

Николаева И.В. <sup>1</sup>, Шестакова И.В. <sup>2</sup>, Мургазина Г.Х. <sup>1</sup>

**СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ИНФЕКЦИИ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ  
(420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ  
(127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Россия)

Частота и смертность от *Clostridium difficile*-инфекции (КДИ) за последние 10–20 лет значительно возросла. КДИ является ведущей причиной антибиотик-ассоциированной диареи и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Данные литературы свидетельствуют также о росте числа внебольничных случаев КДИ, в т. ч. у пациентов без традиционных факторов риска развития КДИ. Рост числа случаев КДИ может быть связан с частым использованием антибиотиков и распространением гипервирулентного штамма *Clostridium difficile* (NAP1 / BI / ribotype 027), который более устойчив к антибиотикам и способен к гиперпродукции токсинов А и В, а также продукции бинарного токсина. Клинические проявления КДИ варьируют от бессимптомной колонизации до развития псевдомембранозного колита, осложнённого токсическим мегаколоном, перфорацией кишечника, сепсисом, септическим шоком с полиорганной недостаточностью. Рецидивы заболевания развиваются у 20–30 % пациентов с КДИ. Ранняя хирургическая консультация должна быть рассмотрена у всех пациентов с тяжёлым или фульминантным КДИ. Оптимальным методом диагностики КДИ является тестирование стула на наличие антигена глутаматдегидрогеназы и токсинов А и В *C. difficile* с использованием ферментного иммуноанализа (EIA). Эндоскопическая диагностика псевдомембранозного колита достаточна для верификации диагноза *Clostridium difficile*-инфекции, однако должна проводиться только при наличии высокого клинического подозрения на КДИ с отрицательным лабораторным тестом или необходимости проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями толстой кишки. Метронидазол и ванкомицин являются препаратами выбора в лечении КДИ. Новые подходы к терапии КДИ включают использование фидаксомицина, моноклональных антител и трансплантацию фекальной микробиоты.

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит

**CURRENT STRATEGIES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFECTION  
(LITERATURE REVIEW)**

Nikolaeva I.V. <sup>1</sup>, Shestakova I.V. <sup>2</sup>, Murtazina G.Kh. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University

(ul. Butlerova 49, Kazan 420012, Republic of Tatarstan, Russian Federation)

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov  
(ul. Delegatskaya 20 str. 1, Moscow 127473, Russian Federation)

The incidence and mortality rate of *C. difficile* infection (CDI) has increased remarkably over the last 10–20 years. CDI is a leading cause of healthcare-associated infections and antibiotic-associated diarrhoea. Increasing incidence and severity of CDI may be related with frequent antibiotic use and the emergence of a hypervirulent *C. difficile* strain. The epidemic strain NAP1 / BI / ribotype 027 is more resistant to antibiotics and produces more toxins and causes outbreaks around the world with increasing mortality and severity. Recent reports have documented that *C. difficile* infections occur among patients without traditional risk factors and the incidence of community-acquired CDI has increased. The clinical presentation of CDI ranging from the asymptomatic carrier to pseudomembranous colitis and toxic megacolon. The rate of recurrent CDI is 20–30 %. Early surgical consultation should be considered in all patients with severe or fulminant CDI. The preferred method for diagnosis CDI is stool testing using enzyme immunoassay (EIA) screening to look for glutamate dehydrogenase (GDH) antigen and toxins A and B. Metronidazole and vancomycin are recommended antibiotics for the treatment of CDI. Novel approaches include fidaxomicin therapy, monoclonal antibodies, and fecal microbiota transplantation. Fecal microbiota transplantation has shown relevant efficacy to overcome *C. difficile* infection and reduce it.

**Key words:** *Clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis

С начала XXI века во всех странах мира отмечается значительный рост числа инфекционных заболеваний, вызванных *Clostridium difficile* (КДИ). Центры по контролю и профилактике заболеваний определили КДИ как «неотложную угрозу» подчеркнув необходимость принятия неотложных и агрессивных мер для предотвращения этой инфекции [35]. По современным представлениям *C. difficile*-инфекция – это заболевание, развивающееся при нарушении состава кишечного микробиома с избыточной колонизацией

токсигенных штаммов *C. difficile* и имеющее различный диапазон клинических проявлений от лёгкой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного колита, токсического мегаколона и септического шока [7, 9, 10, 12]. Статистические данные свидетельствуют о том, что в настоящее время заболеваемость и смертность от КДИ растёт угрожающими темпами и находится на исторически высоком уровне во всем мире, что связано с распространением гипервирулентного штамма *C. difficile* – ПЦР-риботипа NAP1/027,

способного к гиперпродукции токсинов А и В, а также к продукции бинарного токсина. В США ежегодно регистрируется 250 000 случаев КДИ и 14 000 летальных исходов [19, 46]. Финансовые затраты на лечение 1 случая КДИ достигают 42 316 USD. Общая стоимость лечения КДИ в США достигает 6,3 млрд USD в год [52].

*C. difficile* в настоящее время является ведущей причиной антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и основным возбудителем нозокомиальных инфекций в Европе, США, Канаде и Австралии. В странах Европы и Северной Америки на долю *C. difficile* приходится до 20 % всех ААД и 40–45 % всех случаев внутрибольничной ААД [26, 40]. В Азии инфекция *C. difficile* регистрируется реже, чем в странах Европы и США. 70 % риботипов *C. difficile*, распространённых в Азии не относятся ни к одному из 23 «европейских» штаммов, а 11 % штаммов вообще не типированы [6]. Сведения о частоте выявления КДИ среди госпитализированных больных в Российской Федерации ограничены. По данным исследования Е.В. Волчковой и соавт., среди больных, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение, частота подтверждённой КДИ составила 3,8 %, а среди больных с диареей – 39,2 % [3]. В многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга у 47,7 % пациентов с ААД в фекалиях обнаружены токсины А и В *C. difficile* [6].

#### ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КДИ

*C. difficile* – грамположительная облигатно-анаэробная спорообразующая палочка, обитающая в кишечнике многих видов животных и человека. *C. difficile* широко распространена в окружающей среде, где способна сохранять длительное время в виде спор. Частота бессимптомного носительства токсигенных штаммов *C. difficile* в кишечнике достигает, по данным разных авторов, у здоровых взрослых 1–3 %, у новорожденных – 30–50 %, у пациентов стационаров – 20–50 %, у пожилых людей в домах престарелых – 57 % [7, 32].

Источником КДИ являются больные и носители токсигенных штаммов *C. difficile*. Факторами риска развития КДИ являются: пожилой возраст (старше 65 лет); пребывание в стационарах или домах престарелых; антибиотикотерапия; приём ингибиторов протонной помпы (ИПП); воспалительные заболевания кишечника; иммунодефицитные состояния; тяжёлая сопутствующая патология (ожоговая болезнь, уремия); контакт с больным или носителем *C. difficile*; амбулаторная медицинская помощь; эндоскопические исследования и оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта [5, 7, 10, 15]. Основными факторами риска КДИ являются антибиотикотерапия и стационарное лечение (каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8 %). Риск заболевания повышается в 7–10 раз во время лечения антибиотиками и на протяжении 1 месяца после их отмены и остаётся повышенным в 2–3 раза на протяжении 3 месяцев после завершения антибиотикотерапии [1]. Даже однократный приём антибактериальных препаратов (АБП) может стать причиной развития КДИ. Самый высокий риск развития КДИ ассоциируется с применением клиндамицина, цефалоспоринов и фторхинолонов [47]. К антибиотикам,

которые редко становятся причиной развития КДИ, относятся аминогликозиды, хлорамфеникол, метронидазол, тетрациклины и ванкомицин [29].

КДИ в настоящее время – наиболее распространённая инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи. О внутрибольничном инфицировании *C. difficile* свидетельствует появления симптомов КДИ более чем через 48 часов после госпитализации или в течение 4–12 недель после выписки из больницы. Передача спор *C. difficile* в учреждениях медицинской помощи происходит в основном через руки медицинского персонала, ухаживающих лиц, а также многоцветные предметы медицинского назначения (предметы ухода за пациентами, инструментарий, стетоскопы, градусники, раковины, судна и др.) [4].

Данные литературы свидетельствуют о росте числа внебольничных случаев КДИ, в т. ч. у пациентов без традиционных факторов риска развития данного заболевания. Инфекция *C. difficile* считается внебольничной, если её симптомы возникают вне стационара, в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или более чем через 12 недель после выписки [7, 27, 31]. В странах Европы и США 20–27 % случаев инфекции *C. difficile* являются внебольничными. Треть случаев внебольничной КДИ развивается в отсутствие антибиотикотерапии в предшествующие 12 недель, и 31 % случаев связаны с предшествующим лечением ингибиторами протонной помпы [14, 22]. Для внебольничной КДИ характерен более молодой возраст заболевших, а также более лёгкое течение и меньший уровень коморбидности, чем при внутрибольничной КДИ [6, 31].

#### ПАТОГЕНЕЗ *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

КДИ вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. Способность к синтезу факторов патогенности *C. difficile* обусловлена наличием локуса патогенности (PaLoc), содержащего гены *tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdE*, *tcdD* [5, 24, 45]. Основной патофизиологический эффект *C. difficile* реализуется токсином А (TcdA), который является энтеротоксином, и токсином В (TcdB), оказывающим цитотоксический эффект. Токсины *C. difficile* представляют собой крупные белковые молекулы – самые крупные среди всех известных экзотоксинов. Цитопатический эффект TcdB в 10 раз сильнее, чем аналогичный эффект TcdA. Оба токсина тропны к десяткам видов клеток в организме человека. Гипервирулентный штамм *C. difficile* риботипа NAP1/027 также продуцируют бинарный токсин (CDT), который усиливает адгезию и колонизацию микроба, а также образует на мембране энтероцитов комплекс, способный нарушать структуру цитоскелета и вызывать апоптоз энтероцитов [25, 29, 34, 35]. Нарушение состава кишечной микробиоты вследствие применения антибиотиков, химиопрепаратов и воздействия других повреждающих факторов является важнейшим условием реализации патогенного потенциала *C. difficile*. В условиях снижения колонизационной резистентности в толстой кишке происходит прорастание спор *C. difficile* в вегетативную форму, продуцирующую токсины с последующим развитием воспаления слизистой оболочки толстой кишки и диареи [5, 10, 48].

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА  
С. DIFFICILE-ИНФЕКЦИИ**

Клинические проявления КДИ варьируют от бессимптомной колонизации, лёгкой диареи до развития псевдомембранозного колита, осложнённого токсическим мегаколоном, перфорацией кишечника, сепсисом, септическим шоком с полиорганной недостаточностью.

Симптомы КДИ появляются через 48–72 часа после инфицирования спорами *C. difficile* [13].

Лёгкая КДИ характеризуется развитием диареи с частотой стула не более 3–5 раз в сутки, умеренными болями и дискомфортом в животе. Отмена антибактериальных препаратов может привести к исчезновению симптомов инфекции [33].

Среднетяжёлая КДИ характеризуется выраженной лихорадкой, умеренной диареей с симптомами колита, болями и дискомфортом в нижних отделах живота, усиливающимися при пальпации. Стул частый, жидкий до 10–15 раз в сутки, с патологическими примесями в виде слизи и крови. Отмена антибиотиков не приводит к полному исчезновению симптомов [33].

**Тяжёлая КДИ** (табл. 1), согласно определению Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2014), – это случаи заболевания, протекающие с явлениями тяжёлого колита либо при наличии у больного одного (или более) неблагоприятных прогностических факторов к которым относятся:

- возраст  $\geq 65$  лет;
- выраженный лейкоцитоз (количество лейкоцитов  $> 15 \times 10^9$ /л);
- снижение уровня альбумина сыворотки ( $< 25$  г/л);
- увеличение уровня креатинина сыворотки ( $\geq 133$  или  $\geq 1,5$  мкмоль/л).

Псевдомембранозный колит (ПМК) является специфичным проявлением тяжёлой формы *C. difficile*-инфекции и клинически проявляется водянистой диареей с частотой стула до 15–30 раз в сутки, нередко – с примесью крови, слизи, гноя. Диарея может быть умеренной или даже отсутствовать при развитии кишечной непроходимости и секвестрации жидкости в дилатированной атоничной толстой кишке. Характерна лихорадка 38,5–40 °С, боли в животе схваткообразного или постоянного характера. В общем анализе крови выявляется лейкоцитоз ( $10\text{--}20 \times 10^9$ /л) вплоть до лейкоцитарной реакции (более  $50 \times 10^9$ /л) [1, 8].

Фульминантная форма ПМК. У 3–8 % пациентов с КДИ развивается молниеносная инфекция, для которой

характерна высокая летальность (до 80 %). Больных беспокоят выраженные боли в нижних отделах живота либо боли диффузного характера, диарея (чаще водянистая, в редких случаях с примесью крови), напряжение мышц передней брюшной стенки, лихорадка, гиповолемия, лактат-ацидоз, выраженный лейкоцитоз (до  $40 \times 10^9$ /л и более). Для фульминантной формы ПМК характерны осложнения в форме кишечной непроходимости, токсического мегаколона, перфорации толстой кишки с развитием перитонита и септического шока. Многие из этих пациентов нуждаются в колэктомии и имеют общую высокую смертность [37].

**РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ КДИ**

Рецидивы заболевания развиваются у 20–30 % пациентов с КДИ [30, 36, 45]. О рецидиве КДИ свидетельствует возобновление клинических симптомов заболевания в течение 8 недель после завершения лечения или в течение 8 недель после начала первого эпизода. Рецидивы КДИ повышают риск развития летального исхода, а также являются причиной длительной изоляции больного и высокой стоимости лечения [39]. Причиной рецидивов (в некоторых случаях – реинфекции) является нарушение кишечной микрофлоры, устойчивость спор возбудителя, неэффективный иммунный ответ против токсинов *C. difficile* у иммунокомпрометированных пациентов [21]. Предполагается, что существенную роль в развитии рецидивов имеет способность *C. difficile* формировать биоплёнки, которые защищают микроб от неблагоприятных внешних воздействий (антибактериальных препаратов, иммунного ответа и т. д.), а также участвуют в формировании спорных форм [44]. Факторами риска рецидива является приём тех же антибактериальных препаратов, которые спровоцировали первый эпизод КДИ, антисекреторная терапия и пожилой возраст [50]. Наличие трёх факторов риска (госпитализация, антибиотикотерапия, приём ИПП) достоверно повышает риск рецидива независимо от возраста пациента [15].

Единая классификация КДИ отсутствует. Проанализировав многочисленные зарубежные и отечественные публикации по *C. difficile*-инфекции, предлагаем использовать в практическом здравоохранении следующую классификацию данного заболевания (табл. 2).

**ДИАГНОСТИКА С. DIFFICILE-ИНФЕКЦИИ**

**Основные критерии диагностики КДИ**

1. Наличие характерных клинических симптомов КДИ + микробиологическая детекция в фекалиях токсина (токсинов) *C. difficile* и (или) токсин-проду-

**Критерии диагностики тяжёлой формы *C. difficile*-инфекции**

**Таблица 1**

**Table 1**

**Criteria for diagnostic of severe form *C. difficile* infection**

Клинические признаки	Лабораторные признаки	Инструментальные методы исследования
<ul style="list-style-type: none"> <li>• лихорадка более 38,5 °С</li> <li>• озноб</li> <li>• признаки кишечной непроходимости</li> <li>• нестабильная гемодинамика</li> <li>• дыхательная недостаточность</li> <li>• изменения сознания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лейкоцитоз более <math>15 \times 10^9</math></li> <li>• выраженный лейкоцитарный сдвиг влево (более 20 % палочкоядерных нейтрофилов)</li> <li>• повышение креатинина в 1,5 раза</li> <li>• альбумин менее 25 г/л</li> <li>• повышение лактата крови более 5 ммоль/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• эндоскопические признаки ПМК</li> <li>• КТ органов брюшной полости – мегаколон, утолщение стенки кишки, асцит</li> </ul>

Таблица 2

Классификация *C. difficile*-инфекции (Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х., 2017)  
 Classification of *C. difficile*-infection (Nikolaeva I.V., Shestakova I.V., Murtazina G.Kh., 2017)

По месту возникновения	Форма	По степени тяжести	По течению	Осложнения
Внутрибольничная Внебольничная	Клинически выраженная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкая</li> <li>• Среднетяжелая</li> <li>• Тяжелая</li> <li>• Фульминантная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• С рецидивами</li> <li>• Без рецидивов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Токсический мегаколон</li> <li>• Перфорация толстой кишки</li> <li>• Перитонит</li> <li>• Экссудативная энтеропатия</li> <li>• Сепсис</li> <li>• Бактериемия</li> <li>• ОПН</li> <li>• Асцит</li> </ul>
	Бессимптомная (бактерионосительство токсигенной <i>C. difficile</i> )			

цирующего штамма *C. difficile* при отсутствии иной причины, объясняющей состояние пациента.

2. Наличие характерных эндоскопических проявлений псевдомембранозного колита при фиброколоноскопии и/или патоморфологических изменений при гистологическом исследовании.

**Микробиологическая диагностика *C. difficile*-инфекции**

Общие принципы микробиологической диагностики:

1. Рекомендуются тестировать только пациентов с клиническими проявлениями КДИ.

2. Для диагностики КДИ рекомендуется определение родоспецифического фермента клостридий-глутаматдегидрогеназы (ГДГ), токсинов А и В, а также выделение чистой культуры *C. difficile* с определением её чувствительности к антибактериальным препаратам.

3. При развитии у пациента клинической картины КДИ лечение рекомендуется начать до получения лабораторного подтверждения.

4. Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса антибиотикотерапии, при клиническом улучшении, поскольку серологические реакции остаются положительными на протяжении 30 дней [2].

5. Повторное тестирование после 1-го отрицательного анализа не рекомендуется проводить в течение 7 дней.

6. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают наличия возбудителя.

Ни один из лабораторных тестов не может быть использован в качестве самостоятельного метода диагностики КДИ. Оптимальным является использование комбинации трёх лабораторных методов (ГДГ, токсины А и В), позволяющей достичь максимально высокой чувствительности и специфичности исследований [2, 20].

**Определение глутаматдегидрогеназы *C. difficile* в кале [42, 49, 51]**

ГДГ – родоспецифический фермент, превращающий глутамат в α-кетоглутарат, присутствует у многих представителей рода *Clostridium*, в том числе у *C. difficile* (независимо от токсигенности штамма). Определение ГДГ рекомендуется для скрининга присутствия *C. difficile*. Для детекции ГДГ используют ИХА и/или ИФА. Специфичность данного теста невысока

из-за наличия данного фермента у других представителей рода *Clostridium*. При положительном результате данного теста далее проводится тестирование на наличие токсинов *C. difficile* [16, 17].

**Определение токсинов А и В *C. difficile* в кале** проводят при помощи следующих методов [32]:

- ИФА и/или ИХА;
- культуральный метод с последующим определением токсигенности выделенной чистой культуры *C. difficile*;
- ПЦР;
- биологический метод на культуре клеток по цитопатическому действию.

ИФА для выявления токсинов А и В *C. difficile* в кале получил широкое распространение в клинической практике, прост в исполнении, но имеет низкую чувствительность (75–95 %) при специфичности 83–98 % [40, 41]. В последние годы используются комбинированные ИФА тесты для определения ГДГ и токсинов *C. difficile*. Данные тесты выполняются очень быстро, а их стоимость ниже стоимости молекулярно-генетических методов. Встречаются токсигенные штаммы *C. difficile*, имеющие мутацию гена *tcdA*, вызывающие заболевания и продуцирующие токсин А, который не детектируется серологическим методом [25].

**Молекулярно-генетический метод диагностики *C. difficile*-инфекции**

Молекулярные методы (ПЦР, риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле, мультилокусный анализ и др.) позволяют детектировать присутствие в кале генома *C. difficile* и его репликацию [17]. В ПЦР также определяется токсигенность *C. difficile* и наличие других факторов патогенности. Для детекции токсигенных штаммов *C. difficile* используется амплификация специфических участков генома возбудителя, кодирующих токсин А и/или В.

**Бактериологический метод**

Бактериологический метод позволяет выделить чистую культуру *C. difficile* из фекалий, определить её чувствительность к АБП и цитотоксичность в реакции нейтрализации на культуре клеток. Недостатком данного метода диагностики является его трудоёмкость (длительность исследования – 2–3 суток), необходимость наличия специальных навыков работы с культурой и анаэробного оборудования. Многие лаборатории в России не имеют оборудования

для работы с облигатными анаэробами. В настоящее время токсигенная культура *C. difficile* считается референс-методом и не используется в рутинной практике большинства микробиологических лабораторий клинических учреждений. Бактериологический метод необходим для определения чувствительности клинических штаммов *C. difficile* к противомикробным препаратам и эпидемиологического надзора за КДИ [2].

#### Неспецифические лабораторные исследования

1. Общий анализ крови: лейкоцитоз, превышающий в тяжёлых случаях КДИ ( $15,0 \times 10^9/\text{л}$ ), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Лейкемоидная реакция, при которой количество лейкоцитов может превышать  $40,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  – неблагоприятный прогностический признак.

2. Копрограмма: появление слизи, эритроцитов, увеличение количества лейкоцитов, иногда выявляются кристаллы Шарко – Лейдена.

3. Биохимический анализ крови: при тяжёлом течении болезни наблюдается гипопротейнемия, гипоальбуминемия (менее 3 г/дл), гиперкреатинемия (свыше 50 % от первоначального уровня), электролитные нарушения (гипокалиемия).

#### Инструментальная диагностика

Эндоскопические методы исследования следует проводить только при наличии высокого клинического подозрения на КДИ с отрицательным лабораторным тестом или необходимости проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями толстой кишки (например, ВЗК) в связи с высоким риском перфорации кишечника [28]. Эндоскопическая диагностика ПМК достаточна для верификации диагноза КДИ *C. difficile*- инфекции.

При ректосигмоидоскопии или колоноскопии толстой кишки при КДИ выявляются воспалительные изменения слизистой оболочки – от очаговых участков гиперемии до изъязвлений и характерных проявлений псевдомембранозного колита (обнаружение на слизистой толстой кишки псевдомембран – округлых, слегка возвышающихся желтоватых бляшек из некротизированного эпителия, пропитанных фибрином). Псевдомембраны в большинстве случаев обнаруживаются в ректосигмоидном отделе толстой кишки, в редких случаях – в проксимальных отделах толстой кишки, поэтому предпочтительным методом эндоскопической диагностики ПМК является фиброколоноскопия [28].

Гистологическое исследование. Биопсия не является высокоспецифичным методом исследования, однако в большинстве случаев она позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона и другими заболеваниями. Гистологически псевдомембраны представлены фибрином, нейтрофилами, эпителиальным детритом. В слизистой оболочке толстой кишки выявляют кистозное расширение желёз и очаги фибринозного некроза [11].

Компьютерная томография и эзография при ПМК выявляют утолщение или диффузный отёк стенки толстой кишки с явлениями периколита и, в тяжёлых случаях, выпот в брюшной полости. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с дру-

гими заболеваниями. Косвенные УЗИ-признаки ПМК: слоистость, утолщение и снижение эхогенности стенки толстой кишки, сглаженность гаустр, отёк параколической клетчатки, инфильтрация и неоднородность эхо-структуры брыжейки сигмовидной кишки [1].

#### ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Пациенту следует (если это возможно) отменить антибактериальные препараты, на фоне которых появились клинические симптомы КДИ. Полностью отменяется парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолоны, цефалоспорины, ампициллин, аминогликозиды, клиндамицин, линкомицин и др.). Возможно динамическое наблюдение с отсрочкой назначения лекарственной терапии на 24–48 часа для оценки клинического эффекта на фоне отмены системной антибактериальной терапии, которая привела к развитию заболевания при лёгких формах КДИ. Если больной нуждается в продолжении антибактериальной терапии, рекомендуется назначить антибиотик который редко приводит к развитию КДИ [29].

**Этиотропная терапия** направлена на элиминацию *C. difficile* из кишечника. Препаратами выбора являются метронидазол и ванкомицин. Резистентность *C. difficile* к метронидазолу встречается редко, и он остаётся препаратом первой линии в лечении КДИ лёгкой/средней степени тяжести. Большей эффективностью обладают антибиотики группы гликопептидов – тейкоплакин (не зарегистрирован в РФ) и ванкомицин, который не абсорбируется из кишечника. Имеются данные о высокой эффективности в лечении КДИ нового макроциклического антибиотика фидаксомицина, обладающего узким спектром антибактериального действия. Фидаксомицин обладает бактерицидной активностью в отношении *C. difficile* за счёт ингибирования синтеза РНК и не оказывает значительного влияния на облигатную кишечную микрофлору (не зарегистрирован в РФ). Лечение первого эпизода и первого рецидива инфекции, вызванной *C. difficile*, определяется тяжестью клинических проявлений (табл. 3) [7, 18, 23].

В случаях, когда микробиологическая верификация токсинов и возбудителя КДИ недоступна, при наличии у больного предрасполагающих факторов развития и характерных клинических проявлений КДИ назначается эмпирическая антимикробная терапия (метронидазол/ванкомицин). В данных клинических ситуациях диагноз КДИ подтверждается при наличии клинического эффекта от этиотропной терапии (диагностика *ex juvantibus*) [48]. Контрольное тестирование после клинического выздоровления и завершения лечения не рекомендуется (лабораторные тесты на токсины и бактерии могут быть положительными до 30 дней после устранения симптомов) [2].

Перспективным методом лечения КДИ является внутривенное введение больному моноклональных антител к токсинам А и В *C. difficile* в сочетании с антибиотиками (ванкомицин или метронидазол). Применение данной схемы лечения КДИ достоверно снижает частоту рецидивов заболевания, по сравнению с назначением антибиотиков в монотерапии [43].

Таблица 3

Лечение *C. difficile*-инфекции

Treatment of *C. difficile* infection

Table 3

Форма КДИ	Лечение	Уровень рекомендаций
<b>Первичная КДИ</b>		
Легкая, среднетяжелая форма КДИ без осложнений *	Метронидазол по 500 мг внутрь каждые 8 часов 10–14 дней	A - I
Тяжелая форма КДИ, без осложнений **	Ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 часов 10–14 дней	B - I
Тяжелая форма ПМК с осложнениями ***	Ванкомицин 500 мг внутрь каждые 6 часов или через назогастральный зонд + метронидазол по 500 мг внутривенно каждые 8 часов; + дополнительно возможно ванкомицин 250 мг каждые 6 часов ректально в ретенционной (удерживаемой) клизме при кишечной непроходимости Хирургическая консультация по поводу возможной субтотальной колэктомии	C - I
<b>Первый рецидив КДИ</b>	Так же, как и при первичной инфекции на основе тяжести заболевания	A - II
<b>Второй рецидив в течение 30–90 дней, или если состояние пациента значительно ухудшается после прекращения лечения</b>	Ванкомицин, постепенно снижая дозу: 1-я неделя – 125 мг внутрь через 6 час; 2-я неделя – 125 мг через 12 час; 3-я неделя – 125 мг в сутки; 4-я неделя – 125 мг через день; 5–6-я недели – 125 мг каждые 3 дня. Ванкомицин – пульс-дозировка: до 125–500 мг внутрь каждые 2–3-й день в течение 3 недель.	B - III

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
*C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ**

Ранняя хирургическая консультация должна быть рассмотрена у всех пациентов с тяжёлым или фульминантным КДИ. Абсолютным показанием к хирургическому лечению (колэктомия с илеостомой) является наличие признаков перитонита, а также крайне тяжёлое течение заболевания (табл. 4) [23].

Показанием к хирургическому вмешательству также являются [23]:

- гипотония, требующая вазопрессорной терапии;
- сепсис и дисфункции органов (почечная и лёгочная);
- изменения психического статуса;
- $L \geq 50000$  клеток/мкл, лактат  $\geq 5$  ммоль/л;
- отсутствие эффекта от консервативной терапии более 5 дней.

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ  
МИКРОБИОТЫ**

**Пробиотики** (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces boulardii*) рекомендуются для лечения нетяжёлых форм КДИ, особенно при рецидивирующем течении заболевания [37]. Механизм действия

пробиотиков заключается в наличии антагонистической активности у пробиотических штаммов в отношении активности *C. difficile* через ингибирование присоединения, модуляцию иммунного ответа хозяина и стимулирование специфического производства антитоксина IgA. Применение пробиотиков с антибактериальными препаратами у пациентов с факторами риска развития инфекций, вызванных *C. difficile*, снижает риск развития ААД и КДИ [38].

**Фекальная трансплантация** – новый высокоэффективный (эффективность до 90 %) и безопасный метод лечения КДИ. Суть метода заключается во введении донорских фекалий от здорового человека больному КДИ во время эндоскопии толстой кишки или при помощи клизмы. Перед трансплантацией донору необходимо пройти скрининг на различные инфекционные заболевания [29].

Фекальная трансплантация показана для лечения [37]:

- рецидивирующей КДИ;
- нетяжёлых форм КДИ в случае отсутствия эффекта от антибактериальной терапии (ванкомицин или фидаксомицин) в течение как минимум недели;
- тяжёлых и фульминантных форм КДИ при отсутствии эффекта от стандартной терапии через 48 часов.

Таблица 4

Показания для хирургического лечения при *C. difficile*-инфекции

Indications for surgical treatment for *C. difficile* infection

Table 4

Хирургическое лечение	Показания
Неотложная операция/колэктомия	Перфорация кишечника Молниеносный колит Шок Перитонит с угрозой перфорации
Операция через 12–24 часа от начала медикаментозной терапии	Отсутствие клинического улучшения Развитие токсического мегаколона (более 6 см) Тяжелые колиты у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет) Сопутствующие воспалительные заболевания кишечника Прогрессирующая органная дисфункция

**ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ  
И ПРОФИЛАКТИКА**

Глобальной стратегией по предотвращению КДИ является оптимизация назначения АБП на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам. Необходимо избегать необоснованного назначения антимикробных препаратов, в особенности клиндамицина, цефалоспоринов и фторхинолонов, использовать минимально достаточные дозы и сочетания антимикробных препаратов, чётко определять длительность курса лечения [5, 6].

Важным условием предотвращения нозокомиальных вспышек КДИ является соблюдение правил гигиены, использование работниками здравоохранения, контактирующими с больным диареей, одноразовых перчаток. В отношении удаления спор *C. difficile* наиболее действенным методом является мытье рук с мылом и водой [5, 6].

Необходимо сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет. Пациенты с подозрением на наличие КДИ должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтверждённой *C. difficile*-инфекцией. В медицинских учреждениях необходимо проводить предварительную, текущую и генеральную уборку, а также обработку рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами [48].

**ЛИТЕРАТУРА  
REFERENCES**

1. Алексеечкина О.А., Дубров Э.Я., Владимиров Е.С., Пинчук Т.П., Титова Г.П. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – № 2. – С. 29–35.

Alekseechkina OA, Dubrov EYa, Vladimirova ES, Pinchuk TP, Titova GP. (2012). The possibilities of ultrasound in the diagnosis of pseudomembranous colitis in surgical patients [Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike psevdomembranoznogo kolita u khirurgicheskikh bol'nykh]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, (2), 29–35.

2. Алёшкин В.А., Селькова Е.П., Миронов А.Ю., Гренкова Т.А., Шельгин Ю.А., Сухина М.А., Ачкасов С.И., Сафин А.Л. Лабораторная диагностика *Clostridium difficile*-ассоциированных диарей. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2017. – 24 с.

Aleshkin VA, Selkova EP, Mironov AY, Grenkova TA, Shelygin YA, Sukhina MA, Achkasov SI, Safin AL. (2017). Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Federal clinical guidelines [*Laboratornaya diagnostika Clostridium difficile-assotsirovannykh diarey. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*]. Moskva, 24 p.

3. Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макаrchук П.А., Русанова Э.В., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 33. – С. 71–76.

Volchkova EV, Belousova EA, Makarchuk PA, Rusanova EV, Velikanov EV. (2014). *Clostridium difficile* infection

in hospitalized patients [Chastota vyyavleniya infektsii *Clostridium difficile* v bol'nichnykh usloviyakh]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, (33), 71–76.

4. Дмитриева Н.В., Ключникова И.А., Шильникова И.И. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 1 (61). – С. 46–53.

Dmitrieva NV, Klyuchnikova IA, Shilnikova II. (2014). *Clostridium difficile*-associated diarrhea (literature review) [*Clostridium difficile-assotsirovannaya diareya (obzor literatury)*]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*, 1 (61), 46–53.

5. Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile* // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 81–86.

Zakharova NV, Fil TS. (2015). Microbiological and clinical features of the infection of *Clostridium difficile* [Mikrobiologicheskie i klinicheskie osobennosti infektsii *Clostridium difficile*]. *Infektsionnye bolezni*, 13 (3), 81–86.

6. Захарова Н.В., Филь Т.С. *C. difficile* и микробиота: как предупредить, диагностировать и лечить инфекцию // Дневник казанской медицинской школы. – 2014. – Т. 3, № 6. – С. 53–58.

Zakharova NV, Fil TS. (2014). *C. difficile* and microbiota: how to prevent, diagnose and treat infection [*C. difficile i mikrobiota: kak predupredit', diagnostirovat' i lechit' infektsiyu*]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*, 3 (6), 53–58.

7. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Я.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2016. – № 26 (5). – С. 56–65.

Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayev IV, Lapina TL, Poluektova YA, Shifrin OS, Tertychniy AS, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Baranskaya YK, Lyashenko OS, Ivashkin KV. (2016). Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association [Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu *Clostridium difficile*-assotsirovannoy bolezni]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii gepatologii i koloproktologii*, 26 (5), 56–65.

8. Карпов И.А., Горбич Ю.Л., Соловей Н.В., Стома И.О. Инфекции, вызванные *Clostridium difficile*: подходы к диагностике и лечению: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2014. – 35 с.

Karpov IA, Gorbich YuL, Solovey NV, Stoma IO. (2014). Infections caused by *Clostridium difficile*: approaches to diagnosis and treatment [*Infektsii, vyzvannye Clostridium difficile: podkhody k diagnostike i lecheniyu: uchebno-metodicheskoe posobie*]. Minsk, 35 p.

9. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 3. – С. 65–70.

Korneeva OI, Ivashkin VT. (2007). Antibiotic associated colitis: pathomorphology, clinical findings, treatment [Antibiotikoassotsirovanny kolit: patomorfologiya,

klinika, lechenie]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii gepatologii i koloproktologii*, 17 (3), 65-70.

10. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 200–232.

Lobzin YV, Zakharenko SM, Ivanov GA. (2002). Current understanding of *Clostridium difficile* infection [Sovremennye predstavleniya ob infektsii *Clostridium difficile*]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya*, 4 (3), 200-232.

11. Пинчук Т.П., Савельева Н.С., Титова Г.П., Черненко Т.В., Аванесова В.А., Ярцев П.А. Эндоскопическая диагностика псевдомембранозного колита у реанимационных больных // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 10. – С. 13–16.

Pinchuk TP, Savelyeva NS, Titova GP, Chernenkaya TV, Avanesova VA, Yartsev PA. (2012). Endoscopic diagnosis of pseudomembranous colitis in intensive care patients [Endoskopicheskaya diagnostika psevdomebranoznogo kolita u reanimatsionnykh bol'nykh]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (10), 13-16.

12. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей; 2-е изд., испр. и доп. / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литтерра, 2011. – 848 с.

Ivashkina VT (ed.). (2011). Rational pharmacotherapy of diseases of the digestive system. Guidelines for practitioners [Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy organov pishchevareniya. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey]. Moskva, 848 p.

13. Aldrete SM, Magee MJ, Friedman-Monaco R, Kraft CS, Chan A, Hutcherson D, Langston AA, Greenwell BI, Burd EM. (2015) Characteristics and antibiotic use associated with short-term risk of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients. *Am J Clin Pathol*, 143 (6), 895-900.

14. Bartlett JC. (2006). Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med*, 145 (10), 758-764.

15. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDIS Study Group. (2011). *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 377, 63-73. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61266-4.

16. Benedek O, Podbielski A, Warnke P. (2016). Laboratory experience with the liaison analyzer in the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Eur J Microbiol Immunol*, 6 (3), 215-218.

17. Beneš J, Husa P, Nyc O. Diagnosis and therapy of *Clostridium difficile* infection: Czech national guidelines. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 20 (2), 56-66.

18. Bobo LD, Dubberke ER, Kollef M. (2016). *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues. *Chest*, 140 (6), 1643-1653.

19. Brien JA, Caro JJ. (2007). The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28 (11), 1219-1227.

20. Burnham CA. (2013). Carroll diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for

clinicians and for clinical laboratories. *KCClin Microbiol Rev*, 26 (3), 604-630.

21. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, Young VB. (2008). Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis*, 197 (3), 435-438. doi: 10.1086/525047.

22. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, Farley MM, Dumyati GK, Wilson LE, Beldavs ZG, Dunn JR, Gould LH, MacCannell DR, Gerding DN, McDonald LC, Lessa FC. (2011). Epidemiology of community associated *Clostridium difficile* infection 2009 through. *JAMA Intern Med*, 173, 1359-1367.

23. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. (2010) 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*, 31 (5), 431-455. doi: 10.1086/651706.

24. Debast SB, Bauer MP. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*, 20 (2), 45-48.

25. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. (2014). *Clostridium difficile* binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes*, 5, 1-13.

26. Gerding DN, Muto CA, Owens RC. (2008). Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 46 (1), 32-42.

27. Gupta A, Khanna S. (2014). Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. *Infect Drug Resist*, 7, 63-72.

28. Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. (2004). *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut*, 53 (5), 673-677.

29. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. (2014). *Clostridium difficile*: Epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – A systematic review. *Tech Coloproctol*, 18 (3), 223-232.

30. Kelly CP, La Mont JT. (2008). *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med*, 359 (18), 1932-1940.

31. Khanna S, Pardi DS. (2014). *Clostridium difficile* infection: management strategies for a difficult disease. *Ther Adv Gastroenterol*, 7 (2), 72-86.

32. Knight DR, Elliott B, Chang BJ, Perkins TT, Riley TV. (2015). Diversity and evolution in the genome of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Rev*, 28 (3), 721-741. doi: 10.1128/CMR.00127-14.

33. Korman TM. (2015). Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Semin Respir Crit Care Med*, 36 (1), 31-43.

34. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. (2015). The microbiome in inflammatory bowel diseases: current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 146 (6), 1489-1499.

35. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gönczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World J Gastroenterol*, 21 (21), 6728-6735.

36. Lowy I, Molrine D, Leav B. (2010). Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*, 362, 197-205.
37. Lupse M, Flonta M, Cioara A. (2013). Predictors of first recurrence in *Clostridium difficile*-associated disease. A study of 306 patients hospitalized in a Romanian tertiary referral center. *J Gastrointest Liver Dis*, 22 (4), 397-403.
38. McFarland LV. (2006). Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*, 101, 812-822.
39. Miller MA. (2007). Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis*, 45, Suppl 2, 122-128.
40. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. (2011) Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* associated diarrhea in adult. *Cochrane Database Syst Rev*, 9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901692>. doi: 10.1002/14651858
41. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. (2016). Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *NIH Public Access*, 160 (3), 447-460. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.002.
42. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490 (7418), 55-60.
43. Russello G, Russo A, Sisto F, Scaltrito MM, Farina C. (2012). Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* associated diarrhoea and molecular characterization of clinical isolates. *New Microbiol*, 35, 307-316.
44. Semenyuk EG, Laning ML, Foley J, Johnston PF, Knight KL, Gerding DN, Driks A. (2014). Spore formation and toxin production in *Clostridium difficile* biofilms. *PLoS One*, 9 (1), 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0087757
45. Seo G S. (2013). *Clostridium difficile* infection: what's new? *Intest Res*, (11), 1-13.
46. Shah DN, Aitken SL, Barragan LF, Bozorgui S, Goddu S, Navarro ME, Xie Y, DuPont HL, Garey KW. (2016). Economic burden of primary compared with recurrent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a prospective cohort study. *J Hosp Infect Elsevier*, 93 (3), 286-289. doi: 10.1016/j.jhin.2016.04.004.
47. Slimings C, Riley TV. (2014). Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 69, 881-891
48. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. (2013). Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 108 (4), 478-498. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
49. 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. (2003) Six rapid tests for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J Clin Microbiol*, 41 (2), 667-670.
50. Videlock E, Cremonini F. (2012) Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*, 35 (12), 1355-1369.
51. Yoldaş Ö, Altındaş M, Cufalı D, Aşık G, Keşli RAU. (2016). A diagnostic algorithm for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Balkan Med J*, 33 (1), 80-86. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15159.
52. Zhang S, Palazuelos-Munoz S, Balsells EM, Nair H, Chit A, Kyaw MH. (2016). Cost of hospital management of *Clostridium difficile* infection in the United States – a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect Dis*, 16, 1-18.

#### Сведения об авторах Information about the authors

**Николаева Ирина Венидиктовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, 49; тел. (843) 267-80-71; e-mail: [Irinanicolaeva@mail.ru](mailto:Irinanicolaeva@mail.ru))  <http://orcid.org/0000-0002-6646-302X>

**Nikolaeva Irina Venidiktovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University (420012, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Butlerova, 49, tel. (843) 267-80-71; e-mail: [Irinanicolaeva@mail.ru](mailto:Irinanicolaeva@mail.ru))  <http://orcid.org/0000-0002-6646-302X>

**Шестакова Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; e-mail: [prof.shestakova@yandex.ru](mailto:prof.shestakova@yandex.ru))  <http://orcid.org/0000-0002-8516-9088>

**Shestakova Irina Viktorovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov (127473, Moscow, ul. Delegatskaya, 20, str. 1; e-mail: [prof.shestakova@yandex.ru](mailto:prof.shestakova@yandex.ru))  <http://orcid.org/0000-0002-8516-9088>

**Муртазина Гульнара Харисовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (e-mail: [murtaza07@mail.ru](mailto:murtaza07@mail.ru))  <http://orcid.org/0000-0002-7491-963X>

**Murtazina Gulnara Kharisovna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University (e-mail: [murtaza07@mail.ru](mailto:murtaza07@mail.ru))  <http://orcid.org/0000-0002-7491-963X>