

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.В. Дмитриева, И.А. Ключникова, И.И. Шильникова

*Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru*

В обзоре литературы по антибиотикоассоциированной диарее показана значимость *C. difficile* и вырабатываемых ею токсинов А и В. Рассмотрены вопросы, касающиеся эпидемиологии, клинической симптоматики, возможных осложнений этого заболевания, диагностики, а также рациональные подходы к терапии. Антибиотикоассоциированная диарея является серьезным заболеванием и требует тщательных и взвешенных подходов к назначению лечения. Опасность внутрибольничных вспышек этого заболевания с учетом старения населения и массивного использования антибактериальных препаратов в России и других странах делает эту проблему более актуальной.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, токсины А и В *C. difficile*, антибиотикоассоциированная диарея.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA (LITERATURE REVIEW)

N.V. Dmitrieva, I.A. Klyuchnikova, I.I. Shilnikova
*Laboratory of Microbiological diagnosis and treatment of infections,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia,
e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru*

Significance of *C. difficile* and A/B toxins produced by this bacteria was shown in the literature review on antibiotic-associated diarrhea. Problems concerning epidemiology, clinical symptomatology, complications from this disease, diagnostics as well as appropriate approaches to therapy were discussed. Antibiotic-associated diarrhea is a serious disease requiring careful and thoughtful approaches to antibiotic treatment. Risk of hospital-acquired antibiotic-associated diarrhea related to massive use of antimicrobial drugs in Russia and other countries makes this problem very important.

Key words: *costridium difficile*, A, B and C toxins, antibiotic-associated diarrhea.

C. difficile-токсигенный штамм, который продуцирует токсины А и/или В, является наиболее частой причиной антибиотикоассоциированной диареи. *C. difficile* – грамположительная спорообразующая облигатно анаэробная палочка, которая входит в состав нормальной микрофлоры толстой кишки. Частота бессимптомного носительства у здоровых взрослых составляет от 3 до 8 %, однако этот микроорганизм является ведущей причиной внутрибольничной антибиотикоассоциированной диареи и колита [2, 3].

Эпидемиология

Эпидемиология инфекций, вызванных *C. difficile* (КДИ), изменяется за счет увеличения частоты заболеваемости, тяжести течения и возникновения осложнений. Фекально-оральный путь передачи является основным для этого микроорганизма [15]. Среди госпитализированных пациентов частота но-

сительства колеблется от 15 до 25 %, а в лечебных учреждениях, где инфекции, вызванные *C. Difficile*, являются эндемичным заболеванием, частота носительства достигает 50 % [21, 25]. Эпидемиологическое значение имеют штаммы, продуцирующие токсины А и В, их синтез кодируется генами *tcdA* и *tcdB* соответственно, и расположены они в локусе патогенности *PaLoc*. Энтеротоксин А повреждает слизистую оболочку кишки, вызывает развитие воспалительного процесса и усиливает секрецию жидкости. Последние исследования показали, что токсин В в 10 раз более токсичен, чем токсин А, и является фактором вирулентности, необходимым для окончательного развития заболевания. Белковый экзотоксин В активирует гликозилирование цитоплазматических белков и тем самым изменяет актин цитоскелета энтероцита, что приводит к морфологическим нарушениям, изменению клеточного

давления, повышению проницаемости клеточной мембраны и гибели энтероцита [13, 14, 18]. Большинство токсигенных штаммов вырабатывают оба токсина (фенотип A⁺B⁺), но в последнее время увеличивается доля штаммов с фенотипом (A⁻B⁺), который ассоциируется с более высоким уровнем развития псевдомембранозного колита, чем (A⁺B⁺). Нетоксигенные штаммы (A⁻B⁻) не несут полный патогенный локус, не вырабатывают токсин и не ассоциируются с *C. difficile* диареей [12, 28].

Внекишечные штаммы *C. difficile* выделяются редко, поэтому данные фенотипов и их чувствительность к антибиотикам изучены недостаточно (в качестве источников исследовали кровь, жидкость из брюшной полости, мягкие ткани, абсцессы, спинномозговую жидкость). В большинстве этих образцов была выделена полимикробная инфекция, которая включала аэробы и анаэробы. Один штамм был выделен из перикардальной жидкости пациента с медиастенитом и перикардитом, имевшего в анамнезе *C. difficile*-ассоциированную диарею. Эпидемиологическое значение внекишечных штаммов не известно [28].

В Австралии описан редкий случай бактериемии, вызванной необычным штаммом *C. difficile*, который не продуцировал токсины A и B, но имел гены *tcd A* и *tcd B*. У пациента был отягощенный анамнез, и в последние месяцы он получил несколько курсов антибактериальной терапии, в частности цефалоспорины – одними из основных инициаторов инфекции *C. difficile*. В Калгари (Канада) 7 из 138 случаев бактериемии, связанной с *Clostridium* spp., были вызваны *C. difficile* [16].

КДИ может быть вызвана как эндогенными штаммами *C. difficile*, так и внутрибольничными. Споры *C. difficile* устойчивы ко всем химическим и физическим факторам, что и обеспечивает персистенцию во внешней среде и передачу от больного к больному. Прорастание спор в вегетативные клетки является необходимым условием для развития заболевания [6, 10, 21].

В Бразилии во время вспышки КДИ при анализе смывов с предметов окружающей среды токсигенные штаммы *C. difficile* были выделены с поверхности ректальных термометров, раковины, судна и со стульев пациентов. С помощью метода ПЦР была показана идентичность штаммов, выделенных из кала пациента и с предметов окружающей среды. Во время вспышки заболевания в лечебном

учреждении чаще всего определяются одинаковые штаммы, а прекращение вспышки сопровождается снижением их родства [6]. *C. difficile*, как и золотистый стафилококк, является микроорганизмом, обитающим на руках медицинского персонала, может передаваться пациентам и контаминировать окружающие предметы при несоблюдении гигиенических правил. Обработка помещений клиники, медицинского оборудования и рук медицинского персонала – важное звено в предотвращении распространения *C. difficile* в лечебном учреждении [21]. В Бразилии для борьбы со вспышкой диареи, вызванной *C. difficile*, в отделении реанимации в качестве дезинфекции применяли обработку рук хлоргексидином, а для дезинфекции поверхностей – калий моноперсульфат (1 % активного хлора).

Спиртовые антисептики используются достаточно часто, так как они эффективны в отношении большинства вегетативных форм бактерий и вирусов и просты в применении. Тем не менее споры *C. difficile* устойчивы к действию спиртосодержащих препаратов. Поэтому при обработке рук спиртовыми антисептиками споры перемещаются по поверхности кожи, в то время как при использовании мыла и воды они удаляются механически. В проведенных исследованиях было показано, что использование стерильных перчаток значительно сокращает частоту заболеваемости КДИ [6]. Само заболевание не представляет большой опасности для сотрудников: при их обследовании носительство выявлено только у 1,5 % [3]. Перекрестная инфекция у пациентов и контаминация окружающей среды одинаковым типом *C. difficile* являются следствием нарушения правил дезинфекции предметов окружающей обстановки и рук медицинского персонала [6].

Частота заболеваемости в разных странах различна. В 1996 г. заболеваемость КДИ в больницах США составляла 31 случай на 100 000 пациентов. Это число увеличилось до 50 случаев на 100 000 пациентов в 2001 г. и в последнее время достигло 84 на 100 000. В Квебеке в начале 2000-х гг. во время вспышки заболеваемость возросла с 25 до 92 случаев на 100 000 пациентов [18]. В Тайване частота КДИ составила 42 случая на 100 000. Это близко к данным из Канады, где за 6 мес число случаев составило 65 на 100 000 пациентов. В отделении интенсивной терапии в Тайване заболеваемость составила 120 случаев на 100 000 пациентов, а в

Сингапуре – 53 на 100 000 пациентов за 5 мес [12]. В Англии за 3 мес появилось 8 947 сообщений о КДИ. После 2000 г. вспышки, зафиксированные в Северной Америке и Европе, в большинстве случаев были связаны с риботипом 027 *S. difficile*. В Великобритании он составляет 41 % от всех токсигенных типов, во время вспышки в Канаде его уровень достигал 75 % при типировании методом ПЦР. Этот штамм впервые появился в Северной Америке и оттуда распространился в страны Европы. В Азии риботип 027 был впервые обнаружен в Японии.

Для описания характеристики штамма использовали разные методы. Они показали равные возможности, определив одинаковую последовательность в ДНК. При определении эндонуклеаз рестрикцией – это токсинотип III (VI), при определении электрофорезом – это NAP1, методом ПЦР – риботип 027. Этот штамм продуцирует не только токсины А и В, но в 6 % случаев определяется третий токсин – бинарный, который обладает энтеротоксигенной активностью *in vitro*. Однако его роль в патогенезе диареи и колита неизвестна. У штамма имеется мутация в определенном участке гена, известном как *tcdC*, который регулирует транскрипцию токсина. Считается, что в данном случае происходит увеличение продукции токсина А в 16 раз, токсина В – в 23 раза, и параллельно увеличивается их вирулентность. Данный риботип обладает устойчивостью к новым фторхинолонам (моксифлоксацину и гатифлоксацину) [8, 11, 14, 15, 18, 21, 23, 27]. В отличие от внутрибольничных КДИ, внебольничная заболеваемость низка: примерно 7–8 человек на 100 000 пациентов в год [18].

Факторы риска

Наибольший риск развития заболевания отмечен у госпитализированных пожилых пациентов после антибактериальной терапии. Большинство исследований показало, что подавляющее количество пациентов до развития диареи принимали антибиотики. Практически каждый антибактериальный препарат может быть ассоциирован с возникновением КДИ, так как он подавляет развитие нормальной микрофлоры кишечника. Дать точную оценку риска возникновения КДИ как в отношении конкретного препарата, так и их комбинации сложно, так как необходимо учитывать тип штамма, распространенного в медицинском учреждении, его устойчивость к антибиотикам. Считается, что

цефалоспорины и фторхинолоны являются антибиотиками высокого риска. В Тайване заболеваемость КДИ при назначении цефалоспоринов 3-го поколения составила 40 %, цефалоспоринов 4-го поколения – 33,8 %, пенициллинов в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз – 32,5 %, фторхинолонов – 32,5 %, карбапенемов – 26,3 %. В одном из исследований цефалоспорины заменили на пиперациллин/тазобактам, и уровень заболевания снизился на 52 %. Схожее исследование показало, что при замене пиперациллина/тазобактама на цефалоспорины, в частности на цефтриаксон и цефотетан, увеличилось число случаев КДИ. Существуют исследования с противоположными результатами, где использование пиперациллина/тазобактама не было связано со значительным сокращением заболеваемости. В больнице Рио-де-Жанейро (Бразилия) при ретроспективном анализе пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), выяснилось что развитию антибиотикоассоциированной диареи в 81 % предшествовало введение пиперациллина/тазобактама, в 59 % – карбапенемов, в 56 % – фторхинолоны, в 50 % – цефалоспоринов. Таким образом, в данном случае антибиотиками высокого риска развития КДИ были пиперациллин/тазобактам и карбапенемы, в частности меропенем [6, 9, 17].

При изучении инфекции *S. difficile* выявлены и другие факторы риска: возраст старше 65 лет, длительная госпитализация (особенно пребывание в ОРИТ), степень тяжести сопутствующих заболеваний, оперативные вмешательства, наличие злокачественных опухолей, почечной недостаточности, воспалительные заболевания толстой кишки, химиотерапия, пониженная кислотность в желудке, прием ингибиторов протонной помпы, гипоальбуминемия, энтеральное питание, ишемия кишки [1, 18, 21].

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития этого заболевания, так как противоопухолевые препараты, с одной стороны, обладают некоторой антимикробной активностью, а, с другой стороны, повреждают слизистую кишки. При этом нарушается не только секреция и всасывание, что обуславливает развитие диареи, но и повреждается кишечный барьер. После интенсивных курсов химиотерапии появление колита обычно совпадает по времени с развитием нейтропении. Об этом нужно помнить при поиске очага инфекции

у больных с лихорадкой на фоне нейтропении, а также при выборе препаратов для лечения больных с фебрильной нейтропенией и сопутствующей диареей, часто связанной с *C. difficile* [1].

Клинические проявления

Клинически КДИ может проявляться от слабой, умеренной диареи до фульминантных и фатальных форм с повторяющимися рецидивами. Инкубационный период не известен, но, как показали исследования, в среднем он составляет 2–3 дня. Его следует отличать от увеличения риска развития КДИ, который может сохраняться в течение многих недель после прекращения антибактериальной терапии. При этом инфекция может развиваться и после выписки из стационара [13].

Симптомом КДИ служит появление жидкого стула с частотой от 3 и более раз в сутки. Лихорадка, кишечные боли спастического характера, дискомфорт в животе и лейкоцитоз являются общими проявлениями, однако обнаруживаются менее чем у половины больных. При диарее могут выявляться слизь и скрытая кровь в кале, но мелена и стул с явной примесью крови бывают редко. Такие клинические симптомы, как отсутствие диареи, вздутие живота и кишечная непроходимость, являются редкостью. Следует также заподозрить КДИ у госпитализированных пациентов с неясным лейкоцитозом. Согласно критериям NCIC CTC, I степень диареи – это 2–3 эпизода стула в сутки, II степень – 4–6 эпизодов или стул несколько раз ночью, III степень – более 10 эпизодов в сутки.

Если симптомы разрешаются в течение нескольких дней после отмены «причинного» антибиотика, такой вариант течения болезни классифицируют как антибиотикоассоциированную диарею, легкая степень (ААД). В ряде случаев к диарее присоединяются симптомы общей интоксикации: слабость, вялость, тошнота, снижение аппетита, колит. Наблюдаются такие симптомы, как лихорадка (30–50 %), боли в животе (20–30 %) и лейкоцитоз (50 %). В тех случаях, когда наряду с диареей появляются признаки интоксикации и колита, принято говорить об антибиотикоассоциированном колите средней степени тяжести (ААК). Наиболее тяжелое проявление инфекции – развитие псевдомембранозного колита, сопровождающегося тяжелым течением заболевания (ПМК). Его начало характеризуется развитием обильной водянистой диареи (с частотой стула до 15–30 раз в сутки), не-

редко с примесью крови, слизи, гноя. Как правило, наблюдается фебрильная лихорадка до 38,5–40°C, умеренные или интенсивные боли в животе схваткообразного или постоянного характера. В крови наблюдается лейкоцитоз ($10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), иногда достигающий уровня лейкомоидной реакции (более $50 \times 10^9/\text{л}$) [2]. Осложнениями *C. difficile*-ассоциированного колита являются дегидратация, электролитные нарушения, гипоальбуминемия, токсический мегаколон, перфорация кишки, кишечное кровотечение, синдром системного воспалительного ответа, сепсис и, в конечном итоге, гибель больного. Летальность при отсутствии лечения может достигать 30 % [6, 7, 13].

Серьезную проблему представляет рецидивирующее течение инфекции, вызванной *C. difficile*. Частота ее колеблется от 5 до 35 % [2]. Бактериальная микрофлора толстой кишки на 90 % состоит из строгих анаэробов. Микрофлора – это комплекс взаимосвязанных и взаимозависимых экосистем, которые выполняют одновременно множество биологических задач. Одной из наиболее важных ее задач является защита от чужеродных видов бактерий. Этот механизм защиты получил название «колониционная резистентность». Тем не менее количество и разнообразие видов резидентной бактериальной флоры меняются с возрастом. Изучение стула пациентов пожилого возраста с *C. difficile*-ассоциированной инфекцией продемонстрировало заметное снижение количества и разнообразия видов бактериоидов, превотелл и бифидобактерий в кале, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц соответствующей возрастной группы. Кроме того, рецидивирующие эпизоды КДИ постепенно уменьшают разнообразие микроорганизмов в кале [5]. Пациенты, страдающие острой инфекцией, выделяют *C. difficile* в количестве от 1×10^7 до 1×10^9 КОЕ/мл фекалий. Превышение уровня 1×10^7 КОЕ/мл свидетельствует о его клинической значимости [23].

Диагностика

В связи с увеличением клинической значимости *C. difficile* в медицинских учреждениях необходимо использовать оптимальные методы лабораторной диагностики. В последнее время широкое распространение получило определение токсинов *C. difficile* в образцах кала с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). К преимуществам метода относятся: относительно невысо-

кая стоимость, простота использования, скорость получения результатов в течение 2–3 ч. Однако он обладает низкой чувствительностью (63–94 %), возможны ложноотрицательные результаты, специфичность составляет 75–100 %. Получение отрицательного результата недостаточно для исключения *C. difficile*-ассоциированной диареи или колита, так как необходимо принимать во внимание клиническую картину и анамнез пациента. В целом этот метод приемлем для определения токсинов А и В *C. difficile* в рутинной работе лабораторий [2, 3, 13, 18].

Для эффективного контроля за инфекцией в последние 10 лет используют метод ПЦР в реальном времени. Время, необходимое для проведения анализа, в целом сопоставимо с ИФА, имеет значительно большую чувствительность – 90 % и специфичность – 96%, а также позволяет определить тип *C. difficile*, что очень важно для эпидемиологического контроля над инфекцией. Недостаток метода, по сравнению с ИФА, заключается в его высокой стоимости и необходимости иметь специально обученный персонал [13, 18, 19].

Другим методом диагностики является колоноскопия, при которой можно выявить достаточно специфичные макроскопические изменения толстой кишки (в первую очередь прямой и сигмовидной): наличие псевдомембран, состоящих из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином, и имеющих вид желтовато-зеленоватых бляшек, мягких, но плотно связанных с подлежащими тканями, диаметром от нескольких мм до нескольких см, на слегка приподнятом основании. На месте отторгающихся мембран могут обнаруживаться язвы. Слизистая оболочка между мембранами выглядит неизменной. Образование подобных псевдомембран служит достаточно специфичным признаком псевдомембранозного колита и может быть дифференциально-диагностическим отличием от неспецифического язвенного колита, болезни Крона или ишемического колита. При более легких формах заболевания изменения слизистой могут ограничиваться лишь развитием катаральных изменений в виде полнокровия и отека слизистой оболочки, ее зернистости [4].

Лечение

Согласно рекомендациям Европейского Общества по Клинической Микробиологии и Инфекционным Болезням (ESCMID) [13], в случае легкого

течения КДИ необходимо прекратить прием антибиотиков, но при первых признаках ухудшения состояния снова начать лечение.

При впервые появившихся симптомах КДИ легкой и средней степени тяжести назначают метронидазол внутрь по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней; при тяжелой степени – ванкомицин внутрь по 250–500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. Когда прием препаратов внутрь невозможен, при легкой и средней тяжести назначают метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в в течение 10 дней; при тяжелой степени – метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в 10 дней, и добавляют ванкомицин по 500 мг на 100 мл физиологического раствора в виде клизмы каждые 4–12 ч или через назогастральный зонд ванкомицин по 500 мг 4 раза в день.

Для лечения повторного случая КДИ назначают ванкомицин внутрь по 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней; при невозможности приема препаратов внутрь – метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в 10–14 дней, и добавляют ванкомицин по 500 мг на 100 мл физиологического раствора в виде клизмы каждые 4–12 ч или через назогастральный зонд – ванкомицин по 500 мг 4 раза в день [8].

В мае 2011 г. для лечения КДИ был одобрен новый макроциклический антибиотик фидаксомицин с узким спектром антибактериального действия. Он обладает бактерицидной активностью в отношении *C. difficile* путем ингибирования синтеза РНК, при этом не оказывает значительного влияния на облигатную кишечную микрофлору. После перорального приема фидаксомицин превращается путем гидролиза в его активный метаболит, ОР-1118. Имеет низкую абсорбцию в кишечнике и поэтому сохраняет высокую концентрацию в кале и низкую в плазме. Клинически значимых взаимодействий с другими препаратами выявлено не было. Рекомендован для начального лечения легкой и средней степени тяжести КДИ – по 200 мг 2 раза в день внутрь в течение 10 дней [18, 21, 24].

Альтернативные препараты и терапия

Моноклональные антитела против токсина А и В *C. difficile* направлены на нейтрализацию токсинов и усиление иммунного ответа. Способ введения: в/в 10 мг/кг массы тела. Они создавались для пациентов с тяжелой или рецидивирующей инфекцией в сочетании с основной терапией ванкомицином или метронидазолом. Антитела нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Вакцинация

инактивированными токсинами А и В *C. difficile* создает пассивный иммунитет, и за счет увеличения титра циркулирующих антител уменьшается вероятность рецидива КДИ [21, 24].

Ионообменные смолы (холестирамин и холестипол) способны обменивать ионы хлора на токсин *C. difficile*, чтобы сформировать невсасывающийся в кишечнике комплекс токсинов. Холестирамин был впервые использован при ПМК в конце 1970-х гг., еще до того как был определен в качестве возбудителя *C. difficile*. Ионообменные смолы уменьшают концентрацию ванкомицина в кале до 80 %, и на 20 % уменьшается доступность метронидазола. Рекомендуемый режим лечения: холестипол в дозе 5 г каждые 12 ч или холестирамин в дозе 4 г 3–4 раза в день от одной до двух недель в сочетании с метронидазолом или ванкомицином, но не менее чем через 2–3 ч после перорального приема препарата [21, 22, 24].

Толевамер является токсинсвязывающим полимером, связывает токсины *C. difficile* в ЖКТ и вводится в дозе 3–6 г в сут. Он не оказывает влияния на содержание ванкомицина и метронидазола в кале. Его используют в качестве дополнительной терапии к стандартному лечению [21, 24].

Рифаксимин в 3 проведенных исследованиях на 20 пациентах показал эффективность в дозе от 400 до 1200 мг/сут в течение 2–4 нед с частотой 88, 83 и 67 %. Этот антибиотик активен в отношении *C. difficile* *in vitro*, не абсорбируется из ЖКТ, не инактивируется желудочным соком и оказывает свое действие только в кишечнике. Рекомендован для пациентов с рефрактерной и рецидивирующей КДИ. В качестве предостережения указано, что препарат требует дальнейшего изучения [20].

Нитазоксанид является старым препаратом, который использовался при лечении паразитарных инфекций в ЖКТ, особенно у лиц с иммунодефицитом. Он блокирует анаэробный гликолиз и ингибирует *C. difficile* *in vitro* в низких концентрациях. Рекомендован для начального лечения высокой степени тяжести КДИ, в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней. В исследованиях была установлена сопоставимая эффективность с метронидазолом. В качестве предостережения указано, что препарат требует дальнейшего изучения [21, 24].

Также существует несколько вариантов биотерапии, которые направлены на профилактику инфекции и восстановление микробного пейзажа

[5]. К числу предлагаемых вариантов относятся: фекальная бактериотерапия, использование бактериофага и пробиотиков.

В странах Северной Европы и США имеется ограниченный опыт использования фекальной бактериотерапии при рецидивирующей *C. difficile*-инфекции. Данный вид лечения относится к процессу прививания кишечной флоры от здорового донора реципиенту. Эту бактериальную суспензию называют также синтетическим калом. Потенциальными донорами могут быть супруг или близкий партнер, член семьи или любой другой здоровый человек. Сама процедура может быть выполнена в амбулаторных условиях. Существует 2 способа введения кала: один с помощью назоудоденального зонда, второй – через прямую кишку в виде клизмы. Успешность лечения, по опубликованным данным, составляет от 81 до 100 %. Фекальная бактериотерапия является низкотехнологичной (low tech) процедурой и может выполняться в большинстве медицинских учреждений [5, 7].

Другой метод, которому в последние годы вновь начали уделять внимание как потенциальному подходу к проблеме антибиотикоустойчивости бактериальных инфекций, – это лечение бактериофагом. Исследования показали, что использование бактериофага значительно сокращает жизнеспособность *C. difficile* и предотвращает образование токсина в условиях *in vitro*. К преимуществу метода можно отнести тот факт, что он не оказывает влияния на другие микроорганизмы, не вызывает побочных реакций и его можно использовать с другими методами для лечения [6].

В проведенных во многих странах исследованиях пробиотических продуктов показано их перспективное применение для профилактики и лечения *C. difficile*-ассоциированной диареи. Частота возникновения КДИ во время лечения антибиотиками на фоне приема пробиотиков составила 6,2 %, в контрольной группе с плацебо – 8,1 %. Но частота возникновения КДИ после лечения в группе, принимавшей пробиотики, составила 5,3 %, по сравнению с 27,5 % контрольной группы. Считается, что только 2 пробиотических штамма имеют достаточное доказательство того, что они эффективны для профилактики КДИ: *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG; при этом сообщений о бактериемии, ассоциированной с их приемом, не зарегистрировано. Транслокация

S. difficile из кишки может наблюдаться у иммунокомпрометированных больных. Фармакокинетические исследования показали, что пробиотики проходят желудочный барьер и обнаруживаются в фекалиях. Хотя большая часть их разрушается в желудке, эффективное содержание их в кале составляет более 10^8 микроорганизмов в грамме [26].

На сегодняшний день существует несколько нерешенных вопросов. Важным моментом является эффективная суточная доза. Пробиотики, используемые для профилактики в дозе более 10^{10} в день, обладали большей эффективностью, чем в меньшей дозе. Другая проблема заключается в том, что доза, которая эффективна для одного пробиотика, не может быть эффективна для другого. Также не существует строгих правил контроля качества пищевых продуктов и добавок, содержащих пробиотики. В Америке из 14 пробиотических продуктов только в одном содержались бактерии, указанные на этикетке. В крупном исследовании были проанализированы 58 пробиотических продуктов из Европы, Великобритании, Азии и Канады и в 30 % продуктов пробиотики обнаружены не были, а в 60 % содержалось меньше (менее 10^6 /г) микроорганизмов, чем было указано на этикетке. В работе других авторов описана способность внеклеточных факторов бифидобактерий препятствовать адгезии *S. difficile* к энтероцитам. Эти вещества могут либо модифицировать, либо маскировать клостридиальные токсины, или приводить к изменению рецепторов на поверхности энтероцитов. Данное исследование показало способность бифидобактерий ингибировать ключевые звенья в патогенезе *S. difficile* инфекции. Предложенные варианты терапии были рассмотрены как перспективные методы решения проблемы [26].

Необходимо еще раз отметить тот факт, что *S. difficile*-ассоциированная диарея является серьезным заболеванием и требует тщательных и взвешенных подходов к назначению лечения. Создание единых рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике этой инфекции и тщательный контроль за антибиотикотерапией могли бы решить эту проблему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков Н.В. Диарея у пациентов, получающих цитостатическую терапию // Сопроводительная терапия в онкологии. 2005. № 3. С. 2–10.
2. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клинический микроб. и антимикроб. тер. 2002. № 3 (4). С. 200–232.
3. Шевола Д., Дмитриева Н.В. Осложнения антибактериальной терапии: дисбактериоз кишечника и псевдомембранозный колит // Послеоперационные инфекционные осложнения / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. М.: Практическая медицина, 2013. С. 363–378.
4. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // Русский медицинский журнал. 2007. № 6 (15). С. 1–6.
5. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 285–289.
6. Balassiano I.T., Santos-Filho J., Barros de Oliveira M.P. et al. An outbreak case of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among elderly inpatients of an intensive care unit of a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brazil // J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2010. Vol. 68. P. 449–455.
7. Bauer M.P., Kuijper E.J., Van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) // J. Clin. Microbiol. Infect. 2009. Vol. 15 (12). P. 1067–1079.
8. Bauer M.P., Van Dissel J.T. Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection // J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33 (1). P. 51–56.
9. Bishara J., Bloch Y., Garty M. et al. Antimicrobial resistance of *Clostridium difficile* isolates in a tertiary medical center, Israel // J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2006. Vol. 54. P. 141–144.
10. Burns D.A., Heap J.T., Minton N.P. The diverse sporulation characteristics of *Clostridium difficile* clinical isolates are not associated with type // J. Anaerobe. 2010. Vol. 16. P. 618–622.
11. Carman R.J., Genheimer C.W., Rafii F. et al. Diversity of moxifloxacin resistance during a nosocomial outbreak of a predominantly ribotype ARU 027 *Clostridium difficile* diarrhea // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 244–248.
12. Chung Chih-Huan, Wu Chi-Jung, Lee Hsin-Chun et al. *Clostridium difficile* infection at a medical center in Southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2010. Vol. 43 (2). P. 119–125.
13. Cohen S.H., Peroling 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. 2010. Vol. 31 (5). P. 431–455.
14. Dawson L.F., Valiente E., Wren B.W. *Clostridium difficile* – a continually evolving and problematic pathogen // Infect. Genet. Evolut. 2009. Vol. 9. P. 1410–1417.
15. Deneve C., Janoir C., Poilane I. et al. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis // J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33 (1). P. 24–28.
16. Elliott B., Reed R., Chang B.J., Riley T.V. Bacteremia with a large clostridial toxin-negative, binary toxin-positive strain of *Clostridium difficile* // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 249–251.
17. Garey K.W., Dao-Tran T.K., Jiang Z.D. et al. A clinical risk index for *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients receiving broad-spectrum antibiotics // J. Hosp. Infect. 2008. Vol. 70. P. 142–147.
18. Germansky K.A., Kelly C.P. *Clostridium difficile* infection // Hosp. Med. Clin. 2012. Vol. 1. Issue 1. P. e69–e86.
19. Goldenberg S.D., Dieringer T., French G.L. Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in diarrheal stool by rapid real-time polymerase chain reaction // J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2010. Vol. 67. P. 304–307.
20. Goldstein E.J.C., Citron D.M., Tyrrell K.L., Warren Y.A. Bactericidal activity of televancin, vancomycin and metronidazole against *Clostridium difficile* // J. Anaerobe. 2010. Vol. 16. P. 220–222.
21. Kee V.R. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management // American J. Geriatric. Pharmacotherapy. 2012. Vol. 10 (1). P. 14–24.
22. McFarland L.V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 274–280.
23. Meader E., Mayer M.M., Gasson M.J. et al. Bacteriophage treatment significantly reduces viable *Clostridium difficile* and prevents toxin production in an in vitro model system // J. Anaerobe. 2010. Vol. 16. P. 549–554.

24. *Musgrave C.R., Bookstaver P.B., Sutton S.S., Miller A.D.* Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection // *Int. J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 15. P. 438–448.

25. *Raveh D., Rabinowitz B., Breuer G.S. et al.* Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhea // *J. Antimicrob. Agents.* 2006. Vol. 28. P. 231–237.

26. *Trejo F.M., Minnaard J., Perez P.F., De Antoni G.L.* Inhibition of *Clostridium difficile* growth and adhesion to *Bifidobacterium supernatants* // *J. Anaerobe.* 2006. Vol. 12. P. 186–193.

27. *Verdoorn B.P., Orenstein R., Rosenblatt J.E. et al.* High prevalence of *tcdC* deletion-carrying *Clostridium difficile* and lack of association with disease a severity // *J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010. Vol. 66. P. 24–28.

28. *Zheng L., Citron D.M., Genheimer C.W. et al.* Molecular characterization and antimicrobial susceptibilities of extraintestinal *Clostridium difficile* isolates // *J. Clin. Microbiol.* 2007. Vol. 13. P. 114–120.

Поступила 24.10.13