидива при назначении специфической антибактериальной терапии при CDI. Отсутствие эффекта от лечения первичной клостридиальной инфекции метронидазолом составляет 22,4%, а ванкомицином – 14,2% ($p=0,002$). Частота рецидива CDI была практически одинаковой в обеих группах – 27,1% и 24,0%, соответственно ($p=0,26$). Данные препараты в равной степени эффективны в лечении легкой и среднетяжелой формы клостридиальной инфекции. Однако показано, что у больных с тяжелой формой CDI ванкомицин был более эффективен, чем метронидазол [50].

В 2011 году Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило новый препарат из группы макролидов для лечения CDI – фидаксомицин. Он демонстрирует высокие фекальные концентрации препарата при минимальной системной абсорбции.

Eiland E.H. и соавт. ретроспективно проанализировали результаты применения фидаксомицина у стационарных пациентов с CDI в период с 2011 по 2013 гг. Из 60 больных, получавших препарат, у 58 (96,7%) достигнут положительный клинический эффект. 26 (43,3%) пациентов получали фидаксомицин в связи с диагностированным вторым или последующим рецидивом CDI с положительным эффектом. У 4 (6,9%) – был повторный рецидив клостридиальной инфекции в течение 30 дней после выписки из стационара, а еще у 6 (10,3%) больных наблюдался рецидив заболевания в течение 90 дней после первого курса лечения CDI [16].

Еще один препарат, который необходимо упомянуть, говоря о тяжелых формах клостридиальной инфекции – тигециклин. По своей химической структуре он относится к производным миноци-

клина и является перспективным препаратом при лечении CDI у пациентов после неэффективной терапии первой линии. Однако этот вывод основан на ретроспективном анализе результатов лечения небольшого числа пациентов. Несмотря на высокую эффективность, по мнению исследователей, показания для лечения CDI тигециклином должны быть ограничены из-за широкого спектра активности препарата и возможности формирования антибиотикорезистентности других микроорганизмов [39].

В России традиционно для лечения клостридиального колита используют Альфа нормикс (Рифаксимин), хотя в рекомендациях американской ассоциации гастроэнтерологов 2013 года по лечению CDI его применение не регламентировано. В исследовании, проведенном в университетской больнице Хьюстона (Техас, США), в период с 2007 по 2011 гг. включено 49 больных с CDI, получавших рифаксимин. При определении чувствительности *C. difficile* к антибактериальным препаратам отмечен рост резистентности к данному препарату у 8% выделенных штаммов в 2007 г. и у 17% культур *C. difficile* – в 2011 г. При дальнейшем анализе устойчивых микроорганизмов выявлена мутация в гене *groV*. В связи с широким использованием Альфа нормикса динамика роста резистентных штаммов является крайне негативной [21].

Помимо перечисленных ранее, скоро в спектр препаратов для лечения CDI может быть включен кадазол, являющийся антибиотиком из группы оксазолидинона, проходящий в настоящее время клинические испытания. В исследовании Locher H.H. и соавт. показали мощную антимикробную активность и низкую резистентность *C. difficile* к препарату. В эксперименте на инфицированных *C. difficile* мышцах было выявлено значительное сокращение риска смерти на 56%, 96%, и 95% при дозе препарата 0,1 мг/кг, 1 мг/кг и 10 мг/кг, соответственно, в течение 18 дней терапии. Общая выживаемость была сопоставима с ванкомицином при назначении в тех же дозах [36].

Еще одним методом лечения CDI, альтернативным антибиотикотерапии, является трансплантация фекальной микрофлоры. По данным литературы [2,5], в систематическом обзоре и мета-анализе одиннадцати исследований, по результатам лечения 273 больных с клостридиальной инфекцией методом трансплантации фекальной микробиоты, положительный клинический эффект достигнут в 245 (89,1%) случаях [24].

Использование бактериофагов является еще одним важным направлением в лечении CDI. Фаг специфичен и направлен на определенный микроорганизм, при этом никак не влияя на другие. Он раз-

множается и обеспечивает постоянную популяцию в просвете кишечника. Способность проникать через биопленки выгодно отличает фаг от антибактериальных препаратов. Трудоемкий процесс при его культивировании объясняет небольшое количество работ, посвященных этому вопросу [19].

Для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии используют определение чувствительности *C. difficile* к антибактериальным препаратам. Отмечается рост резистентности бактерий во всем мире. Так, в исследовании, проведенном в 2012 году в Чехии и Польше, сравнение 21 ПЦР-риботипа из 176 культур *C. difficile*, показало различную их чувствительность к антибактериальным препаратам. Все штаммы *C. difficile* характеризовались резистентностью к эритромицину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину. У больных в стационарах Польши также отмечена устойчивость к имипенему и в 95,2% наблюдений – к клиндамицину [28].

Применение пробиотиков может значительно снизить заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей и является эффективным средством для лечения CDI. Как показывает мета-анализ, проведенный McFarland L.V., *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и пробиотические смеси обладают профилактическим действием и могут помочь предотвратить развитие антибиотик-ассоциированной диареи, а *Saccharomyces boulardii* проявляют свою эффективность в лечении CDI [37]. Говоря о лечении CDI, невозможно не упомянуть о мерах профилактики.

Важно помнить, что *Clostridium difficile* имеет способность к образованию спор и биопленок, что является существенным фактором, который влияет на широкое распространение возбудителя. Таким образом, меры, направленные на предотвращение реализации этих путей, очень эффективны в борьбе с CDI.

Было доказано, что использование аэрозоля 7,5% перекиси водорода для обработки воздуха и поверхностей, оказывает спороцидное и бактерицидное действия на *Clostridium difficile* [47]. Так же доказана эффективность использования импульсной ксенон-ультрафиолетовой установки для дезинфекции поверхностей от спор *Clostridium difficile* [35].

Необходимо не забывать, что путь передачи микроорганизма фекально-оральный. С этим связана необходимость тщательно следить за гигиеной рук медперсонала в стационаре [32]. Аналогичное мнение высказывают Kundrapu S. и соавт. в исследовании, посвященном влиянию обработки рук с использованием мыла и спиртовых антисептиков на споры *Clostridium difficile* [29].

Несомненный интерес представляет системати-

ческий обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности препаратов, содержащих *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* для профилактики CDI у взрослых пациентов. Sinclair A. и соавт. показали статистически значимую связь при использовании пробиотических лекарств, которые уменьшают риск возникновения CDI на 75% по сравнению с плацебо (OR=0,25; ДИ95%: 0,08-0,47). Защитный эффект препаратов, содержащих различные штаммы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium spp.* против нозокомиальной CDI, по-видимому, связан с антагонистической активностью микроорганизмов против *Clostridium difficile* [46].

Использование вакцины является еще одним перспективным направлением в профилактике CDI. Однако, в настоящее время применение данного метода ограничено, в связи с отсутствием необходимых клинических исследований [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время можно говорить об экспоненциальном росте заболеваемости CDI, что особенно прослеживается в индустриально-развитых странах. Этому обстоятельству сопутствует повышенный интерес к проблеме клостридиальной инфекции широкой медицинской общественности. Бесконтрольное и нерациональное применение антибактериальных препаратов создает предпосылки к селективному отбору микроорганизмов, росту их резистентности и появлению высоковирулентных штаммов, что неизбежно создает значительные трудности в лечении CDI. Назначение этиотропных антибактериальных препаратов не по показаниям уменьшает период эффективности лекарственных средств за счет роста числа резистентных штаммов. Присоединение клостридиальной инфекции у больного в стационаре удлиняет сроки госпитализации, увеличивает расходы на его лечение в целом и может значительно ухудшить прогнозы, повышая вероятность летального исхода, что характеризует чрезвычайную агрессивность CDI. Современная тенденция к росту мобильности людей во всем мире способствует быстрому распространению высоковирулентных штаммов *Clostridium difficile*. Важной, до сих пор неразрешимой проблемой, является отсутствие во всем мире единого подхода к диагностике, трудности в культивировании и идентификации самого микроорганизма. Таким образом, замыкается порочный круг, что ведет к несвоевременной диагностике, позднему назначению этиотропной терапии. Все это создает предпосылки к персистенции

возбудителя и его широкому распространению, как в пределах одного отделения, так и в рамках целых медицинских учреждений. Именно поэтому исследования, направленные на решение упомянутых выше проблем, чрезвычайно актуальны и востребованы.

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. Захаренко А.А., Суворов А.Н., Шлык И.В. и соавт. Нарушение микробиоциноза кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции (обзор литературы). Колопроктология. – 2016. – №2 (56). – с. 48-56.
3. Маянский А.Н., Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение. Журн. микробиол. – 2011. – №1. – с. 101-108.
4. Пикун Д.Ю., Рыбаков Е.Г. и соавт. Псевдомембранозный колит (обзор литературы). Колопроктология. – 2010. – №2 (32). – с. 55-60.
5. Шельгин Ю.А., Головенко А.О. и соавт. Трансплантация фекальной микробиоты – перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. – 2015. – №4 (54). – с. 65-73.
6. Aguado J.M., Anttila V.J., Galperine T. et al. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line. J. Hosp. Infect. – 2015. – 90 (2): 117-125.
7. Ahmetagic S., Salkic N., Ahmetagic A. et al. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients at university clinical center tuzla, bosnia and herzegovina: a 4 year experience. Mater. Sociomed. – 2013. – AVICENA, d.o.o. 25 (3): 153-157.
8. Aquina C.T., Probst C.P., Becerra A.Z. et al. High Variability in Nosocomial *Clostridium difficile* Infection Rates Across Hospitals After Colorectal Resection. Dis. Colon Rectum. – 2016. – 59 (4): 323-331.
9. Blixt T., Gradel K.O., Homann C. et al. Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: a cohort study of 4508 patients. Gastroenterology. – 2017.
10. Bomers M.K., Van Agtmael M.A., Luik H. et al. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study. BMJ. BMJ Group. – 2012. – 345: e7396.
11. Burnham C.-A.D., Carroll K.C. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. Clin. Microbiol. Rev. American Society for Microbiology. – 2013. – 26 (3): 604-630.
12. 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. Cambridge University Press. – 2010. – 31 (5): 431-455.
13. Dubberke E.R., Reske K.A., Noble-Wang J. et al. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. Am. J. Infect. Control. – 2007. – 35 (5): 315-318.
14. Dupuy B., Sonenshein A.L. Regulated transcription of *Clostridium difficile* toxin genes. Mol. Microbiol. Blackwell Publishing Ltd. – 1998. – 27 (1): 107-120.
15. Durrani K.M., Gruhn J.G. Pseudomembranous enterocolitis. Am. J. Surg. – 1963. – 106 (6): 966-973.
16. Eiland E.H., Sawyer A.J., Massie N.L. et al. Fidaxomicin Use and Clinical Outcomes for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. Infect. Dis. Clin. Pract. (Baltim. Md). Wolters Kluwer Health. – 2015. – 23 (1): 32-35.
17. Guern R. Le, Wallet F. Diagnostic de l'infection à *Clostridium difficile* au laboratoire. Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2013. – 71 (4): 395-400.
18. Guo S., Yan W., McDonough S.P., Lin N. et al. The recombinant *Lactococcus lactis* oral vaccine induces protection against *C. difficile* spore challenge in a mouse model. Vaccine. – 2015. – 33 (13): 1586-1595.
19. Hargreaves K.R., Clokie M.R.J. *Clostridium difficile* phages: still difficult? Front. Microbiol. – 2014. – 5: 184.
20. Hill K.A., Collins J., Wilson L. et al. Comparison of two selective media for the recovery of *Clostridium difficile* from environmental surfaces. J. Hosp. Infect. – 2013. – 83 (2).
21. Huang J.S., Jiang Z.-D., Garey K.W. et al. Use of rifamycin drugs and development of infection by rifamycin-resistant strains of *Clostridium difficile*. Antimicrob. Agents Chemother. American Society for Microbiology. – 2013. – 57 (6): 2690-2693.
22. Johansson K., Karlsson H., Norén T. *Clostridium difficile* infection diagnostics – evaluation of the *C. DIFF* Quik Chek Complete assay, a rapid enzyme immunoassay for detection of toxigenic *C. difficile* in clinical stool samples. APMIS. – 2016. – 124 (11): 1016-1020.
23. Kachrimanidou M., Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – 37 (3): 178-187.

24. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y. et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – 108 (4): 500-508.
25. Kazanowski M., Smolarek S., Kinnarney F. et al. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review. *Tech. Coloproctol.* Springer Milan. – 2014. – 18 (3): 223-232.
26. Kim J., Pai H., Seo M. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of *Clostridium difficile* Infection in a Korean Tertiary Hospital. *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – 26 (10): 1258.
27. Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Hultgren S.J. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 2013. – 3 (4): a010306.
28. Krutova M., Matejkova J., Tkadlec J. et al. Antibiotic profiling of *Clostridium difficile* ribotype 176-A multidrug resistant relative to *C. difficile* ribotype 027. *Anaerobe.* – 2015. – 36: 88-90.
29. Kundrapu S., Sunkesula V., Jury I. 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. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2014. – 35 (2): 204-206.
30. Kyne L., Merry C., O'Connell B. et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing.* Oxford University Press. – 1999. – 28 (2): 107-113.
31. Kyne L., Warny M., Qamar A. et al. Asymptomatic Carriage of *Clostridium difficile* and Serum Levels of IgG Antibody against Toxin A. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society. 2000. – 342 (6): 390-397.
32. Landelle C., Verachten M., Legrand P. et al. Contamination of Healthcare Workers' Hands with *Clostridium difficile* Spores after Caring for Patients with *C. difficile* Infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2014. – 35 (1): 10-15.
33. Larson H.E., Parry J.V., Price A.B. et al. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *BMJ.* – 1977. – 1 (6071).
34. LaSala P.R., Svensson A.M., Mohammad A.A. et al. Comparison of Analytical and Clinical Performance of Three Methods for Detection of *Clostridium difficile*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* College of American Pathologist 325 Waukegan Rd, Northfield, IL 60093. – 2012. – 136 (5): 527-531.
35. Levin J., Riley L.S., Parrish C. et al. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. *Am. J. Infect. Control.* – 2013. – 41 (8).
36. Locher H.H., Seiler P., Chen X. et al. In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* American Society for Microbiology (ASM). – 2014. – 58 (2): 892-900.
37. McFarland L.V. Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease. *Am. J. Gastroenterol.* Nature Publishing Group. – 2006. – 101 (4): 812-822.
38. McFarland L.V., Surawicz C.M. *Clostridium Difficile* Associated Disease: Diagnosis and Treatment. Evidence-Based Gastroenterol. Hepatol. Oxford, UK. Wiley-Blackwell. – 2010. – 335-354.
39. Metan G., Türe Z., Kaynar L. et al. Tigecycline for the treatment of *Clostridium difficile* infection refractory to metronidazole in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Chemother.* Taylor & Francis. – 2015. – 27 (6): 354-357.
40. Brien J.A., Lahue B.J., Caro J.J. et al. The Emerging Infectious Challenge *Clostridium difficile*-Associated Disease in Massachusetts Hospitals: Clinical and Economic Consequences. *Infect. Control & Hosp. Epidemiol.* Cambridge University Press. 2007. – 28 (11): 1219-1227.
41. Pichlo C., Montada A.A., Schacherl M. et al. Production, Crystallization and Structure Determination of *C. difficile* PPEP-1 via Microseeding and Zinc-SAD. *J. Vis. Exp.* – 2016. – (118): e55022-e55022.
42. Planche T.D., Davies K.A., Coen P.G. et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – 13 (11): 936-945.
43. Putsathit P., Morgan J., Bradford D. et al. Evaluation of the BD Max Cdiff assay for the detection of toxigenic *Clostridium difficile* in human stool specimens. *Pathology.* 2015. – 47 (2): 165-168.
44. Reveles K.R., Lee G.C., Boyd N.K. et al. The rise in *Clostridium difficile* infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. *Am. J. Infect. Control.* – 2014. – 42 (10): 1028-1032.
45. Shah D.N., Aitken S.L., Barragan L.F. et al. Economic burden of primary compared with recurrent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a prospective cohort study. *J. Hosp. Infect.* – 2016. – 93 (3): 286-289.
46. Sinclair A., Xie X., Saab L. et al. Lactobacillus probiotics in the prevention of diarrhea associated with *Clostridium difficile*: a systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis. *C. open.* Canadian Medical Association. – 2016. – 4 (4): E706-E718.
47. Steindl G., Fiedler A., Huhulescu S. et al. Effect of airborne hydrogen peroxide on spores of *Clostridium*

- difficile. Wien. Klin. Wochenschr. Springer Vienna. – 2015. – 127 (11-12): 421-426.
48. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am. J. Gastroenterol. Nature Publishing Group. 2013. – 108 (4): 478-498.
49. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am. J. Gastroenterol. Nature Publishing Group. – 2013. – 108 (4): 478-498.
50. Vardakas K.Z., Polyzos K.A., Patouni K. et al. Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. – 40 (1): 1-8.
51. Verity P., Wilcox M.H., Fawley W. et al. Prospective evaluation of environmental contamination by Clostridium difficile in isolation side rooms. J. Hosp. Infect. Elsevier. 2001. – 49 (3): 204-209.
52. Vesoulis Z., Williams G., Matthews B. Pseudomembranous enteritis after proctocolectomy. Dis. Colon Rectum. Springer-Verlag. – 2000. – 43 (4): 551-554.