

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

НЕМЦОВ Л.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Токсин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* являются причиной до 20% всех антибиотик-ассоциированных диарей (АОД) и 40-45% случаев внутрибольничных АОД в странах Европы и Северной Америки, с высоким риском развития псевдомембранозного колита (ПМК) и угрожающих жизни осложнений, особенно в случае запоздалой диагностики и неадекватной терапии. АОД, вызываемые *Clostridium difficile*, являются мультидисциплинарной проблемой, касающейся многих разделов медицины, включая не только эпидемиологию, клиническую микробиологию и инфекционные болезни, но и гастроэнтерологию, абдоминальную хирургию, онкологию, интенсивную терапию и некоторые другие. В данной статье представлен обзор исследований по диагностике, лечению и профилактике ПМК.

В последнее время ПМК стала распространенной и агрессивной больничной инфекцией, ассоциированной с антибиотикотерапией, которая может развиваться у пациентов с различной терапевтической и хирургической патологией. Появление диареи, гипертермии, гиперлейкоцитоза и признаков эндогенной интоксикации после назначения антибиотикотерапии следует считать основанием для целенаправленной диагностики *Clostridium difficile* -ассоциированного колита (ПМК) с использованием лабораторных тестов. Своевременная диагностика и адекватное лечение способны предупредить возникновение тяжелых форм ПМК, которые сопровождаются осложнениями и иногда требуют хирургического лечения. Для предупреждения ПМК необходима рационализация схем и режимов антибактериальной терапии. Важным компонентом клинической антибиотикотерапии должна быть адекватная информированность врачей разного профиля относительно ПМК для его профилактики и раннего выявления. Лечение тяжелых и рецидивирующих форм ПМК остается очень сложной задачей из-за ограниченного количества эффективных препаратов.

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

Abstract.

Toxin - producing strains of *Clostridium difficile* are responsible for up to 20% of all of antibiotic-associated diarrheas (AAD) and 40-45% of cases of nosocomial AAD in the countries of Europe and North America with a high risk of the development of pseudomembranous colitis (PMC) and life-threatening complications, especially in case of delayed diagnosing and inadequate therapy. AAD caused by *Clostridium difficile* is a multi-discipline problem concerning many branches of medicine, including not only epidemiology, clinical microbiology and infectious diseases, but also gastroenterology, abdominal surgery, oncology, intensive care, and some others. This article provides a survey of researches on the diagnosis, treatment and prevention of PMC. Recently PMC has become a common and aggressive hospital infection associated with antibiotic therapy, which may occur in patients with various medical and surgical pathology. The appearance of diarrhea, hyperthermia, hyperleukocytosis and the signs of endogenous intoxication after administered antibiotic therapy should be considered as a ground for targeted diagnosing of *Clostridium difficile*-associated colitis (PMC) with the use of laboratory tests. Duly diagnosis and appropriate treatment can prevent the development of severe forms of PMC, which are accompanied by complications and sometimes require surgical treatment. To prevent PMC rationalization of schemes and modes of antibiotic therapy is necessary. Adequate awareness of different medical specialists as regards PMC should be an important component of clinical antibiotic therapy for prevention and early detection of it. Treatment of severe and recurrent PMC forms remains a very challenging task because of a limited number of effective medications.

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

Неоправданное и бессистемное использование современных антибиотиков способно существенно изменить микрофлору желудочно-кишечного тракта, не только вызывая нарушение функции, но и патоморфологические изменения кишечника. Такие нозологические формы получили название антибиотик-ассоциированной диареи (АОД) [1, 2, 3].

Clostridium difficile является ведущим клинически значимым патогеном, на долю которого приходится до 20% всех АОД и 40-45% всех случаев внутрибольничной АОД в странах Европы и Северной Америки [4, 6-9]. Наиболее серьезную проблему АОД представляют в больницах с числом коек более 200, в которых уровень заболеваемости инфекцией *Clostridium difficile* (CDI) составляет от 30,8 до 40,3 случаев на 100 000 больных [9, 10, 11]. Исследования в США и Канаде показали ежегодное увеличение на 20% количества связанных с CDI госпитализаций у пациентов, выписанных из учреждений экстренной медицинской помощи. В последующие годы рост стал более умеренным, но начали появляться сообщения о случаях CDI в амбулаторной практике, с чем раньше не сталкивались [6, 8, 10].

Определение псевдомембранозного колита и история вопроса

Псевдомембранозный колит (ПМК) – острое воспалительное заболевание кишечника, которое является вариантом тяжелого течения антибиотик-ассоциированной диареи (АОД), вызываемым спорообразующим анаэробным микробом *Clostridium difficile* (CD) [1, 2, 5]. Код по МКБ-10 - A04.7 - Энтероколит, вызванный CD.

ПМК впервые был описан американским хирургом J. Finney в 1893 году у пациентки, прооперированной по поводу опухоли пилорической части желудка, у которой развилась тяжёлая диарея, повлекшая смерть на 15-й день. На аутопсии в кишечнике были обнаружены дифтеритические мембраны, что, собственно, и послужило основанием для введения данного термина. Лишь во второй половине 70-х годов XX столетия было установлено этиологическое значение специфического возбудителя CD в патогенезе АОД [1, 4, 5].

Этиология

Псевдомембранозный колит возникает в результате колонизации кишечника микроорганизмом CD. CD – грамположительный, спорообразующий, анаэробный микроорганизм, который входит в состав нормальной микрофлоры кишечника (0,01-0,001% всей микрофлоры) [9, 12]. CD широко распространены в природе, поскольку являются постоянными обитателями кишечника многих видов животных (домашних и диких).

Температурный оптимум роста вегетативных форм - 30-37°C. Споры устойчивы к нагреванию и способны к длительному (в течение нескольких лет) переживанию в аэробных условиях. Важнейшими факторами патогенности CD являются энтеротоксин А, вызывающий повреждение колоноцитов и вызывающий диарею, и токсин В (цитотоксин), предположительно ответственный за цитопатогенное действие и развитие энцефалопатии у пациентов с ПМК [11, 12].

Эпидемиология

CD могут обнаруживаться в испражнениях приблизительно 3-6% здоровых людей различных возрастных групп, включая новорожденных, и более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию [1, 10]. Хотя риск инфицирования при прямом контакте с бактериовыделителем или пациентом, как правило, невелик, длительный контакт может привести к развитию форм инфекций, обусловленных CD, с выраженными клиническими проявлениями [13, 14]. Наблюдения показывают [14-17], что наибольший риск инфицирования CD имеют пациенты хирургических и реанимационных отделений и палат интенсивной терапии. ПМК развивается среди госпитализированных пациентов с частотой до 1 случая на 100-200 пациентов (в зависимости от профиля стационара), а среди амбулаторных пациентов при получении оральных антибиотиков - с частотой 1-3 случая на 100 000 больных [18-20].

Трансмиссия вегетативных форм CD от инфицированных (дети, медицинский персонал, лица, осуществляющие уход за больными, и сами пациенты) к здоровым лицам осуществляется через такие факторы передачи, как руки и предметы ухода. Кроме этого, установлена

возможность широкого контаминирования CD различных внутригоспитальных объектов (постельные принадлежности, мебель, душевые, туалеты и др.) [19]. Бытовая передача CD с участием различных факторов создает серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию и длительно находящиеся в стационаре [19, 20].

Эпидемиологическая оценка случаев инфекции CD основывается на длительности временного интервала от момента госпитализации до появления клинических проявлений [20] (табл. 1). ПМК может развиваться как в период антибактериальной терапии, так и через 1-10 дней после прекращения лечения. Возможно отсроченное развитие колита через 6-8 недель максимально до 12 недель после антибиотикотерапии [10, 20, 21].

споры CD резистентны к действию стандартных дезсредств [21, 27].

Патогенез

Патогенез ПМК включает следующие этапы - нарушение нормальной микрофлоры толстой кишки; колонизация толстой кишки продуцирующими токсин штаммами CD; выработка токсинов (А и В); воспаление и повреждение слизистой оболочки толстой кишки (до некроза эпителия и образования мембран в тяжелых случаях) [1, 11, 13, 17].

Важнейшим и наиболее мощным кофактором, способствующим развитию CDI является использование антибиотиков. Недавнее (обычно не позднее 2 месяцев) применение антибиотиков служит предшествующим фактором развития ПМК в 60-85% случаях. Длительное

Таблица 1 – Эпидемиологическая оценка случаев инфекции Clostridium difficile

Временной интервал	Эпидемиологическая оценка
48 часов от момента госпитализации	Внегоспитальная инфекция
Более 48 часов от госпитализации и до 4 недель после выписки из стационара	Госпитальная инфекция
От 4 до 12 недель после выписки из стационара	Неопределенная инфекция
Если пациент не был выписан из медицинского учреждения в предыдущие 12 недель	Внегоспитальная инфекция

Исследования вспышек больничной инфекции в Квебеке и США показали, что их возбудителем преимущественно был прежде мало-распространенный штамм CD BI/NAP1/027. Этот штамм имеет несколько уникальных особенностей, в т. ч. способность вырабатывать большое количество токсинов А и В, наличие двойного (бинарного) токсина и устойчивость к фторхинолонам [21-24]. Изучение вспышки в Квебеке выявило угрожающую заболеваемость (22,5 случая на 1000 госпитализаций) и высокую летальность (6,9%). До этой вспышки заболеваемость составляла 6 случаев на 1000 госпитализаций, а летальность - 1,5% [10, 19, 20, 22-30].

Сложность современной ситуации по контролю за внутрибольничным инфицированием пациентов CD состоит в том, что, во-первых, контроль за обсемененностью спорами CD в стационарах не проводится и, во-вторых,

применение антибиотиков или же одновременное применение 2-х и более антибактериальных препаратов ещё более повышает риск развития ПМК [12, 20].

Несмотря на то, что CDI может быть спровоцирована практически любыми антибиотиками и/или антимикробными препаратами, включая сульфаниламиды и метронидазол, тем не менее, наиболее часто развитие CDI (до 6% от общего числа лечившихся) отмечается на фоне приема цефалоспоринов II и III поколения, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина с клавулановой кислотой, фторхинолонов [3, 4, 10, 11, 19-21].

Предрасполагающие факторы ПМК, при которых имеет место нарушение микроэкологии кишечника, сопровождающееся колонизацией CD: возраст старше 60 лет; длительное нахождение в стационаре (особенно в одной палате с инфекционным пациентом, в хирур-

гическом и реанимационном отделении); длительное использование назогастральных зондов и клизм; операции на органах брюшной полости; антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы и H2-блокаторами; антинеопластическая химиотерапия и иммуносупрессивная терапия; злокачественные новообразования; ишемия кишечника; почечная недостаточность; хронические воспалительные заболевания кишечника; хронические обструктивные заболевания легких; иммунодефицитные состояния (табл. 2) [19, 20, 31-33].

жести заболевания следующим образом: неизменная при визуальном осмотре слизистая; незначительная эритема и отек слизистой; выраженная эритема, зернистость, отечность, появление геморрагий; образование псевдомембран на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений [1, 31]. Псевдомембраны - морфологический признак псевдомембранозного колита (ПМК) - фибриновые пленки, образовавшиеся на участках некроза клеток эпителия слизистой кишки, макроскопически выглядящие как бледные

Таблица 2 – Факторы риска, ассоциированные с инфекции Clostridium difficile

Изменения	Факторы риска
Нарушение кишечной флоры/или иммунной системы слизистой оболочки	Лечение антибиотиками Фторхинолон-резистентный штамм BI/NAP1/027 Ингибиторы протонной помпы и блокаторы H2-рецепторов Химиотерапия, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов Глюкокортикостероиды Лучевая терапия Кишечный стаз (медикаментозный) Абдоминальная хирургия Назогастральный зонд и клизмы
Контаминация окружающей среды	Продолжительность пребывания в больнице Инфицирование продуктов питания, домашних животных
Факторы хозяина	Возраст >65 лет Несколько сопутствующих заболеваний Peripartum (месяц до родов и первые несколько месяцев после родов) Воспалительные заболевания кишечника ВИЧ Хроническая болезнь почек, требующая проведения гемодиализа Злокачественные новообразования ХОБЛ

Патоморфология

Патоморфологические изменения являются преимущественно в толстой кишке. Протяженность поражения толстой кишки вариабельна: чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке, но нередко случаи тотального поражения толстой кишки (ректосигмоидит -54%, левосторонний колит – 28%, тотальный колит – 18%). У 35% пациентов с ПМК воспалительные изменения ограничены толстой кишкой, в остальных случаях вовлекается и тонкий кишечник [1, 2, 9, 14].

Морфологическая картина слизистой толстой кишки при *S. difficile*-ассоциированном колите может выглядеть, в зависимости, от тя-

серовато-желтые бляшки размером 0,5-2,0 см диаметре на слегка приподнятом основании. В тяжелых случаях видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией [1].

При исследовании микропрепарата при ПМК выявляется некроз эпителия; фибриновый выпот с нейтрофилами, типичные изъязвления слизистой напоминающие извержения вулкана; формирование псевдомембран [1, 4, 13].

Клиника ПМК

Клиническая картина ПМК вариабельна, особенно в острый период заболевания, может развиваться как в период антибактериальной

терапии, так и через 1-10 дней после прекращения лечения. Возможно отсроченное развитие колита (через 6-8 недель после антибиотикотерапии) [2-5, 31].

В клинической картине ПМК доминирует диарейный синдром, который в отдельных случаях может выступать даже как единственный симптом. В отдельных случаях манифестация заболевания может начинаться с лихорадки. Частота дефекаций в сутки достигает 5 и более раз, доходя в отдельных случаях до 20–30. Стул, как правило, водянистый, небольшого объема, но учитывая кратность дефекаций, могут развиваться водно-электролитные расстройства разной степени выраженности. Диарея носит упорный характер и может сохраняться до 8-10 недель, в отдельных случаях расстройство стула может носить перемежающийся характер, когда диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся таковым в течение 1 - 2 дней. Часто стул содержит примесь слизи, тогда как примесь крови не характерна [1, 2, 4, 9].

Легкие формы ПМК чаще всего не диагностируются, можно предположить развитие ПМК у пациентов с диареей, возникшей на фоне лечения антибиотиками. При заболевании легкой степени развивается водянистая диарея, не сопровождающаяся системными симптомами и явлениями колита при эндоскопическом обследовании. Отмена антибиотика приводит к прекращению поносов через 3-4 дня [2-5].

При среднетяжелых формах ПМК отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи. Стул частый, водянистый, со слизью и кровью. Повышается температура, появляются признаки интоксикации: слабость, разбитость, тошнота, рвота, тахикардия до 100 ударов в минуту умеренное снижение артериального давления. Боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы. При объективном исследовании живот умеренно вздут, отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. Характерен умеренный лейкоцитоз (до $15,0 \times 10^9$ /л) с нейтрофильным сдвигом. При эндоскопии можно часто наблюдать характерную для ПМК картину [4, 9]. При тяжелом течении ПМК на первое место выходят системные проявления: спутанное сознание, лихорадка; тахикардия больше 100 ударов в минуту, падение систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст.; вентиляционные нарушения; лей-

коцитоз достигает $15,0 \times 10^9$ /л и выше (до лейкоцитарной реакции), азотемия. У пациентов с таким вариантом заболевания диарея может отсутствовать при токсической дилатации толстой кишки [1, 2, 4, 9, 19, 20].

Осложнения псевдомембранозного колита: токсический мегаколон, перитонит, перфорация толстой кишки, тяжёлый синдром мальабсорбции (истощение, отёки, асцит); дегидратация, артериальная гипотензия, гипокалиемия, почечная недостаточность [9, 15, 20].

Фульминантное течение ПМК представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу необычности выявляемой клинической симптоматики [13, 15]. Для фульминантного течения ПМК характерно быстрое прогрессирование процесса. Диарейный синдром при фульминантном течении может отсутствовать. Почти у половины больных регистрируются запор и признаки кишечной непроходимости. У таких пациентов выявляются признаки «острого живота», лихорадка бывает выше 40°C . У ряда больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, псевдомембранозный колит развивается на фоне лейкопении. При УЗИ и компьютерной томографии брюшной полости выявляется асцит и значительное утолщение стенки толстой кишки [9, 13, 15]. Особенностью ведения таких пациентов является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и требуется радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия). Летальность при фульминантном течении псевдомембранозного колита достигает 58% [15, 20].

Рецидивирующее течение ПМК наблюдается в 20% случаев у пациентов с первично установленным диагнозом после проведения стандартной антибиотикотерапии. У пациентов, которые перенесли хотя бы один рецидив, риск рецидивирующего течения ПМК возрастает до 45-68%. Механизм формирования рецидивирующего течения ПМК до сих пор остается до конца не выясненным. Полагают [4, 6, 9], что основной причиной является неполная санация кишечника от спор CD, хотя не исключается реинфицирование. Факторы риска рецидивирующего течения ПМК: наличие в анамнезе предшествующих эпизодов диареи, обусловленных CD; длительные курсы антибиотикотерапии в анамнезе; женский пол, начало заболевания весной [9, 19].

Диагностика ПМК

Анамнез - диагноз ПМК следует заподозрить у любого пациента с диареей, который получал антибиотики в течение предшествующих 3 месяцев, был недавно госпитализирован и / или возникла диарея через 48 часов или более с момента госпитализации [5, 19, 31].

Общий анализ крови при ПМК – лейкоцитоз, достигающий $15,0 \times 10^9/\text{л}$, а в ряде случаев выявляются даже лейкомоидные реакции, при которых количество лейкоцитов может достигать $40,0-50,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Биохимический анализ крови: при тяжелом течении болезни

наблюдается гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гипокалиемия, гиперкреатининемия. Уровень лактата сыворотки крови, как правило, повышен (≥ 5 ммоль/л) [4, 5, 15, 19].

Общий анализ кала: слизь, детрит, лейкоциты, эритроциты, иногда кристаллы Шарко-Лейдена. Рутинное бактериологическое исследование кала выявляет, как правило, рост *Staphylococcus*, *Proteus* или *Pseudomonas* [4, 5].

Бактериологическое исследование кала (копрокультура) имеет важное значение для эпидемиологических исследований (уровень рекомендаций АП). В клинической практике выделение возбудителя имеет второстепенное значение, так как малодоступно, дорогостоя-

Таблица 3 – *Clostridium difficile*- диагностические тесты: преимущества и ограничения

Тест	Преимущества	Ограничения	Особенности применения	Диагностическая значимость	Уровень рекомендаций
Посев кала	наиболее чувствительный тест	медленный рост, дорогой метод	для эпидемиологических исследований	Se - 90-100%, Sp - 84-100%	ВШ
Цитотоксигенная культура*	«золотой стандарт» для эпид. исследования	48-96 ч, анаэробная копрокультура, дорогая	возможна смесь токсинпозитивных и негативных штаммов	Se - 90-100%, Sp - 84-100%	АП
ГДГ (GDH) ИФА	метод выбора для скрининга, недорогой	нужен подтверждающий тест	нетоксигенные штаммы также позитивны	Se - 85-100%, Sp - 87-98%	ВП
Токсин А/В ИФА	недорогой, быстрый, высоко-специфичен	широкий диапазон чувствительности и специфичности	токсин А негативные штаммы существуют	Se - 79-80%, Sp - 98%	ВП
Тест латекс-агглютинации на токсин А	недорогой, быстрый, высоко-специфичен	чувствительность этого теста недостаточна		Se – 48-59%, Sp – 95-98%	
Токсин В ПЦР	несколько часов, альтернатива «золотого стандарта»	дорогой, не валидизирован, может быть чрезмерно чувствительным	иногда ПЦР-положительные, но не цитотоксические штаммы	Se - 86%, Sp - 97%	В - П

Примечания: ГДГ (GDH) – глутаматдегидрогеназа, Se (Sensitivity) - чувствительность, Sp (specificity) – специфичность, * - анаэробная культура, предшествующая тканевой культуре на изоляте.

Сила рекомендаций: А - достаточно доказательств, чтобы поддержать рекомендацию или против использования; В - умеренные доказательства, С - слабые доказательства;

Качество доказательств: I – данные не менее 1 корректно рандомизированного контролируемого исследования; II - данные, по крайней мере, 1 хорошо продуманного клинического исследования без рандомизации, когортного или «случай-контроль», аналитических исследований (предпочтительно из более чем 1 центра), на основе исследований нескольких временных рядов; III - доказательства на основе мнения признанных авторитетов, основанные на клиническом опыте, описательных исследований или докладов экспертных комитетов.

яще и не отвечает клиническим потребностям в связи с медленным ростом бактерий. В то же время, это наиболее чувствительный тест (чувствительность - 90-100%, специфичность - 84-100%), но рост медленный и может привести к задержке в диагнозе, если используется отдельно. В исполнении экспертной лаборатории тест обеспечивает стандарт, по которому другие клинические испытания результаты сравниваются (уровень рекомендаций ВП) (табл. 3) [19, 20, 37].

Иммуноферментный анализ (ИФА) на глутаматдегидрогеназу - очень чувствительный тест (чувствительность - 85-100%, специфичность - 87-98%). Тест обнаруживает присутствие глутаматдегидрогеназы, продуцируемой CD (уровень рекомендаций ВП) [19, 21, 37].

Токсин-тестирование является наиболее важным клинически, но затрудняется недостаточной чувствительностью. Одной из потенциальных стратегий для преодоления этой проблемы является 2-х ступенчатый метод, который использует ИФА для обнаружения глутаматдегидрогеназы (GDH) как первоначального теста, а затем используют анализ на клеточную цитотоксичность или токсигенную культуру, как подтверждающий тест только для образцов GDH-положительного стула. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), как представляется, быстрый, чувствительный, и конкретный тест, который может обеспечить решение проблемы диагностики CDI [37].

Обзорная рентгенография органов брюшной полости при ПМК - характерно вздутие толстой кишки. В некоторых случаях при обзорном исследовании выявляется токсическое расширение толстой кишки, сочетающееся с симптомом «отпечатка большого пальца» за счет изъязвлений, что является противопоказанием к проведению контрастного исследования. Ирригография выявляет отёк стенки кишки, расширение складок, нарушение гаустрации, зубчатость контуров толстой кишки, связанная с изъязвлением слизистой оболочки или наличием псевдомембран, между выпуклыми поверхностями которых затекает бариевая взвесь [1, 9, 13].

При ректороманоскопии и колоноскопии отмечают диффузную гиперемию и отечность слизистой кишечника с утолщением стенки кишки, серо-желтые бляшки (мембраны) диаметром 0,2-1,5 см, которые плотно спаяны со

слизистой, при попытке их снять появляется кровь; бляшки могут сливаться, образуя псевдомембранные поля. Выделяют 3 эндоскопические стадии развития ПМК: катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки, эрозивно-геморрагическое поражение, псевдомембранозное поражение (образование псевдомембран на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений) [13, 31]. Ректороманоскопия и колоноскопия у пациентов с фульминантным колитом могут быть противопоказаны из-за риска перфорации. Ограниченная проктоскопия с минимальной инсуффляцией воздуха может быть полезным диагностическим инструментом в случае диагностической дилеммы [4, 15, 19, 20].

Компьютерная томография и эхография обнаруживают утолщение или диффузный отек стенки толстой кишки с явлениями периколита и, в тяжелых случаях, выпот в брюшной полости. Чувствительность метода эхографии составила 95%, специфичность - 47%, точность - 84%. Ультразвуковой метод может служить одним из первых и общедоступных методов выявления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию [4, 35].

Обоснование диагноза ПМК

В клинических условиях в основе диагноза ПМК лежит правильно собранный анамнез, подтверждающий связь диареи с антибиотикотерапией [19, 31, 36]. Эндоскопия толстой кишки выявляет патогномичные для ПМК псевдомембраны, обеспечивает проведение дифференциальной диагностики и выявление сопутствующих заболеваний. Однако эндоскопия толстой кишки характеризуется низкой чувствительностью, высокой стоимостью, и инвазивностью обследования [31]. Ультразвуковой метод может служить одним из первых и общедоступных методов выявления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию [35].

Диагноз CDI подтверждается, когда цитотоксин присутствует в стуле пациента. Тестирование стула на CD или его токсины должно выполняться только при диарее (неоформленный стул), если кишечную непроходимость из-за CD не подозревают (уровень рекомендаций

ВII). Тестирование стула от бессимптомных пациентов не является клинически полезным, в том числе в качестве теста на излечение. Это не рекомендуется, за исключением эпидемиологических исследований (уровень рекомендаций ВIII) [19, 31, 36].

Дифференциальная диагностика ПМК проводится с другими кишечными инфекциями – вирусный гастроэнтерит, сальмонеллез, шигеллез, холера; воспалительными заболеваниями кишечника - неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, ишемический колит; синдромом раздражённой толстой кишки, дивертикулитом толстой кишки; интраабдоминальным сепсисом, синдромом мальабсорбции [4, 5].

Принципы лечения ПМК

Диета П – частое дробное питание, обильное питье. Исключить - жирную, жареную и острую пищу, газированные напитки, апель-

синовый сок и других цитрусовых, алкоголь, кофе [4, 9].

Терапия ПМК включает следующие основные направления [1, 31]:

- 1) этиотропную терапию, направленную на уничтожение CD в кишечнике;
- 2) сорбцию и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов;
- 3) восстановление микробной экосистемы кишки;
- 4) устранение дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

Лечебная тактика, согласно рекомендациям SHEA/IDSA 2010 г. [19], заключается в отмене проводимой антибактериальной терапии (если возможно) и назначении метронидазола и/или ванкомицина внутрь (табл. 4). Лечение ПМК необходимо начинать с отмены антибиотика, на фоне терапии которым развилась клиническая картина заболевания, как можно скорее, так как это может влиять на риск рецидива CDI (уровень рекомендаций АII).

Таблица 4 – Принципы лечения инфекции псевдомембранозного колита

Описание	Лечение	Уровень рекомендаций
Первичный ПМК легкой и средней тяжести *	Метронидазол по 500 мг внутрь каждые 8 часов 10-14 дней	A-I
Тяжелый ПМК, без осложнений **	Ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 часов 10-14 дней	B-I
Тяжелый ПМК с осложнениями***	Ванкомицин 500 мг внутрь каждые 6 часов или через назогастральный зонд плюс 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- III
Первый рецидив ПМК	Так же, как и при первичной инфекции на основе тяжести заболевания	A-II
После второго рецидива в течение 30-90 дней или если состояние пациента значительно ухудшается после прекращения лечения	Ванкомицин, постепенно снижая дозу: 1-ая неделя - 125 мг внутрь через 6 час; 2-ая неделя - 125 мг через 12 час; 3-я неделя - 125 мг в сутки; 4-ая неделя - 125 мг через день; 5-6 –ая недели - 125 мг каждые 3 дня. Ванкомицин - пульс-дозировка: до 125-500 мг внутрь каждые 2-3-ий день в течение 3 недель	B- III

Примечания: * - лейкоцитоз не достигает $15,0 \times 10^9 /л$, сывороточный кретинин не достигает 1,5- кратного преморбидного уровня; ** - лейкоцитоз достигает $15,0 \times 10^9 /л$ и выше, сывороточный кретинин достигает 1,5- кратного преморбидного уровня и более; *** - осложнения включают токсический мегаколон, кишечную непроходимость, перфорацию кишечника, синдром системного воспалительного ответа, или сепсис.

Полностью отменяется парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолоны, цефалоспорины, ампициллин, аминогликозиды, клиндамицин, линкомицин и др.) [19, 21, 31, 36].

При подозрении на тяжелую или осложненную CDI начать немедленно эмпирическое лечение (уровень рекомендаций СIII). По возможности избегать использования противоперистальтических агентов (лоперамид), так как они могут скрывать симптомы и провоцировать токсический мегаколон (уровень рекомендаций СIII) [15, 19, 31].

Антибактериальная терапия

Метронидазол является препаратом выбора для первого эпизода легкой или умеренной степени тяжести CDI. Дозировка составляет 500 мг внутрь 4 раза в сутки. Курс лечения - 14 суток (уровень рекомендаций АI) [19, 31, 36].

Ванкомицин является препаратом выбора для первого эпизода тяжелой CDI (уровень рекомендаций ВI) [19, 31]. Ванкомицин более эффективен при тяжелых формах ПМК, так как при пероральном приеме удается создать концентрацию, губительную практически для всех штаммов CD. Антибиотик почти не всасывается из просвета кишечника, за счет чего удается создать высокую его концентрацию в кишечнике при невысоких дозах - 125-500 мг четыре раза в сутки перорально или в энтерально. Курс лечения 10-14 суток [4, 19].

Ванкомицин перорально (и ректально при непроходимости кишечника) в сочетании с внутривенным введением метронидазола является препаратом выбора для лечения тяжелой и осложненной CDI. Доза ванкомицина составляет 500 мг перорально 4 раза в день и 500 мг примерно в 100 мл физиологического раствора ректально каждые 6 часов в ретенционной клизме или через кишечный катетер, и метронидазол в дозе 500 мг внутривенно каждые 8 часов (уровень рекомендаций СIII) [19, 31, 36].

Рекомендации по лечению рецидивов ПМК

Лечение первого рецидива ПМК, как правило, в том же режиме, что и для первого эпизода (уровень рекомендаций АII), но пациенты

должны быть стратифицированы по степени тяжести заболевания (от легкой до умеренной, тяжелой или тяжелой осложненной), как рекомендуется для лечения первого эпизода ПМК (уровень рекомендаций СIII). Метронидазол не используется при рецидиве ПМК и для долгосрочной терапии, потому что существует возможность кумулятивной нейротоксичности [6, 17, 19]. Лечение второго или более поздних рецидивов ПМК ванкомицином с использованием «конического» (с постепенным снижением дозы и кратности приема) и / или импульсного режима является предпочтительной терапевтической стратегией (уровень рекомендаций ВII) (табл. 4) [19, 31, 36].

Другие антибактериальные средства

В 2011 г. фидаксомицин (макролид для приема внутрь, почти не всасывающийся из ЖКТ) стал вторым препаратом, одобренным FDA для лечения CDI (первым был ванкомицин). Фидаксомицин оказывает бактерицидное действие на бактерии рода *Clostridium*, почти не повреждая нормальную микрофлору [31, 37]. По данным рандомизированного контролируемого исследования, частота излечений при использовании фидаксомицина и ванкомицина около 85-87%, но частота рецидивов при лечении первым была ниже и в течение 28 дней снижается до 13% (в группе пациентов, получавших ванкомицин - 27%) [37].

Нитазоксанид — антипротозойный препарат, действующий также на CD. Рандомизированные контролируемые исследования подтвердили эффективность нитазоксанида, но не выявили его преимуществ по сравнению с ванкомицином и метронидазолом. Нитазоксанид рекомендуется в качестве резервного средства при неэффективности метронидазола [38, 39].

Применение бацитрацина (антибиотик, производимый штаммами бактерии *Bacillus subtilis*) в дозе 2500 ЕД 4 раза в день несколько менее эффективно по сравнению с ванкомицином и сопровождается большей частотой рецидивов заболевания [1, 4, 5, 8, 9].

Применение рифамицина в дозе 300 мг 2 раза в день может быть эффективно при рецидивах псевдомембранозного колита [4, 8]. Рифаксимин - плохо всасывающееся производное рифамицина, которое используют для лечения

диареи путешественников, эффективен как дополнение к стандартной противорецидивной терапии ПМК [40-42]. Однако вызывает опасения легкость образования устойчивых к рифаксимину штаммов [8, 31].

Патогенетическая терапия ПМК

Назначение энтеросорбентов (полифепан, холестерамин, гранулированный угольный сорбент, диосмектит) обеспечивает сорбцию и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов. Используют полифепан (по 1 столовой ложке в 100 мл кипяченой воды до 8 - 12 раз в сутки с постепенным снижением дозы препарата). Энтеросорбция продолжается в течение 7-10 дней и прекращается после нормализации стула [1, 4, 9]. Но исследования, в т. ч. и плацебо-контролируемые, эффективность энтеросорбентов не подтвердили [43-45]. Кроме того, холестирамин и другие ионообменные смолы могут связывать ванкомицин и снижать его эффективность [44, 45]. Текущие рекомендации SHEA/IDSA не включают ионообменные смолы в схемы лечения CDI, опирающиеся на данные контролируемых исследований [19].

Для восстановления микробной экологии кишки лечение препаратами, содержащими *Lactobacillus* или *Saccharomyces boulardii*, считается эффективным дополнением к антибиотикотерапии и применяется преимущественно при рецидивах ПМК [5, 16, 17]. *S. boulardii* тормозит при энтеритах токсина А и В путем освобождения протеазы 54-kDa, которая приклеивает эти токсины и их рецепторы к мембране щеточной каймы [17]. Однако использование пробиотиков не рекомендуется для предотвращения первичного CDI, поскольку есть только ограниченные данные в поддержку этого подхода, и есть потенциальный риск бактеремии (уровень рекомендаций СIII) [19, 20]. Более целесообразны пробиотики для профилактики рецидива CDI [31].

Описаны наблюдения [9], в которых при неэффективности антибактериальной терапии у больных с ПМК использовался нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения в дозе 200-300 мг на 1 кг массы тела. Основанием для назначения данного препарата явились контрольные исследования, показавшие, что препараты им-

муноглобулина содержат антитела IgG против токсинов А и В в концентрации 0,4-1,6 мг/мл.

Изучается возможность применения моноклональных антител к токсинам А и В для лечения CDI. У пациентов, получивших моноклональные антитела на фоне стандартной терапии (ванкомицин или метронидазол), частота рецидивов была ниже, чем у получивших плацебо и стандартную терапию (7 и 25% соответственно) [31, 46].

Трансплантация кишечной микробиоты (fecal microbiota transplantation, FMT) оказалось эффективным средством при рецидивирующей CDI. Кал здорового донора, предварительно прошедшего общепринятое обследование (ВИЧ, вирусные гепатиты и т. п.), вносят в кишечник больного с помощью назоинтестинального зонда, либо клизмы или во время колоноскопии [47, 48]. Трансплантация кишечной микробиоты эффективна независимо от способа введения (в целом, в 92% случаев) и редко сопровождается нежелательными явлениями. При третьем рецидиве или отсутствии ответа на терапию при тяжелой CDI, должна обсуждаться трансплантация фекальной микробиоты [31].

Хирургическое лечение ПМК

Абсолютным показанием к хирургическому лечению (колэктомия с илеостомой) является наличие признаков перитонита (табл. 5). Другим показанием к хирургическому вмешательству является крайне тяжелое течение заболевания. Контроль уровня сывороточного лактата и лейкоцитов периферической крови может быть полезным в принятии решения о хирургическом лечении, потому что рост уровня сывороточного лактата до 5 ммоль/л и количества белых клеток крови до 50000 клеток на мкл связан со значительным увеличением периоперационной смертности [19]. В случае развития тяжёлых осложнений (перфорация кишки или токсический мегаколон) необходима тотальная колэктомия или разгрузочная илеостома [1, 13]. В соответствии с текущими рекомендациями SHEA/IDSA если хирургическое лечение необходимо, то выполняют субтотальную колэктомию с сохранением прямой кишки (уровень рекомендаций ВII) [19].

Таблица 5 – Показания для хирургического лечения при CDI

Хирургическое лечение	Показания
Неотложная операция/колэктомия	Перфорация кишечника Молниеносный колит Шок Перитонит с угрозой перфорации
Операции 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

Меры инфекционного контроля и профилактика вспышки CDI

В 2010 г. SHEA/IDSA опубликовали рекомендации по профилактике CDI [19,20]. Меры инфекционного контроля и профилактика вспышки CDI включают контактные мероприятия (использование отдельных палат для пациентов с клиникой АОД, гигиена рук, использование перчаток и халатов), дезинфекцию и использование одноразовых предметов ухода и материалов, меры по ограничению применения антибиотиков (табл. 6). Антибиотики должны целенаправленно применяться с

учетом местной эпидемиологической ситуации и присутствующих штаммов CD, но ограниченное применение цефалоспоринов, фторхинолонов и линкозамидов (исключая хирургическую антибиотикопрофилактику) может быть особенно полезным. Необходимо ограничить частоту и длительность антимикробной терапии и число назначенных антибиотиков, чтобы уменьшить риск CDI.

Заключение

В последнее время ПМК стала распространенной и агрессивной больничной инфек-

Таблица 6 – Инфекционный контроль и профилактика инфекции Clostridium difficile

Меры инфекционного контроля	Уровень рекомендаций
<i>Контактные меры предосторожности</i>	
Гигиена рук	A- II
Использование перчаток	A- I
Халат	B- III
Использование отдельных палат или группирование пациентов	C- III
<i>Дезинфекция и использование одноразовых материалов</i>	
Дезинфекция палат и поверхностей	B-II
Дезинфекция оборудования между использованием для пациентов	C- III
Прекращение использования ректальных термометров	B-II
Использование гипохлорита (до 1000 мг / л активного хлора) или других спороцидных средств для дезинфекции	B-II
<i>Ограничения применения антибиотиков</i>	
Минимизировать частоту, длительность антимикробной терапии и число назначенных антибиотиков	AI
Антибиотики должны применяться с учетом эпидемиологической ситуации и присутствующих штаммов CD, ограничение применения цефалоспоринов, фторхинолонов и клиндамицина	CIII
<i>Использование пробиотиков</i>	
Имеющиеся в настоящее время пробиотики не рекомендуются для предотвращения первичного CDI, поскольку есть ограниченные данные в поддержку этого подхода, и есть потенциальный риск бактеремии	C-III

цией, ассоциированной с антибиотикотерапией, которая может развиваться у пациентов с различной терапевтической и хирургической патологией. Для предупреждения ПМК необходимо рационализация схем и режимов применения антибактериальных препаратов. Появление диареи, гипертермии, гиперлейкоцитоза и признаков эндогенной интоксикации после назначения антибиотикотерапии следует считать основанием для целенаправленной диагностики *C. difficile* -ассоциированного колита (ПМК) с использованием лабораторных тестов. Своевременная диагностика и адекватное лечение способны предупредить возникновение тяжелых форм, которые сопровождаются осложнениями и иногда требуют хирургического лечения.

Установление диагноза ПМК служит основанием для назначения последовательной терапии согласно рекомендованной схеме селективной деконтаминации кишечника. Важным компонентом клинической антибиотикотерапии должна быть адекватная осведомленность врачей разного профиля относительно ПМК для профилактики и раннего выявления указанного осложнения. Лечение рецидивирующего ПМК остается очень сложной задачей из-за ограниченного количества эффективных препаратов. Новые методы лечения (фидаксомицин, моноклональные антитела против токсинов возбудителя, трансплантация фекальной микробиоты) выглядят многообещающе.

Литература

- Ерьюхин, И. А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» - следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками / И. А. Ерьюхин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1997. – Т. 156, № 2. – С. 108-111.
- Богун, Л. В. Антибиотикоассоциированная диарея / Л. В. Богун // Клиническая антибиотикотерапия. – 2006. – № 3. – С. 40-43.
- Малов, В. А. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника / В. А. Малов // Врач. – 2000. – № 10. – С. 16-19.
- Петрук, М. Н. Псевдомембранозный колит / М. Н. Петрук, С. П. Нешитов // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2009. – № 4. – С. 55-60.
- Шульпекова, Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю. О. Шульпекова // Российский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 6. – С. 1-6.
- Vancomycin or Metronidazole for Treatment of *Clostridium difficile* Infection: Clinical and Economic Analyses / C. Perras [et al.]. – Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Technology report), 2011. – N 136. – 144 p.
- Gerding, D. N. Treatment of *Clostridium difficile* infection / D. N. Gerding, C. A. Muto, R. C. Owens // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46, N 1. – P. 32-42.
- Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adult / R. L. Nelson [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011 Sep. – N 9.
- Малов, В. А. Псевдомембранозный колит / В. А. Малов, С. Г. Пак, Д. В. Беликов // Лечащий врач. – 1999. – № 2-3. – С. 4-9.
- Alfa, M. J. Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches / M. J. Alfa, T. Dul, G. Beda // J. Clin. Microbiol. – 1998. – N 36. – P. 2076-2080.
- Early functional effects of *Clostridium difficile* toxin A on human colonocytes / J. E. Branka [et al.] // Gastroenterology. – 1997 Jun. – Vol. 112, N 6. – P. 1887-1894.
- Bartlett, J. G. The new *Clostridium difficile* - what does it mean / J. G. Bartlett, T. M. Perl // N. Engl. J. Med. – 2005 Dec. – Vol. 353, N 23. – P. 2503-2505.
- Демин, А. А. Колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, после операций по поводу рака толстой кишки / А. А. Демин, В. А. Руднов // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 29-33.
- Price, A. B. Pseudomembranous colitis / A. B. Price, D. R. Davies // J. Clin. Pathol. – 1977 Jan. – Vol. 30, N 1. – P. 1-12.
- Van Ness, M. M. Fulminant colitis complicating antibiotic associated pseudomembranous colitis: case report and review of the clinical manifestations and treatment / M. M. Van Ness, E. L. Jr. Cattau // Am. J. Gastroenterol. – 1987 Apr. – Vol. 82, N 4. – P. 374-377.
- Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa / I. Castagliuolo [et al.] // Infect. Immun. – 1999 Jan. – Vol. 67, N 1. – P. 302-307.
- Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea / S. Plummer [et al.] // Int. Microbiol. – 2004 Mar. – Vol. 7, N 1. – P. 59-62.
- Заплатников, А. Л. *Clostridium difficile*-инфекция у детей / А. Л. Заплатников, И. Н. Захарова, Н. А. Коровина // Русский медицин-

- ский журнал. – 2004. – Т. 12, № 5. – С. 373-376.
19. 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) / S. H. Cohen [et al.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2010 May. – Vol. 31, N 5. – P. 431-455.
 20. Bobo, L. D. Clostridium difficile in the ICU: the struggle continues / L. D. Bobo, E. R. Dubberke, M. Kollef // *Chest*. – 2011 Dec. – Vol. 140, N 6. – P. 1643-1653.
 21. Guide to the Elimination of Clostridium difficile in Healthcare Settings. – Washington, DC : Association for Infection Control Professionals, 2008. – 66 p.
 22. Attributable outcomes of endemic Clostridium difficile-associated disease in nonsurgical patients / E. R. Dubberke [et al.] // *Emerge. Infect. Dis.* – 2008 Jul. – Vol. 14, N 7. – P. 1031-1038.
 23. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality / V. G. Loo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005 Dec. – Vol. 353, N 23. – P. 2442-2449.
 24. Pepin, J. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec / J. Pepin, L. Valiquette, B. Cossette // *CMAJ*. – 2005 Oct. – Vol. 173, N 9. – P. 1037-1042.
 25. Zilberberg, M. D. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005 / M. D. Zilberberg, A. F. Shorr, M. H. Kollef // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008 Jun. – Vol. 14, N 6. – P. 929-931.
 26. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review / S. S. Ghantaji [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2010 Apr. – Vol. 74, N 4. – P. 309-318.
 27. Clostridium difficile in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure / S. J. Lawrence [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2007 Feb. – Vol. 28, N 2. – P. 123-130.
 28. The burden of Clostridium difficile in surgical patients in the United States / M. Zerey [et al.] // *Surg Infect.* – 2007 Dec. – Vol. 8, N 6. – P. 557-566.
 29. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile / L. Kyne [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002 Feb. – Vol. 34, N 3. – P. 346-353.
 30. The emerging infectious challenge of Clostridium difficile-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences / J. A. O'Brien [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2007 Nov. – Vol. 28, N 11. – P. 1219-1227.
 31. McCollum, D. L. Диагностика, лечение и профилактика инфекции, вызванной Clostridium difficile / D. L. McCollum, M. J. Rodriguez // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. – 2012. – Том 5, № 4. – С. 169-182.
 32. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease / L. C. McDonald [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2007 Feb. – Vol. 28, N 2. – P. 140-145.
 33. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study / S. Khanna [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012 Jan. – Vol. 107, N 1. – P. 89-95.
 34. Comparison of real-time PCR for detection of the tcdC gene with four toxin immunoassays and culture in diagnosis of Clostridium difficile infection / L. M. Sloan [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008 Jun. – Vol. 46, N 6. – P. 1996-2001.
 35. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных / О. А. Алексеечкина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 29-35.
 36. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile infections / C. M. Surawicz [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013 Apr. – Vol. 108, N 4. – P. 478-498.
 37. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection / T. J. Louie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011 Feb. – Vol. 364, N 5. – P. 422-431.
 38. Nitazoxanide for the treatment of Clostridium difficile colitis / D. M. Musher [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006 Aug. – Vol. 43, N 4. – P. 421-427.
 39. Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study / D. M. Musher [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009 Feb. – Vol. 48, N 4. – P. 41-46.
 40. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin / S. Johnson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007 Mar. – Vol. 44, N 6. – P. 846-848.
 41. Rifaximin redux: treatment of recurrent Clostridium difficile infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment / S. Johnson [et al.] // *Anaerobe*. – 2009 Dec. – Vol. 15, N 6. – P. 290-291.
 42. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with Clostridium difficile infection / K. W. Garey [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011 Dec. – Vol. 66, N 12. – P. 2850-2855.
 43. Randomized controlled trial of colestipol in

- antibiotic-associated colitis / G. A. Mogg [et al.] // Br. J. Surg. – 1982 Mar. – Vol. 69, N 3. – P. 137-139.
44. GT160-246, a toxin binding polymer for treatment of Clostridium difficile colitis / C. B. Kurtz [et al.] // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2001 Aug. – Vol. 45, N 8. – P. 2340-2347.
45. Taylor, N. S. Binding of Clostridium difficile cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins / N. S. Taylor, J. G. Bartlett // J. Infect. Dis. – 1980 Jan. – Vol. 141, N 1. – P. 92-97.
46. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins / I. Lowy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010 Jan. – Vol. 362, N 3. – P. 197-205.
47. Ho, N. Lacking the incentive to cure? Recurring Clostridium difficile diarrhea and our reluctance to use fecal transplantation / N. Ho, V. Prasad // J. Clin. Gastroenterol. – 2011 Apr. – Vol. 45, N 4. – P. 379-380.
48. Silverman, M. S. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic Clostridium difficile infection / M. S. Silverman, I. Davis, D. R. Pillai // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010 May. – Vol. 8, N 5. – P. 471-473.

*Поступила 13.05.2014 г.
Принята в печать 05.08.2014 г.*

Сведения об авторах:

Немцов Л.М. – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210037, Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Черняховского, 20-4-51. Тел. моб.: +375 (29) 517-82-08, e-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович.