

ИНФЕКЦИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Царев И.Л.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

THE INFECTION ASSOCIATED WITH *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* AS A COMPLICATION OF ANTIBIOTIC THERAPY. REVIEW OF CLINICAL GUIDELINES

Morozova T.E., Andrushchishina T.B., Tsarev I. L.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Морозова
Татьяна Евгеньевна**
Morozova Tatyana E.
temorozova@gmail.com

Морозова Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Института Профессионального Образования

Андрущишина Татьяна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Института Профессионального Образования

Царев Иван Леонидович — клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Института Профессионального Образования

Резюме

Статья содержит обзор современных рекомендаций по ведению больных с инфекцией *Clostridium difficile* (Cd-I), одной из актуальных и нерешенных проблем современной медицины, риск развития которой возрастает у больных пожилого возраста, с различными сопутствующими заболеваниями. Данные по распространенности данного заболевания в РФ ограничены. Для выявления случаев Cd-I и проведения эффективной антиклостридиальной терапии необходима доступность диагностических тестов, определяющих наличие токсинов *Clostridium difficile*. Рациональное применение антибактериальных препаратов, разумное ограничение длительности антибактериальной терапии являются неотъемлемыми условиями для снижения риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе ассоциированной с *Clostridium difficile* инфекцией.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, осложнения антибактериальной терапии, антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, эпидемиология, осложнения инфекции *Clostridium difficile*, коморбидные заболевания

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 112–119

Summary

The article contains an overview of modern recommendations for the management of patients with *Clostridium difficile* infection, one of the urgent and unsolved problems of modern medicine, the risk of developing it increases in elderly patients with various concomitant diseases. The prevalence of this disease in is not known in Russia. The diagnosis of Cd-I is based on a combination of clinical symptoms and the results of microbiological studies confirming the presence of toxins and toxin-producing strains, the absence of another cause or histopathological or colonoscopic signs of pseudomembranous colitis. The choice of the anti-clostridial therapy regimen for patients is based on the severity of the patient's condition and the probability of relapse.

Key words: Antibiotic therapy, complications of antibacterial therapy, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, epidemiology, complications of infection *Clostridium difficile*, comorbid diseases

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 112–119

Введение

В настоящее время трудно представить медицинскую практику без применения антибактериальных лекарственных препаратов. Однако следует помнить, что проведение антибактериальной терапии может привести к развитию у больного нежелательных побочных реакций различной степени выраженности. Нежелательные побочные реакции могут развиваться

и как результат неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Одним из осложнений антибактериальной терапии является развитие антибиотик-ассоциированной диареи. Антибактериальные лекарственные препараты могут непосредственно усиливать перистальтическую активность кишечника (клавулановая кислота, эритромицин); нарушать целостность слизистой

оболочки кишечника, создавая условия для суперинфекций и активизации факультативных и условно-патогенных микроорганизмов;

ослаблять ферментативные функции кишечного микробиома и нарушать колонизационную резистентность.

Инфекция, обусловленная *Clostridium difficile*

Среди инфекционных вариантов антибиотик-ассоциированной диареи следует выделить инфекцию, обусловленную *Clostridium difficile* (Cd-И). В МКБ-10 пересмотра данная нозология представлена под кодом A04.7 – Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация выделяет *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь – заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [1].

C. difficile – грам-положительная спорообразующая анаэробная палочка, которая была впервые

выделена более 80 лет назад. В настоящее время *C. difficile* известна как один из условных патогенов, ассоциированных с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в том числе госпитальными. Воздействие цитотоксинов *C. difficile* на кишечный эпителий приводит к развитию различной степени воспаления и повреждения. Кроме известных токсинов А и В (TCdA и TCdV), которые являются основными факторами вирулентности микроорганизма, были выявлены вирулентные штаммы *C. difficile*, которые продуцируют только бинарный токсин [2]. Для выявления таких штаммов необходимо проведение ПЦР-диагностики.

Диагностика *C. difficile*

Микробиологические исследования для идентификации *C. difficile*:

1. определение токсинов *C. difficile* – токсины А и/или В,
2. выделение токсигенной культуры *C. difficile*,
3. ПЦР диагностика – гены токсинов.

Длительное время «золотым стандартом» для выявления токсинов *C. difficile* считался цитотоксический тест. В настоящее время определение токсинов *C. difficile* проводится с помощью непрямого иммуноферментного анализа с использованием поликлональных и моноклональных антител для качественного определения токсинов А и В. Проведение ПЦР диагностики без непосредственного обнаружения токсинов *C. difficile* может привести к ложноположительному результату, т.к. не может отличить инфекцию от колонизации. В клинической практике возможно выявление пациентов с бессимптомным носительством *C. difficile*.

По данным эпидемиологических исследований среди госпитализированных пациентов чаще выявляются лица с бессимптомным носительством *C. difficile* [3]. По данным наблюдений Shim JK и соавторов было сделано заключение, что бессимптомное носительство *C. difficile* вследствие воздействия клостридиальных токсинов приводит к развитию у пациента специфического

иммунитета и определяет снижение риска развития у него клинических симптомов [4]. В то же время больные с бессимптомным носительством *C. difficile* являются резервуаром инфекции и источником заболевания для других больных, что делает важным и актуальным необходимость скрининга пациентов на бессимптомное носительство *C. difficile* при госпитализации. По данным исследования Longtin Y. et al., положительный результат ПЦР-диагностики на ген TCdV был отмечен почти у 5 % больных при госпитализации. Изоляция бессимптомных носителей позволила сократить частоту развития клинических проявлений инфекции [5].

Диагноз Cd-И основывается на сочетании клинических симптомов и результатов микробиологических исследований, подтверждающих наличие токсинов и токсин-продуцирующих штаммов, отсутствие другой причины или гистопатологические или колоноскопические признаки псевдомембранозного колита.

Клинические проявления симптоматической инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, могут значительно варьировать: от жалоб на появление диареи до тяжелого состояния, обусловленного развитием псевдомембранозного колита, токсического мегаколона, перфорации кишечника с развитием вторичного перитонита и сепсиса.

Эпидемиология

Сведения о частоте выявления Cd-И среди госпитализированных больных в Российской Федерации ограничены в связи с невозможностью проведения диагностических тестов на токсины в рамках обязательного медицинского страхования. По данным исследования Волчковой Е. В. с соавторами среди больных, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение, частота подтвержденной

Cd-И инфекции составила 3.8 %, а среди больных с диареей – 39.2 % [6].

По данным исследований в США в период с 1996 по 2003 год частота клостридиальной инфекции составляла 30–40 случаев на 100 тысяч человек, к 2003 году практически удвоилась до 60 случаев на 100 тысяч человек [7]. По данным канадских исследователей на 2003 год частота клостридиальной

Таблица 1.

Критерии для оценки степени тяжести течения *C. difficile* инфекции или повышенного риска для тяжелого течения заболевания [14–16].

Клинические признаки	Лабораторные признаки	Инструментальные методы исследований
• лихорадка более 38,5°C • ознобы • признаки кишечной непроходимости • нестабильная гемодинамика • дыхательная недостаточность • изменения сознания	• лейкоцитоз более 15 тыс.клеток/мм³ • более 20 % палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле • повышение креатинина в 1,5 раза • альбумин менее 25 г/л • повышение лактата крови более 5 ммоль/л	• эндоскопические признаки псевдомембранозного колита • КТ органов брюшной полости – мегаколон, утолщение стенки кишки, асцит

инфекции достигает 156 случаев на 100 тысяч человек [8].

Распространенность клостридиальной инфекции в США увеличивалась по данным госпитальных выписок с 2000 до 2008 года. В этот период также увеличилось число случаев с развитием таких осложнений как токсический мегаколон, перфорация кишечника, тяжелых форм заболевания, в том числе с необходимостью колонэктомии или с развитием шока, потребовавшего вазопрессорной поддержки или смерти, увеличилось с 7.1 % до 18.2 %, а 30-дневная смертность возросла с 4.7 % до 13.8 %.

В последующие годы отмечена некоторая стабилизация показателей как в США [9,10], так

и в Европейских странах. Частота выявления клостридиальной инфекции в Англии с 2007 по 2010 год даже снизилась на 61 % [11].

В настоящее время частота клостридиальной инфекции в европейских госпиталях составляет 7 случаев на 1000 койко-дней, кроме того, по мнению авторов этого наблюдения до 40 тысяч случаев остается не диагностированными в 482 изученных больницах [12].

Схожая ситуация по заболеваемости наблюдается и в настоящее время в США, где *C.difficile* является одной из ведущих причин внутрибольничной инфекции. Общая смертность по стране от *Cd-I* оценивается в 14 тысяч случаев в год [13].

Тактика ведения больного с подозрением на *Cd-I*

В соответствии с российскими и международными рекомендациями [1,14–16] тактика ведения больного с подозрением на *Cd-I* включает:

1. изоляция больного;
2. отмену системных антибактериальных препаратов, на фоне которых появились клинические симптомы заболевания (диарея, лихорадка);

3. проведение лабораторных исследований для идентификации токсинов и оценки тяжести состояния больного;
4. проведение специфической антиклостридиальной терапии с учетом тяжести состояния и наличия рецидива инфекции.

Определение тяжести заболевания и тактики лекарственной терапии

Для определения тяжести течения *Cd-I* и решения вопроса о назначении фармакотерапии рекомендованы ряд клинических и лабораторных маркеров, при наличии которых можно говорить о тяжелом течении *Cd-I* (Таблица 1). Клинические и лабораторные признаки тяжелого течения *Cd-I* включают:

- наличие лихорадки более 38,5 °C,
- лейкоцитоз более 15 тыс.клеток /мм³,
- сдвиг лейкоцитарной формулы (палочкоядерных нейтрофилов более 20 %),
- повышение уровня креатинина на 50 %,
- уровень альбумина менее 25 г/л,

- повышение лактата крови,
- появление у больного опасных для жизни осложнений, таких как шок, перфорация кишечника или перитонит.

Для оценки тяжести состояния больного также рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) и колоноскопии. При обнаружении признаков мегаколон по данным КТ или псевдомембранозного колита при эндоскопии следует оценивать состояние больного как тяжелое.

Также для оценки степени тяжести можно использовать шкалу Zar F. A. [17] (табл. 2).

Факторы риска тяжелого течения *Cd-I*

Факторами риска тяжелого течения *Cd-I* являются:

- возраст старше 60 лет,
- наличие серьезной сопутствующей патологии,
- признаки иммунодефицита
- нахождение больного в отделении интенсивной терапии.

Особое внимание следует уделять пациентам старших возрастных групп с множественными

коморбидными заболеваниями, наличие и тяжесть которых существенно повышают риск развития тяжелого течения инфекции *Cd-I*.

Из сопутствующих заболеваний наиболее значимыми и прогностически неблагоприятными являются:

- сердечно-сосудистые заболевания,
- онкологические заболевания,
- хроническая болезнь почек 4–5 стадии,

№	Параметр	Значение	Баллы
	Возраст	≤60 лет	0
		>60 лет	1
	Температура тела	≤38.3	0
		>38.3	1
	Лейкоцитоз	≤15 000	0
		>15 000	1
	Альбумин сыворотки	>2.5 г/дл	0
		≤2.5 г/дл	1
	Эндоскопия	Нет изменений	0
		Псевдомембранозный колит	2
	Поступление в ОРИТ вследствие диареи	нет	0
		да	2
Общее количество баллов			0–8

Таблица 2.

Оценка степени тяжести больных с инфекцией *C. difficile* по шкале Zar F. A. et al. [17]

Интерпретация:

наличие 2-х баллов и более предполагает тяжелое течение, сумма баллов 0 или 1 – легкое течение.

Характеристика	Значение в баллах
нахождение в отделении интенсивной терапии	5
возраст	
18–40	0
41–60	2
61–80	3
81–100	4
острая почечная недостаточность	3
диабет	-1
сопутствующие заболевания	
сердечно-легочные заболевания	1
заболевание печени	2
воспалительные заболевания кишечника	2
злокачественные заболевания	2
Общая сумма	-1–19 баллов

Таблица 3.

Прогностическая шкала *Clostridium difficile* associated risk of death score (CARDS) [18]

Сумма баллов	смертность (NIS 2011)	Смертность (NIS 2010)
0	1.15	0.33
5	4.4	4.5
10	20.8	23.3
15	48.1	49.7
18	100	100

Интерпретация результатов

Примечание: NIS 2011 (2010) – The National (Nationwide) Inpatient Sample – регистр госпитализированных больных

- сахарный диабет,
- воспалительные заболевания кишечника
- цирроз печени.

В настоящее время для оценки прогноза можно использовать шкалу CARDS (*Clostridium*

difficile Associated Risk of Death Score) (табл. 3), которая позволяет оценить риск состояний, ассоциированных с развитием тяжелого течения заболевания и неблагоприятным прогнозом [18].

Тактика фармакотерапии

По рекомендациям европейского общества микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID, 2015) в отношении больных с первым эпизодом легкой формы диареи возможна выжидательная тактика с отсрочкой в назначении лекарственной терапии на 24–48 часов для оценки клинического эффекта на фоне отмены системной антибактериальной терапии, которая привела к появлению диареи (табл. 4) [16].

В случае необходимости проведения эмпирического лечения до взятия образцов для идентификации токсинов *C. difficile*, вероятность получения

ложноотрицательного микробиологического теста увеличивается до 14% через 1 сутки и до 45% через 3 суток лечения независимо от используемого метода обнаружения [19]. Однако необходимо отметить, что ошибки и задержка в оказании адекватной помощи больному с тяжелой формой антибиотик-ассоциированной диареи, обусловленной наличием инфекции *C. difficile*, может приводить к летальному исходу.

В соответствии с международными рекомендациями препаратом первого ряда для больных *Cd*-И легкой степени тяжести является метронидазол внутрь 500 мг каждые 8 часов [14–17]. При

Таблица 4.

Тактика лекарственной терапии в зависимости от тяжести заболевания и риска рецидива *C. difficile* ассоциированной инфекции [14–16].

Первичный случай/рецидив Степень тяжести	IDSA/SHEA 2010 [14]	ESCMID 2014 [15]	WSES 2015 [16]
Первый эпизод, степень тяжести – нетяжелая	Метронидазол 500 мг/8 часов перорально 10–14 дней (A-I)	Метронидазол 500 мг/каждые 8 часов перорально 10 дней (A-I) Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально 10 дней (B-I) (предпочтительнее метронидазола в случае высокого риска повторных эпизодов). Фидаксомицин 200 мг/каждые 12 часов перорально 10 дней (B-I) (предпочтительнее метронидазола в случае высокого риска повторных эпизодов). Метронидазол 500 мг/каждые 8 часов внутривенно 10 дней, при непереносимости п/о терапии. (A-II) Остановка системной антибиотикотерапии + 48 часов клинического наблюдения (C-II). Иммунотерапия человеческими моноклональными антителами (C-I) или иммунными сыворотками (C-II).	Метронидазол 500 мг/каждые 8 часов перорально 10 дней (1-A) Ванкомицин 125 мг/6 часов перорально 10 дней в случае отсутствия ответа на терапию метронидазолом (1-A) Фидаксомицин 200 мг/12 часов перорально 10 дней в случае высокого риска повторных эпизодов.(1-A)
Первый эпизод, тяжелая степень	Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально 10–14 дней (B-I)	Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально 10 дней (A-I) Фидаксомицин 200 мг/каждые 6 ч перорально 10 дней (A-I)	Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально 10 дней (1-A)
Осложненное течение	Ванкомицин 500 мг/6 часов перорально или через назогастральный зонд + метронидазол 500 мг/каждые 8 часов внутривенно. Рассмотреть добавление ванкомицина 500 мг (на 100 мл физиологического раствора)/6 часов через клизму в случае кишечной непроходимости.	Метронидазол 500 мг/каждые 8 часов внутривенно 10 дней (A-II) + ванкомицин 500 мг (на 100 мг физиологического раствора)/6 часов через клизму или через назогастральный зонд 10 дней если пероральное лечение невозможно (B-III) Тигециклин 50 мг/12 часов внутривенно 14 дней, если пероральное лечение невозможно (C-III). НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ метронидазол в качестве монотерапии (D-I).	Ванкомицин 500 мг/каждые 6 часов через клизму + метронидазол 500 мг/8 часов внутривенно, когда пероральные АБ не могут достигнуть толстого кишечника (1-B), или в случае фульминантного колита (1-C)

сохранении клинической симптоматики и отсутствии положительной динамики в течение 3–7 дней необходима замена метронидазола на ванкомицин *per os* или через назогастральный зонд. Режим дозирования ванкомицина 125 мг каждые 6 часов, продолжительность лечения 10–14 дней. Сокращение длительности лечения может привести к рецидиву заболевания, однако существует гипотеза, что при стабилизации состояния больного, следует уменьшить частоту приема ванкомицина для нормализации состава микробиоты кишечника.

При **тяжелом течении** заболевания в соответствии с международными рекомендациями схема лечения включает комбинированное применение ванкомицина, вводимого перорально или через назогастральный зонд, и метронидазола внутривенно (табл. 4). Дополнительно возможно введение раствора ванкомицина ректально.

Вопрос о назначении комбинированной терапии остается в настоящее время открытым, поскольку имеющиеся в литературе данные неоднозначны и противоречивы. Так, по данным ретроспективного исследования Rokas KE et al. было отмечено, что

в группе больных, получавших лечение ванкомицин + метронидазол летальность была меньше, чем в группе сравнения на фоне монотерапии ванкомицином [20]. Однако по данным метаанализа Li R. et al, при сравнении эффективности и безопасности монотерапии ванкомицином с комбинированными режимами не было отмечено преимуществ от проведения комбинированной терапии [21]. Более того, авторы метаанализа обратили внимание на более высокий риск неблагоприятных событий (включая смертность) у пациентов, получавших комбинированную терапию, что требует дальнейшего изучения в условиях сравнительных рандомизированных клинических исследований.

В случаях непереносимости комбинированной терапии или ее неэффективности в соответствии с европейскими рекомендациями препаратом резерва является тигециклин [16].

Показаниями к хирургическому вмешательству в соответствии с международными рекомендациями являются токсический мегаколон, перфорация кишечника или серьезное ухудшение состояния, несмотря на проведение медикаментозной терапии.

В качестве иллюстрации приводим случай из практики

Пациентка 29 лет поступила в отделение сосудистой хирургии для планового хирургического лечения по поводу неспецифического аortoартериита со стенотическим поражением аорты и ее висцеральных ветвей.

Сопутствующие заболевания – железодефицитная анемия легкой степени. Оперативное вмешательство прошло без интраоперационных осложнений. Периоперационно и в течение 5 дней после

Первый эпизод	IDSA/SHEA 2010	ESCMID 2014	WSES 2015
Первый рецидив	Лечение такое же, как для первого эпизода в соответствии с его тяжестью	Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально 10 дней (B-I). Фидаксомицин 200 мг/каждые 12 часов перорально 10 дней (B-I) Метронидазол 500 мг/каждые 8 часов перорально 10 дней (C-I)	Лечение такое же, как для первого эпизода в соответствии с его тяжестью Фидаксомицин 200 мг/каждые 12 часов перорально 10 дней (B-I)
Повторное рецидивирование	Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально 10–14 дней с последующим снижением дозы и/или импульсной терапией ванкомицином перорально (B-III).	Трансплантация кишечной микробиоты после 4 дней терапии ванкомицином 500 мг/каждые 6 часов перорально (A-I). Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально 10 дней с последующим снижением дозы или импульсной терапией ванкомицином перорально (B-II). Фидаксомицин 200 мг/каждые 12 часов перорально 10 дней (B-II). Ванкомицин 500 мг/6 часов перорально 10 дней (C-II) НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ метронидазол в качестве монотерапии (D-II).	Ванкомицин 125 мг/каждые 6 часов перорально (опционально с последующим снижением дозы и/или импульсной терапией ванкомицином перорально) (I-B). Фидаксомицин 200 мг/каждые 12 часов перорально 10 дней (I-B).

Таблица 5.
Тактика лекарственной терапии при рецидивах *C. difficile* ассоциированной инфекции [14–16].

операции с целью профилактики инфекционных осложнений хирургического вмешательства был назначен цефтриаксон 2 г/сут. На протяжении 10 дней после операции состояние пациентки оставалось стабильным.

На 10-е сутки после операции у пациентки отмечено резкое ухудшение состояния, появление лихорадки с максимальными цифрами до 38,5–39 °C, многократный жидкий пенистый стул. При ультразвуковом исследовании брюшной полости патологии не выявлено. На 11 день: сохранялась слабость, лихорадка до 38,3 °C, диарея до 10 раз в день.

В клиническом анализе крови отмечен лейкоцитоз до 31,1 тыс, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, в биохимическом анализе крови – без изменений.

Эхокардиография – без отрицательной динамики в сравнении с предоперационным периодом.

МСКТ аорты: артериальное русло без отрицательной динамики. Признаки неокклюзивного тромбоза верхней брыжеечной вены.

В связи с подозрением на антибиотик-ассоциированную диарею проведен тест на токсины A и B *Cl. difficile*, результат – положительный (A+B+). Состояние больной было расценено как *Cl. difficile* ассоциированная диарея, тяжелая форма. Проводилась антибактериальная терапия ванкомицином 125 мг 4 р/сутки перорально и метронидазолом 500 мг 3 р/сутки внутривенно капельно. Дополнительно больная получала диосмектит, пробиотики.

На фоне терапии в течение первых двух суток отмечено улучшение состояния больной, нормализация температуры, прекращение диареи. При контрольном исследовании в клиническом анализе крови на 5 сутки лейкоциты – 12,3 тыс. Общая продолжительность лечения ванкомицином *per os* составила – 10 суток.

Рецидивирующая *C. difficile* инфекция

Повторные клинические симптомы в течение 8 недель после завершения лечения или в течение 8

недель после начала первого эпизода следует расценивать как рецидив заболевания.

Факторами риска рецидивирующего течения являются:

- возраст старше 65 лет,
- продолжение применения антибиотиков после установления диагноза,
- тяжелая сопутствующая патология, включая почечную недостаточность,
- более чем один предыдущий эпизод диареи,
- использование ингибиторов протонного насоса или блокаторов антигистаминовых рецепторов,
- тяжелое течение первого эпизода,
- терапия глюкокортикостероидами,
- энтеральное питание,
- воспалительные заболевания кишечника.

В соответствии с рекомендациями в качестве препарата первой линии при рецидиве *Cd*-И следует выбрать первоначально эффективный антибактериальный препарат [1, 14–16]. В случае рецидива

Cd-И препаратами первого ряда являются ванкомицин или фидаксомицин, который в РФ еще не зарегистрирован [16]. Метронидазол не рекомендуется как препарат выбора, т.к. существует риск рецидива инфекции и вероятность развития нейротоксичности на фоне длительного приема (табл. 5).

Фидаксомицин – новый антибактериальный препарат макроциклической структуры, зарегистрированный после 2011 года в ряде европейских стран, в США и Японии. Применение фидаксомицина ограничено из-за его высокой стоимости. Для данного антибактериального препарата существует только одно показание к применению – лечение антибиотик-ассоциированной диареи, ассоциированной с *C. difficile*.

Согласно рекомендациям Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) фидаксомицин может быть препаратом выбора при первом эпизоде *Cd-I* у пациентов с повышенным риском тяжелого течения или рецидива. По данным клинического исследования в семи английских больницах, наиболее значительное снижение частоты рецидивов *Cd-I* наблюдалось в тех центрах, где фидаксомицин использовался в качестве терапии первой линии

во всех случаях *Cd-I* [22]. Кроме того, использование фидаксомицина, по-видимому, приводит к меньшему загрязнению окружающей среды *C. difficile*, что может положительно сказаться на распространении *C. difficile* в стационаре [23], и поскольку оно не в значительной степени изменяет микробиоту кишечника, его использование также может уменьшить риск колонизации кишечника мультирезистентными бактериями по сравнению с лечением ванкомицином [24].

Перспективы лечения больных

В европейских странах и США альтернативным методом лечения является использование трансплантации кишечной микробиоты. В соответствии с рекомендациями ESCMID трансплантация микробиоты кишечника рассматривается как равноценный вариант терапии второй линии при неэффективности ванкомицина у больных с резистентной *Cd-I* или лечения больных с рецидивирующим течением [17]. Трансплантация кишечной микробиоты продемонстрировала отличную клиническую эффективность при рецидивирующем *Cd-I* [25].

Роль пробиотиков и иммунотерапии при лечении больных с *Cd-I* противоречива. В настоящее время пробиотики не рекомендуются для лечения или для предотвращения рецидива *Cd-I*

в большинстве зарубежных рекомендаций. По данным метаанализа Lau CS et Chamberlain RS было выявлено, что пробиотики могут быть эффективны при первичной профилактике *Cd-I* у пациентов, получающих лечение системными антибиотиками [26].

В октябре 2016 в США был зарегистрирован новый иммунный препарат безлтоксумаб для профилактики рецидива *Cd-I* у больных старше 18 лет с высоким риском рецидива заболевания. Безлтоксумаб представляет собой моноклональные антитела к токсину В *Clostridium difficile*, выпускается в виде раствора для внутривенного введения. В настоящее время продолжаются исследования III фазы актоксумаба – моноклональные антитела к токсину А *Clostridium difficile*.

Заключение

Наличие инфекции *Clostridium difficile* является одной из актуальных и нерешенных проблем современной медицины, риск развития которой увеличивается у больных пожилого возраста и при сопутствующей патологии. Данные по распространенности данного заболевания в РФ ограничены. Для выявления случаев *Cd-I* и проведения эффективной антиклостридиальной терапии необходима

доступность диагностических тестов, определяющих наличие токсинов *Clostridium difficile*. Рациональное применение антибактериальных препаратов, разумное ограничение длительности антибактериальной терапии являются неотъемлемыми условиями для снижения риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе ассоциированной с *Clostridium difficile* инфекцией.

Литература

1. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни Российский журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5) 56–65 An Epidemic, Toxin Gene–Variant Strain of *Clostridium difficile*
2. McDonald L. Clifford et al. An Epidemic, Toxin Gene–Variant Strain of *Clostridium difficile* N Engl J Med 2005; 353:2433–2444
3. Loo VG et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693–703.
4. Shim JK et al. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. Lancet. 1998;351:633–6.
5. Longtin Y et al. Effect of Detecting and Isolating *Clostridium difficile* Carriers at Hospital Admission on the Incidence of *C difficile* Infections A Quasi-Experimental Controlled Study JAMA Intern Med. 2016;176(6):796–804
6. Волчкова Е. В., Белоусова Е. А., Макачук П. А., Русанова Е. В., Великанов Е. В. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях // Альманах клинической медицины. 2014. № 33 С. 71–76.
7. McDonald L. Clifford, Maria Owings, and Daniel B. Jernigan. “*Clostridium Difficile* Infection in Patients Discharged from US Short-Stay Hospitals, 1996–2003.” *Emerging Infectious Diseases* 12.3 (2006): 409–415
8. Pépin JL et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991–2003: a changing pattern disease severity. CMAJ. 2004;17:466–472.
9. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium difficile* infections (CDI) in hospital stays, 2009. Healthcare Cost and Utilization Project, Agency for Healthcare Research and Quality. [Accessed 8 January 2013.]; Statistical brief #124.
10. Elixhauser A, Steiner C, Gould C. Readmissions following hospitalizations with *Clostridium difficile* infections, 2009. Healthcare Cost and Utilization Project, Agency for Healthcare Research and Quality. [Accessed 8 January 2013.]; Statistical brief #145.

11. Wilcox MH *et al.* Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1056–1063.
12. Davies KA *et al.* Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EU-CLID). *Lancet Infect. Dis.* 14,1208–1219.
13. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Apr;13(4):206–16.
14. Cohen SH. *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; 31: 431–455
15. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European society of clinical microbiology and infectious diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 (Suppl 2):1–26.
16. Sartelli *et al.* WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients *World Journal of Emergency Surgery* (2015) 10:38
17. Zar FA *et al.* A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007;45:302–307
18. Kassam Z *et al.* *Clostridium difficile* associated risk of death score (CARDS): a novel severity score to predict mortality among hospitalised patients with *C. difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:725–33.
19. Sunkesula VCK, Kundrapu S, Muganda C, Sethi AK, Donkey CJ. Does empirical *Clostridium difficile* infection (CDI) therapy result in false-negative CDI diagnostic test results? *Clin Infect Dis.* 2013;57:494–500.
20. Rokas K, Johnson J, Beardsley J, Ohl C, Luther V, Williamson J. The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2015;61:934–41.
21. Li R *et al.* Efficacy and safety of metronidazole monotherapy versus vancomycin monotherapy or combination therapy in patients with *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10: e0137252.
22. Goldenberg S *et al.* The impact of the introduction of fidaxomicin on the management of *Clostridium difficile* infection in seven NHS secondary care hospitals in England: a series of local service evaluations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:251–9.
23. Biswas JS, Patel A, Otter JA, *et al.* Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. *J Hosp Infect.* 2015;90:267–70.
24. Deshpande A, Hurlless K, Cadnum JL, *et al.* Effect of fidaxomicin versus vancomycin on susceptibility to intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016
25. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, *et al.* Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 (9) 835–843
26. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016;9:27–37.