

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

**ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ *CLOSTRIDIoidES*  
*DIFFICILE*: факторы риска, диагностика,  
лечение и профилактика**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере  
дополнительного образования взрослых по профилю образования  
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО,  
2022

УДК 616.9:579.852.13-07-08-084(075.9)

ББК 55.14я73

И 74

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования»  
протокол № 9 от 29.12.2021

#### **Авторы:**

*Горбич Ю.Л.*, заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
кандидат медицинских наук, доцент

*Карпов И.А.*, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», член-корреспондент НАН Б, доктор  
медицинских наук, профессор

*Соловей Н.В.*, врач-инфекционист УЗ «Городская клиническая инфекционная  
больница» г. Минска, кандидат медицинских наук, доцент

*Горбич О.А.*, доцент кафедры гигиены детей и подростков УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

*Климович Н.В.*, доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат  
медицинских наук, доцент

#### **Рецензенты:**

*Данилов Д.Е.*, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», доктор медицинских наук,  
профессор

*Кафедра* детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

И 74      **Инфекции**, вызванные *Clostridioides difficile*: факторы риска,  
диагностика, лечение и профилактика : учеб.-метод. пособие /  
Ю.Л.Горбич, И.А.Карпов, Н.В.Соловей, О.А.Горбич,  
Н.В.Климович. – Минск : БелМАПО, 2022. – 47 с.  
ISBN 978-985-584-669-8

В учебно-методическом пособии описываются особенности эпидемиологии,  
классификации, современных методов и методик диагностики и лечения инфекций,  
вызываемых *Cl.difficile*.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих  
содержание образовательной программы переподготовки по специальности 1-81 02 15  
«Инфекционные болезни» (дисциплина «Бактериальные инфекции»); слушателей,  
осваивающих содержание образовательных программ повышения квалификации  
руководящих работников и специалистов здравоохранения (врачей-инфекционистов,  
врачей общей практики, других врачей-специалистов терапевтического профиля),  
оказывающих медицинскую помощь пациентам с инфекциями, вызываемыми *Cl.difficile*.

УДК 616.9:579.852.13-07-08-084(075.9)

ББК 55.14я73

ISBN 978-985-584-669-8

© Горбич Ю.Л.[и др.], 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

## ВВЕДЕНИЕ

*Clostridioides difficile* представляет собой анаэробную спорообразующую токсин-продуцирующую бактерию. Широко распространена в почве, воде, мясных продуктах, встречается на овощах и фруктах, возможны случаи носительства у домашних животных. Является основной причиной инфекционных заболеваний, сопровождающихся диареей в развитых странах, а также одним из наиболее частых возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе развития здравоохранения. Клиническое значение имеют токсин-продуцирующие штаммы *Cl.difficile*, которые способны вызывать заболевание у человека. К настоящему времени описано три токсина (токсин А, токсин В и бинарный токсин), вызывающие выраженный воспалительный процесс в кишечнике при их выделении. Бинарный токсин продуцируется преимущественно гипервирулентными эпидемическими штаммами *Cl.difficile*, его образование сопровождается более тяжелым течением заболевания и большей летальностью. Токсин-непродуцирующие штаммы возбудителя могут колонизировать кишечник человека без развития каких-либо значимых клинических симптомов. Передача возбудителя происходит контактно-бытовым путем (через руки и предметы окружающей среды), а также при употреблении контаминированных продуктов питания и воды.

По современным представлениям *Cl. difficile*-инфекция (CDI) – это заболевание, развивающееся при нарушении состава кишечного микробиома с избыточной колонизацией токсигенных штаммов *Cl. difficile*. По данным исследований европейских авторов средняя частота встречаемости нозокомиальных инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, составляет 245 случаев на 100 000 пациенто-дней. В Азии, по данным трех проспективных исследований, частота встречаемости инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, среди госпитализированных пациентов с остро развившейся диареей варьирует от 11,1% до 26,6%. При развитии инфекций, вызванных *Cl.difficile*, продолжительность пребывания пациента в стационаре увеличивается на 1–3 недели, а дополнительная стоимость развития CDI для системы здравоохранения Европейского Союза составляет 3 миллиарда Евро в год. При этом CDI служит причиной смерти 1 из 50 пациентов, инфицированных *Cl. difficile*, 30-дневная летальность – составляет 5,99% – 57% в зависимости от системы здравоохранения, степени выраженности поражения кишечника и развившихся осложнений.

Кроме случаев, связанных с оказанием медицинской помощи, инфекции, вызванные *Cl.difficile*, способны развиваться и во внебольничных

условиях у пациентов, имеющих факторы риска, а также проживающих в неблагоприятных санитарных условиях. Описаны множественные случаи развития CDI у пациентов без приема антимикробных лекарственных средств в анамнезе, которые связаны с нарушением микробиоты кишечника, вызванной другими причинами.

В целях унификации диагностики и классификации инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, Европейским центром по контролю заболеваемости (ECDC) и Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) предложены следующие определения случаев CDI:

**нозокомиальный случай CDI** – 1) заболевание, вызванное *Clostridioides difficile*, развившееся на 3 день пребывания в организации здравоохранения или позднее;

2) заболевание, вызванное *Clostridioides difficile*, развившееся вне организации здравоохранения или в первые 48 часов госпитализации при условии выписки из организации здравоохранения в предшествующие 4 недели (постгоспитальные случаи);

**внебольничный случай CDI** – заболевание, вызванное *Clostridioides difficile*, развившееся у пациента, не контактировавшего с системой здравоохранения в течение последних 12 недель, в том числе проявившееся в течение первых трех дней пребывания в больничной организации здравоохранения.

Инфекция, вызванная *Clostridioides difficile*, в абсолютном большинстве случаев связана с поражением кишечника, экстраинтестинальные поражения при данной патологии встречаются крайне редко. Наиболее часто CDI развивается у пациентов, имеющих следующие предрасполагающие факторы риска:

- антибактериальная терапия в предшествующие 1-3 месяца;
- пожилой возраст;
- неоднократные и длительные госпитализации;
- противоопухолевая и иммуносупрессивная терапия;
- тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология;
- абдоминальные хирургические вмешательства в ближайшем анамнезе;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- госпитализация в учреждения здравоохранения, являющиеся эпидемиологически неблагополучными по CDI.

Инфекции, вызываемые *Cl.difficile*, представляют значительную угрозу для пациентов пожилого возраста, у которых сочетаются сразу несколько предрасполагающих факторов: возрастные изменения состава микробиоты желудочно-кишечного тракта, наличие коморбидной патологии, частые госпитализации и системная антибактериальная терапия, а также «старение» иммунной системы. Частота носительства *Clostridioides difficile* у пациентов, длительно пребывающих в больничных организациях здравоохранения или госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, варьирует от 20 до 50%. В то же время, у здоровых взрослых людей вероятность такой колонизации не превышает 3%.

Клиническая значимость инфекций, вызываемых *Cl.difficile*, рассматривается с трех позиций. Во-первых, это *Cl.difficile*-ассоциированная инфекция (CDI). Здесь следует отметить достаточную неприхотливость возбудителя, зависимость возникновения клинически значимых форм от иммунитета пациента, высокую вероятность прогрессирования, развитие осложнений и рецидивов, а также высокую вероятность летального исхода в случае тяжелого течения заболевания и отсутствия адекватной терапии.

Во-вторых, CDI часто развивается у пациентов, получавших медицинскую помощь. Распространение *Cl.difficile* в реанимационных отделениях является довольно частой ситуацией и без серьезной превентивной профилактической работы эту проблему невозможно решить. Очевидным является тот факт что, занимая одно из лидирующих мест среди внутрибольничных возбудителей, значение CDI будет все возрастать по мере внедрения в рутинную практику высоких медицинских технологий. Указанная тенденция вместе с несомненным успехом привела к появлению большого количества иммунодепрессивных пациентов, длительное время находящихся в медицинском учреждении.

Третьей особенностью CDI является ее ассоциированность с употреблением некоторых видов антибактериальных препаратов. Само понятие «антибиотик-ассоциированная» диарея практически всегда связывается врачами с данным возбудителем, хотя это не всегда так. На долю данного микроорганизма приходится до 10-25% антибиотик-ассоциированных диарей, 50-75% антибиотик-ассоциированных колитов и 90-100% псевдомембранозных колитов.

Частота развития инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, при назначении различных групп антибактериальных лекарственных средств значительно варьирует (таблица 1).

Таблица 1.

Группы антибактериальных лекарственных средств, которые могут способствовать развитию инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*

Часто	Иногда	Редко
Фторхинолоны Клиндамицин Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы	Макролиды Триметоприм Сульфаниламиды	Аминогликозиды Тетрациклины Хлорамфеникол Метронидазол Гликопептиды (включая ванкомицин)

Среди фторхинолонов наиболее низким потенциалом развития CDI обладает представитель IV поколения – моксифлоксацин. Необходимо также отметить, что лекарственные средства, используемые для лечения инфекций, вызванных *Cl.difficile* (ванкомицин, тейкопланин, метронидазол), сами по себе способны в редких случаях вызывать развитие CDI при длительном применении (как правило, свыше 10 суток).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ CLOSTRIDIODES DIFFICILE

Клинические проявления CDI варьируют от бессимптомной колонизации до развития псевдомембранозного колита, осложненного токсическим мегаколоном, перфорацией кишечника, сепсисом или септическим шоком.

*Cl.difficile*-ассоциированная диарея – диарея с частотой неоформленного стула более 3 раз в сутки при наличии результата лабораторного подтверждения диагноза (токсигенная культура, ИФА определение токсинов, ПЦР) либо при наличии эндоскопических/гистологических признаков псевдомембранозного колита. Данное состояние у большинства пациентов дебютирует во время системной антибактериальной терапии или в течение ближайших трех недель после ее отмены. Тяжесть *Cl.difficile*-ассоциированной диареи может варьировать от легкой, саморазрешающейся после окончания антибиотикотерапии, до тяжелой профузной холероподобной, быстро приводящей к дегидратации пациента, диареи.

*Cl.difficile*-ассоциированный колит проявляется учащенными дефекациями от 3 до 10-15-20 раз в сутки с водянистыми испражнениями, спастическими болями преимущественно в нижних отделах живота (у 20-33%), субфебрильной либо фебрильной температурой (у 30-50%) и

умеренным лейкоцитозом в периферической крови (у 50-60% пациентов). При ректосигмоидоскопии или колоноскопии изменения стенки толстой кишки варьируют от очаговых участков гиперемии слизистой до изъязвлений в зависимости от тяжести процесса.

Псевдомембранозный колит по клинической картине напоминает *Cl.difficile*-ассоциированный колит, однако имеет более тяжелое клиническое течение, при этом эндоскопическое обследование выявляет формирование на слизистой толстой кишки псевдомембран – округлых, слегка возвышающихся, желтоватых бляшек из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином. Псевдомембраны считаются патогномоничным признаком *Cl.difficile*-ассоциированной инфекции (CDI) и обнаруживаются в большинстве случаев в ректосигмоидном отделе толстой кишки. Однако у 1/3 пациентов типичные патоморфологические признаки псевдомембранозного колита имеются лишь в проксимальных отделах толстой кишки при интактной слизистой ректосигмоидной области, поэтому предпочтительным методом диагностики является выполнение фиброколоноскопии, а не ректосигмоидоскопии. Несмотря на наличие разнообразных альтернативных методов выявления токсигенных штаммов *Cl.difficile* в образцах фекалий, фиброколоноскопия сохраняет свою актуальность как для верификации диагноза псевдомембранозного колита, так и в дифференциальной диагностике CDI и другой патологии желудочно-кишечного тракта. При невозможности выполнить фиброколоноскопию для подтверждения диагноза псевдомембранозного колита возможно использования компьютерной томографии, при которой обнаруживают резко выраженное утолщение стенки толстой кишки, являющееся достаточно чувствительным маркером этого состояния.

Манифестация фульминантного *Cl.difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита проявляется выраженными болями, локализованными в нижних отделах живота либо диффузного характера, диареей (чаще водянистой, в редких случаях с примесью крови), напряжением мышц передней брюшной стенки, лихорадкой, гиповолемией, лактат-ацидозом и выраженным лейкоцитозом (до  $40 \times 10^9/\text{л}$  и более). В некоторых случаях диарея может быть малозаметной либо вовсе отсутствовать вследствие накопления жидкости при длительной кишечной непроходимости в дилатированной, атоничной толстой кишке. В исследовании Longo et al. среди 67 пациентов, которым потребовалось выполнение колэктомии вследствие фульминантного псевдомембранозного колита, диарея на момент начала заболевания отсутствовала у 37%, а в

клинической картине преобладали явления шока (45%) и синдром «острого живота» (64%). Летальность в данной работе составила 48%.

Факторами риска развития фульминантного колита при CDI являются:

- возраст > 70 лет;
- наличие CDI в анамнезе;
- лейкоцитоз ( $> 18 \times 10^9/\text{л}$ );
- гемодинамическая нестабильность;
- использование антиперистальтических средств;
- усиление болей в животе, напряжения и диареи в динамике.

Пациенты с тяжелой CDI и признаками выраженной системной интоксикации должны быть как можно раньше проконсультированы хирургом с целью оценки необходимости оперативного вмешательства.

Наиболее частые осложнения фульминантного *Cl.difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита – токсический мегаколон и перфорация толстой кишки. Токсический мегаколон является клиническим диагнозом, основанным на выявлении атонии и дилатации толстой кишки (более 7 см в наибольшем диаметре), сопровождающейся выраженной системной интоксикацией. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости в этом случае регистрируются перерастяжение поперечной ободочной кишки с исчезновением гаустр, зубчатая исчерченность стенки толстой кишки, уровни жидкости и газа, иногда небольшая дилатация тонкой кишки. В случае развития перфорации толстой кишки в клинической картине превалируют дефанс мышц передней брюшной стенки, исчезновение кишечных шумов, выраженная болезненность в левом или правом нижних квадрантах живота с последующим развитием клиники разлитого перитонита. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости выявляется свободный воздух.

К более редким кишечным поражениям при CDI относятся заворот поперечной ободочной кишки, энтеропатия с выраженной потерей белка и развитием асцита, перфорация толстой кишки без развития токсического мегаколona, перфорация тонкой кишки, *Cl.difficile*-ассоциированный аппендицит.

Внекишечные проявления CDI встречаются очень редко и включают бактериемию, часто с одновременным выделением из крови других представителей микробиоты толстой кишки, абсцесс селезенки, остеомиелит, артриты (чаще протезированных суставов), инфекции кожи и мягких тканей, эмпиему плевры.

В целом, необходимо отметить, что клинические проявления CDI обладают значительной вариабельностью, при этом легкие формы

заболевания при неадекватной тактике ведения пациентов могут прогрессировать с развитием жизнеугрожающих осложнений.

### **Клинико-лабораторные признаки и предикторы тяжелого и осложненного течения CDI.**

Клинические исследования показывают пользу выбора той или иной этиотропной терапии CDI в зависимости от тяжести ее течения. Использование предикторов тяжелого и осложненного течения CDI является тем клиническим инструментом, который позволит своевременно назначать необходимую терапию пациентам с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям под тяжелой CDI понимается заболевание, протекающее с явлениями тяжелого колита (таблица 2) либо в случае наличия хотя бы одного из нижеследующих неблагоприятных прогностических факторов:

- 1) возраст  $\geq 65$  лет
- 2) выраженный лейкоцитоз (количество лейкоцитов  $>15 \times 10^9/\text{л}$ ).
- 3) снижение уровня альбумина сыворотки ( $<30$  г/л).
- 4) увеличение уровня креатинина сыворотки ( $\geq 133$  мкмоль/л или  $\geq 1,5$  раза от первоначального уровня до момента развития CDI). Под осложненной CDI – заболевание, протекающее с выраженными системными токсическими эффектами, шоком, необходимостью в госпитализации в ОРИТ или выполнения колэктомии, или заканчивающееся летально.

Таблица 2.

Клинические проявления, указывающие на наличие у пациента тяжелого колита при отсутствии иных причин для их возникновения.

<b>Метод исследования</b>	<b>Клинические проявления</b>
Физикальное исследование	<ul style="list-style-type: none"><li>- лихорадка (температура <math>&gt;38,5</math> °C);</li><li>- озноб;</li><li>- нестабильность гемодинамики пациента, включая признаки развивающегося шока;</li><li>- дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких;</li><li>- клинические признаки перитонита;</li><li>- клинические признаки кишечной непроходимости;</li><li>- наличие крови в испражнениях при CDI наблюдается редко, вследствие чего связь данного признака с тяжестью течения колита не определена.</li></ul>

Метод исследования	Клинические проявления
Лабораторные исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>- выраженный лейкоцитоз (<math>&gt;15 \times 10^9/\text{л}</math>);</li> <li>- выраженный лейкоцитарный сдвиг влево (палочкоядерные нейтрофилы <math>&gt;20\%</math>);</li> <li>- увеличение креатинина сыворотки крови (<math>&gt;50\%</math> от первоначального уровня);</li> <li>- увеличение лактата сыворотки крови (<math>\geq 5</math> ммоль/л);</li> <li>- значительное снижение уровня альбумина сыворотки крови (<math>&lt;30</math> г/л).</li> </ul>
Колоноскопия или ректороманоскопия	<ul style="list-style-type: none"> <li>- псевдомембранозный колит;</li> </ul> <p>Недостаточно данных о взаимосвязи эндоскопических признаков, которые могут быть при CDI (отек, гиперемия, рыхлость и легкая травматизация стенки кишки, язвообразование), и тяжестью CDI.</p>
Рентгенологическое исследование	<ul style="list-style-type: none"> <li>- растяжение толстой кишки (<math>&gt;6</math> см в поперечнике);</li> <li>- утолщение кишечной стенки, включая гипоинтенсивное утолщение стенки;</li> <li>- скручивание околокишечной жировой клетчатки;</li> <li>- асцит (при условии отсутствия иных причин для его возникновения);</li> </ul> <p>Недостаточно данных по взаимосвязи тяжести заболевания и гаустрации или утолщения слизистой кишки (включая симптом «отпечатков большого пальца», псевдополипы и бляшки).</p>

В случае, если CDI оценивается как тяжелая, необходим динамический мониторинг уровня лактата и креатинина сыворотки крови, а также оценка степени выраженности лейкоцитоза. Отрицательная динамика по данным маркерам должна приводить к пересмотру тактики ведения пациента, в том числе с привлечением хирургов для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства. Другие показатели, которые рекомендуется оценивать у пациентов с тяжелой CDI: водно-электролитный баланс, уровень альбумина и маркеры органной недостаточности (как при сепсисе). Следует подчеркнуть, что не стоит оценивать ответ на проводимую терапию по результатам повторных микробиологических исследований – бессимптомное носительство *Cl.difficile* после адекватной антибиотикотерапии отмечается у 25-30% пациентов к 30 дню после окончания лечения.

Отдельной и наиболее остро стоящей проблемой в течении инфекций, вызванных *Cl.difficile*, является высокая вероятность развития рецидивов заболевания, которая по различным данным достигает 25–50%. При этом с каждым последующим рецидивом вероятность наступления следующего возрастает.

Для оценки эффективности проводимого лечения при инфекциях, вызванных *Cl.difficile*, используются понятия «первичное излечение», «полное излечение» и «рецидив».

Под **первичным излечением** понимается отсутствие диареи в течение 2 последовательных дней после окончания стандартной схемы терапии.

**Полное излечение** – первичное излечение + отсутствие рецидивов в течение 12 недель наблюдения.

**Рецидив** CDI – повторное возникновение симптомов заболевания в течение 8 недель после начала первого эпизода, при условии, что на фоне лечения наблюдалось клиническое излечение первого эпизода

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика *Clostridioides difficile*-ассоциированных инфекций (CDI), основана на: 1) совокупности клинических проявлений заболевания, микробиологическом обнаружении в стуле токсина или токсин-продуцирующего штамма *C. difficile* и отсутствии иной причины, объясняющей состояние пациента; или 2) обнаружении характерных проявлений псевдомембранозного колита при колоноскопии или гистопатологическом исследовании.

Несмотря на то, что существует множество различных лабораторных способов диагностики CDI, к настоящему времени тест, который может служить «золотым стандартом» диагностики инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, не определен. Диагностические тесты, которые могут быть использованы для установления диагноза CDI включают: 1) обнаружение продуктов (результатов) жизнедеятельности *C. difficile* (изучение цитотоксического эффекта в культуре клеток, обнаружение глутаматдегидрогеназы и токсинов А и/или В); 2) выделение токсин-продуцирующего штамма *C. difficile*; 3) молекулярно-биологические тесты, основанные на методике амплификации нуклеиновых кислот: 16S РНК, обнаружение генов, кодирующих продукцию токсинов и/или глутаматдегидрогеназы. В настоящее время более предпочтительным для установления диагноза CDI является двух- или трехступенчатый алгоритм

диагностики, основанный на подтверждении первого положительного результата одним или двумя подтверждающими тестами или референс-методом.

#### **Реакция нейтрализации цитотоксина в культуре клеток (РНЦКК).**

Данный тест осуществляется путем приготовления копрофилтрату страдающего диареей пациента, который затем наносится на монослой клеток подходящей клеточной линии (диплоидные фибробласты человека, клетки Vero, клетки McCoy, фибробласты легких MRC-5, Hep2 клетки и т.д.). После 24-48 часов инкубации клетки исследуются на наличие индуцированного токсином цитопатического эффекта. В случае выявления цитопатического эффекта проводится реакция нейтрализации с *Cl.difficile* антисывороткой для того, чтобы убедиться, что развившиеся изменения клеточной культуры не связаны с неспецифичной цитотоксичностью. Данный метод детектирует преимущественно наличие токсина В, обладающего в 100-1000 раз большим цитопатогенным действием на культуре клеток по сравнению с токсином А.

Исторически реакция нейтрализации цитотоксина в культуре клеток считается золотым стандартом диагностики CDI, однако ее чувствительность значительно уступает более современным методам диагностики, варьируя по данным различных исследований от 65 до 90%. Выполнение данного метода исследования может быть связано с целым рядом факторов. Токсин может разрушаться в образце, например, из-за задержек в доставке образца в лабораторию либо позднего начала работы с материалом, что может приводить к ложно-отрицательным результатам. Результаты исследования могут отличаться в зависимости от используемой культуры клеток, особенностей подготовки копрофилтрату, промежутка времени от начала появления клинической симптоматики CDI до проведения исследования, предшествующего лечения пациента активными в отношении *Cl.difficile* антибиотиками и т.д. Таким образом, на сегодня РНЦКК не рассматривается как рутинный диагностический тест вследствие субоптимальной чувствительности, длительности исследования (от 24 до 48 часов) и высоких квалификационных требований к специалистам, работающим с клеточными культурами и интерпретирующими получаемые результаты.

**Токсигенная культура.** Данный метод основан на выделении культуры *Cl.difficile* из образца фекалий и определении, является ли выделенный изолят токсин-продуцирующим.

В роли исследуемого образца могут выступать фекалии, мазок из прямой кишки или мазок из периректальной области. Тестирование образцов периректальных мазков обладает сопоставимой чувствительностью с

тестированием образцов фекалий у пациентов, имеющих симптомы CDI, что позволяет рассматривать мазки из периректальной области как адекватный материал для проведения исследования.

С целью культурального выделения *Cl.difficile* используется анаэробный агар или селективная среда с добавками, способными усиливать рост *Cl.difficile* и ингибировать рост сопутствующей микробиоты. Существует множество составов культуральных сред, часть из которых содержат фруктозу – субстрат, ферментируемый микроорганизмом. Наиболее часто используемая среда для выделения *Cl.difficile* содержит циклосерин, цефокситин и фруктозный агар (CCFA), хотя также используются среды, содержащие цефокситин, циклосерин, яичный желток (CCEY) или цефокситин, циклосерин, яичный желток с лизоцимом (CCEYL). В данные среды могут добавляться дополнительные субстраты, усиливающие вегетацию спор – таурохолат, лизоцим. Независимо от состава среды и используемого метода выделения культуры *Cl.difficile*, предшествующее восстановление среды до инокуляции образца значительно увеличивает вероятность выделения микроорганизма. Культуры обычно инкубируются минимум 48 часов и в течение 7 дней регулярно изучаются, после чего, в случае отсутствия роста, делается заключение об отрицательном результате исследования.

Несколько исследований одновременно сравнивали различные среды и условия культивирования для выделения *Cl.difficile* из биологических образцов. Согласно данным Hink et al., наиболее чувствительным методом выделения *Cl.difficile* как из фекалий, так и из кишечных мазков являлось предварительное прогревание образца до 80°C перед инокуляцией на маннитоловую среду с циклосерином, цефокситином, таурохолатом и лизоцимом.

После получения колоний возбудителя, они идентифицируются на основании результатов окраски по Граму, морфологии колоний, специфического запаха «амбарного сена» и набора биохимических тестов, таких как определение гидролиза L-пролин-нафтиламида и позитивного теста на индол. Под действием ультрафиолетовых лучей для колоний *Cl.difficile* характерна желто-зеленая флуоресценция. Для целей быстрой идентификации возбудителя возможно использование коммерческих биохимических тестов (например, RapidANA тест) или перспективного в настоящее время метода MALDI-TOF масс-спектрометрии.

После идентификации изолята *Cl.difficile* с целью дифференциации бессимптомного носительства от инфекции необходимо определение способности микроорганизма продуцировать токсины. Возможные

варианты – это использование супернатанта выделенной культуры возбудителя в реакции нейтрализации цитотоксина в культуре клеток, ИФА для детекции токсинов, ПЦР-детекция генов, отвечающих за продукцию токсинов. В настоящее время предпочтение отдается быстро осуществимым высокочувствительным ИФА для детекции токсина, а также методам молекулярно-генетической диагностики.

В дополнение к традиционно проводимым культуральным методам диагностики для *Cl.difficile* также разработаны хромогенные среды, позволяющие ускорить выделение микроорганизма из образцов фекалий. Например, предположительная идентификация *Cl.difficile* может осуществляться на основе обнаружения черных колоний на ChromID агаре (bioMerieux). Недавно проведенное исследование, в котором тестировалось 406 образцов фекалий от госпитализированных пациентов с клиническими предпосылками CDI, продемонстрировало чувствительность ChromID агара на уровне 74% к 24 ч и на уровне 87% к 48 ч по сравнению с традиционными культуральными методами. Несмотря на то, что хромогенные среды традиционно дороже, чем другие типы бактериологических сред, их высокая чувствительность и способность ускорять рост *Cl.difficile* может существенно улучшить диагностику CDI.

Токсигенная культура *Cl.difficile* в большей степени считается референс-методом, и не используется в практике большинства микробиологических лабораторий клинических учреждений. Это обусловлено высокими требованиями к квалификации персонала, трудоемкостью и длительностью метода. Кроме того, токсигенная культура определяется способностью штаммов *Cl.difficile* продуцировать токсин *in vitro* и не обязательно свидетельствует о продукции токсина *in vivo* в организме хозяина.

Токсигенная культура является золотым стандартом детекции *Cl.difficile* в образцах фекалий. Рекомендации IDSA поддерживают использование токсигенной культуры в качестве золотого стандарта в сравнительных исследованиях. В то же время часть экспертов высказывают мнение, что хотя токсигенная культура и способна выявлять больше позитивных образцов, она не обладает преимуществами перед реакцией нейтрализации цитотоксина в культуре клеток в диагностике подозреваемой на основе клинических данных CDI.

**Иммунологические методы определения токсинов.** Данная группа методов основана на использовании моноклональных или поликлональных антител к токсинам *Cl.difficile*. До недавнего времени детекция токсинов с помощью ИФА была наиболее часто используемым в клинических

лабораториях методом диагностики CDI. В настоящее время существует огромное количество коммерчески доступных ИФА тест-систем для идентификации токсинов *Cl.difficile*, включающих быстрые иммунохроматографические, микролуночные и твердофазные тесты. Ранее системы ИФА детектировали только токсин А *Cl.difficile*, однако сегодня рекомендуется использовать системы, детектирующие оба типа токсинов (А и В), так как штаммы микроорганизма, не продуцирующие токсин А, но продуцирующие токсин В, также способны вызывать CDI.

Стоимость одного ИФА теста для детекции токсинов *Cl.difficile* относительно низкая, время выполнения исследования варьирует в зависимости от используемой тест-системы, однако, как правило, не превышает 2-4 часов, что относит данный метод к быстрым тестам. В то же время чувствительность и специфичность ИФА диагностики CDI варьирует по данным литературы в широких пределах, составляя от 40% до 100%. Клиническое значение недостаточно высокой чувствительности данного метода является вопросом дискуссионным. Так, в ретроспективном исследовании Polage et al. анализировалась когорта из 925 токсин-положительных и 6121 токсин-негативных пациентов по результатам ИФА. Только у 1 из 6121 токсин-негативного пациента развился псевдомембранозный колит, при этом ни у одного из этих пациентов не было тяжелых осложнений, связанных с CDI (токсического мегаколона, фульминантного колита или колэктомии). Авторы предположили, что клиническое значение сниженной чувствительности ИФА детекции токсинов *Cl.difficile* было минимальным, однако для окончательного подтверждения данного факта необходимы дополнительные исследования. Недостаточно высокая специфичность ИФА систем, используемых для диагностики CDI, также является проблемой, так как может приводить к большому числу ложно-положительных результатов. Так в исследовании Han et al. смена используемой тест-системы иммуноферментного анализа (с ProSpecT Toxin A/B, Remel на *Cl.difficile* Tox A/B II, TechLab) привело к явному уменьшению лабораторно-диагностируемых случаев CDI с 23,52 до 8,69 на 10 000 пациенто-дней. При сравнении двух смежных периодов (до смены и после смены применяемой тест-системы) частота положительных результатов снизилась с 19,7% до 9,1%. Несмотря на то, что уменьшилась частота назначаемой этиотропной терапии CDI, число осложнений и летальность не увеличились, что свидетельствует об улучшенной специфичности ИФА тест-системы *S.difficile* Tox A/D II.

Существует множество причин для гетерогенности результатов исследования даже одних и тех же ИФА тест-систем, включающих

превалирующие типы *Cl.difficile* в том или ином географическом регионе (могут отличаться антигенной структурой токсинов), используемый для сравнения золотой стандарт, особенности антительного ответа пациентов, связывающих токсин *Cl.difficile* в просвете ЖКТ, различия в технике исследования между различными лабораториями, принципы отбора и транспортировки образцов между клиническими учреждениями, тестирование свежих либо замороженных образцов и т.д. В части исследований были внесены изменения в методику анализа, рекомендуемую производителем, например, изменены значения оптической плотности в микролуночном формате ИФА. Кроме того, только в небольшом числе работ изучалось сопоставимость результатов ИФА и клинических признаков CDI. С учетом вышеперечисленных моментов, а также относительно невысокой чувствительности ИФА для определения токсинов *Cl.difficile*, в настоящее время данный метод не считается наилучшим для диагностики CDI. Последние гайдлайны IDSA/SHEA и ESCMID не рекомендуют использовать ИФА как единственно достаточный тест для диагностики инфекций, вызываемых *Cl.difficile*.

**Определение глутамат-дегидрогеназы.** Глутамат-дегидрогеназа (ГДГ) является метаболическим ферментом, кодируемым геном *gluD* и продуцируемым в значительном количестве у всех изолятов *Cl.difficile* (токсигенных и нетоксигенных). Схожий по структуре фермент есть и у других клостридий, в частности, у *C.sordellii*. Вследствие этого определение глутамат-дегидрогеназы является скрининговым тестом для диагностики CDI, позитивный результат которого должен обязательно быть подтвержден другим тестом – ИФА определением токсина или ПЦР, детектирующей гены токсинообразования. Имеющиеся на сегодня исследования показали, что определение ГДГ в качестве скринингового теста обладает высокой чувствительностью, а также подходящей отрицательной прогностической ценностью.

Как и в иммуноферментном анализе, тесты для определения ГДГ доступны в формате микролуночных ИФА и иммунохроматографии. Чувствительность (80-100%) и отрицательная прогностическая ценность для тест-систем детекции ГДГ практически сопоставима с золотым стандартом. Данный тест может значительно сократить общее время исследования для отрицательных результатов и требует минимального участия персонала лаборатории, он характеризуется низкой стоимостью, особенно по сравнению с молекулярно-генетическими методами.

Детекция ГДГ является привлекательным скрининговым исследованием для быстрого исключения CDI в лабораториях, где нет возможности

осуществлять молекулярно-генетическое тестирование. Однако данная методика будет работать адекватно лишь в случае высокой консервативности структуры глутамат-дегидрогеназы среди всех штаммов *Cl.difficile*. Согласно данным Tenover et al. чувствительность определения ГДГ может значительно варьировать в зависимости от типа штамма – сниженная чувствительность теста в исследовании была характерна для риботипов *Cl.difficile* 002, 007 и 106. В то же время Carman et al. исследовали 104 изолята *Cl.difficile* 77 различных риботипов (как токсигенных, так и не токсигенных, включая риботипы, вошедшие в исследование Tenover et al.) из различных регионов мира, выделенных с 2004 по 2011 г.г. Все изученные риботипы имели ген *gluD*, который кодировал практически идентичную последовательность аминокислот фермента. Продуцируемая различными риботипами *Cl.difficile* глутамат-дегидрогеназа легко детектировалась набором коммерчески доступных тестов, включая C.Diff Chek-60, C.Diff Quik Chek, C.Diff Quik Chek Complete. Данные результаты предполагают, что характеристики тестов, используемых для детекции ГДГ, не зависят от риботипа *Cl.difficile*. Это подтверждает и исследование Goldenberg et al., в котором с помощью C.Diff Chek-60 оценивалась продукция ГДГ 64 изолятами *Cl.difficile*, сгруппированными в 6 риботипов (002, 005, 023, 027, 078, 106). При этом не было значительных различий в характеристиках теста для любого из изучаемых риботипов микроорганизма; более того, даже когда культуры *Cl.difficile* разводились в 100 раз, значение оптической плотности ИФА для определения ГДГ практически не различалась между тестируемыми риботипами. В настоящее время большинство экспертов считает маловероятным влияние на производительность тестов для детекции ГДГ региональных или географических различий в распространенности тех или иных риботипов *Cl.difficile*.

**Комбинированные тесты – ИФА для определения ГДГ и токсинов *Cl.difficile*.** В последние годы на рынке диагностических тест-систем появились ИФА тесты, комбинирующие определение ГДГ и токсина *Cl.difficile* в одном тесте. Данные комбинированные тесты относительно быстро выполняются, а их стоимость также ниже стоимости молекулярно-генетических методов. Чувствительность компонента теста, отвечающего за определение ГДГ, сопоставима с чувствительностью схожих автономных тестов детекции ГДГ, в то время как чувствительность компонента, отвечающего за детекцию токсинов уступает аналогичным автономным тестам детекции токсинов *Cl.difficile*. В целом считается, что отрицательный и положительный результат исследования при использовании комбинированных тест-систем высоко достоверен в случае получения обоих

отрицательных или обоих положительных результатов определения ГДГ и токсина *Cl.difficile* (т.е. когда каждый из компонентов тестов дает конкордантный результат исследования). Образцы, которые позитивны в тесте определения ГДГ, но негативны в тесте ИФА детекции токсина, должны подвергаться подтверждающему тестированию (РНЦКК или ПЦР) для исключения CDI.

**Молекулярно-генетические методы для прямой детекции *Cl.difficile* в клинических образцах.** Первые описания использования методов амплификации нуклеиновых кислот для обнаружения *Cl.difficile* в образцах фекалий появились в научных публикациях начала 90-ых г.г. XX столетия. Эти тест-системы использовали традиционные методы ПЦР, процесс экстракции нуклеиновых кислот был трудоемким и время-затратным, а продукты амплификации детектировались с помощью гель-электрофореза и/или саузерн-блота. Чувствительность данных методик была значительно выше по сравнению с существующими тогда бактериологическим методом и реакцией нейтрализации цитотоксина в культуре клеток.

Спустя буквально одно десятилетие методы экстракции ДНК из фекальных образцов существенно улучшились и упростились благодаря появлению готовых коммерческих наборов, содержащих смесь РНКаз, протеаз и других составляющих реагентов, а также методик концентрации и очистки нуклеиновых кислот. Техника проведения амплификации нуклеиновых кислот также улучшилась, появилось оборудование для проведения ПЦР в режиме реального времени (например, Cepheid SmartCycler, Roche LightCycler, iCycler IQ и др.), что позволило осуществить широкое внедрение данного метода в клиническую практику.

Внедрение молекулярно-генетических методов существенно увеличило чувствительность выявления *Cl.difficile* в образцах фекалий, но в то же время возникло множество вопросов о показаниях для практического использования ПЦР диагностики. Одним из существенных с практических позиций является вопрос, насколько выявление генов, кодирующих токсины А и В, коррелирует с экспрессией данных токсинов *Cl.difficile* (всегда ли экспрессируются данные гены?). Ответить на этот вопрос помогли ряд клинических исследований, сравнивающих ПЦР с токсигенной культурой, при этом отмечалось ряд ситуаций, когда невозможно было выделить из образца фекалий токсигенный микроорганизм. Однако осталось неясным, связано это было с концентрацией микроорганизма ниже предела детекции тест-системы, проблемами с забором образца или ошибками персонала, осуществляющего исследование.

Другой важный вопрос, возможно ли эволюционное изменение участков генетического материала, кодирующих гены токсинообразования *Cl.difficile*, и как это влияет на результативность молекулярно-генетического исследования. Учитывая, что все тест-системы ПЦР сфокусированы на детекции консервативных участков генов токсигенности, обнаруживаемых у всех риботипов возбудителя, вероятность ошибок детекции штаммов *Cl.difficile* в клинических образцах маловероятно, хотя и не исключена полностью.

Практически значимым вопросом является влияние риботипа возбудителя на производительные характеристики разных методов исследования, в том числе и молекулярно-генетических. В работе Tenover et al. было показано, что GeneXpert и ИФА детекция глутамат-дегидрогеназы имеют эквивалентные диагностические характеристики для 027 риботипа *Cl.difficile*, в то время как для не-027 риботипов микроорганизма диагностические характеристики между данными двумя этими тестами существенно различались. В то же время другие исследования не показали явной дискордантности результатов в зависимости от риботипа исследуемого штамма *Cl.difficile*. Следует отметить, что в большинстве опубликованных работ в тестирование включалось слишком мало штаммов некоторых риботипов, и причина переменных результатов, получаемых при использовании неамплификационных методик, может заключаться в различии уровня продукции токсина разными риботипами возбудителя, что не важно при использовании ПЦР.

Еще одной значимой проблемой является оценка специфичности и позитивной прогностической ценности методов амплификации нуклеиновых кислот, учитывая, что все они детектируют ген, а не собственно продуцируемый токсин. Несколько исследований продемонстрировали, что неадекватное определение показаний к исследованию может значительно влиять на его специфичность. Так, в работе Dubberke et al. показано, что 36% пациентов, которым было назначено исследование на *Cl.difficile*, не имели клинически значимой диареи; кроме того, до 20% пациентов в ближайшем анамнезе получали слабительное. После оценки характеристик различных методов с учетом особенностей клиники пациента выяснилось, что ПЦР обладает наиболее высокой чувствительностью, однако наименьшей специфичностью по сравнению с другими методами диагностики. Полученные данные подчеркивают, что хотя ПЦР детекция токсинов *Cl.difficile* в образцах фекалий обладает высокой чувствительностью и специфичностью при проведении аналитических исследований, ее специфичность в клинических условиях может быть субоптимальной;

детекция *Cl.difficile* методом ПЦР не обязательно равнозначна наличию инфекционного процесса, так как ПЦР будет позитивной как в случае колонизации, так и в случае клинически явного заболевания. В будущем возможно появление тест-систем, которые будут определять не только наличие *Cl.difficile*, но также специфических биомаркеров (лактоферрин фекалий, различные цитокины), коррелирующих с активной CDI.

Особенности приведенных выше методов диагностики инфекций, вызванных *Cl.difficile*, суммированы в таблице 3.

Таблица 3.

Методы диагностики инфекций, вызванных *Cl.difficile*

Тест	Чувствительность	Специфичность	Время до результата	Особенности
ELISA ГДГ	Высокая	Низкая	Быстро	Невозможно отличить токсигенные и нетоксигенные штаммы
ИФА ГДГ Токсины А/В	Средняя	Высокая	Быстро	Чувствительность 75-80%
ПЦР (гены токсинов)	Высокая	Высокая	Быстро	Стоимость; невозможно отличить инфекцию от колонизации
Токсигенная культура	Высокая	Высокая	Очень долго	Золотой стандарт, но медленный рост и очень трудозатратный метод
Оценка цитотоксичности	Высокая	Высокая	Долго	Медленный рост и очень трудозатратный метод

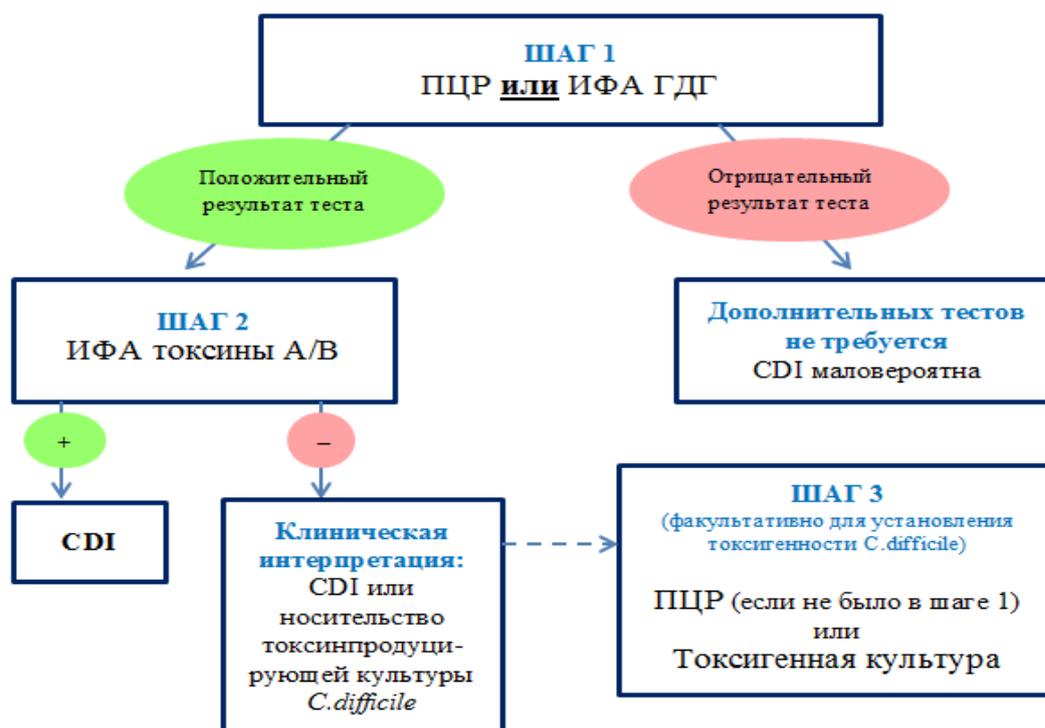
ELISA (англ. enzyme-linked immunosorbent assay) – твердофазный иммуноферментный анализ; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ГДГ – глутаматдегидрогеназа, ИФА – иммуноферментный анализ.

**Дополнительные тесты и биомаркеры для диагностики CDI.** В течение последних десятилетий для дифференциации между воспалительными и невоспалительными причинами диареи было предложено множество различных методов детекции фекальных биомаркеров воспаления (лактоферрина, кальпротектина, провоспалительных цитокинов). На сегодня диагностическая ценность и клиническая применимость данных методов в случаях CDI остается неясной.

**Алгоритмы лабораторной диагностики CDI.** Как отмечалось выше, ПЦР для детекции генов токсинообразования *Cl.difficile* является более чувствительным методом, чем ИФА, и может быть использована в качестве самостоятельного диагностического теста. В то же время молекулярно-генетические методы являются более дорогими и требуют большего количества рабочего времени в сравнении с другими распространенными в клинической практике методами диагностики CDI.

В настоящее время наиболее приемлемым алгоритмом диагностики инфекций, вызванных *Cl.difficile*, с точки зрения соотношения «цена – чувствительность/специфичность» является многоступенчатое тестирование: определение глутамат-дегидрогеназы или ПЦР-детекция генов токсинообразования с последующим определением токсинов А/В в стуле (рисунок 1а) или одновременное определение глутамат-дегидрогеназы и токсинов А/В в стуле с последующей верификацией диагноза с использованием ПЦР-детекции генов токсинообразования *Cl.difficile* в случае получения дискордантных результатов первоначальных тестов (рисунок 1б).

а)



б)

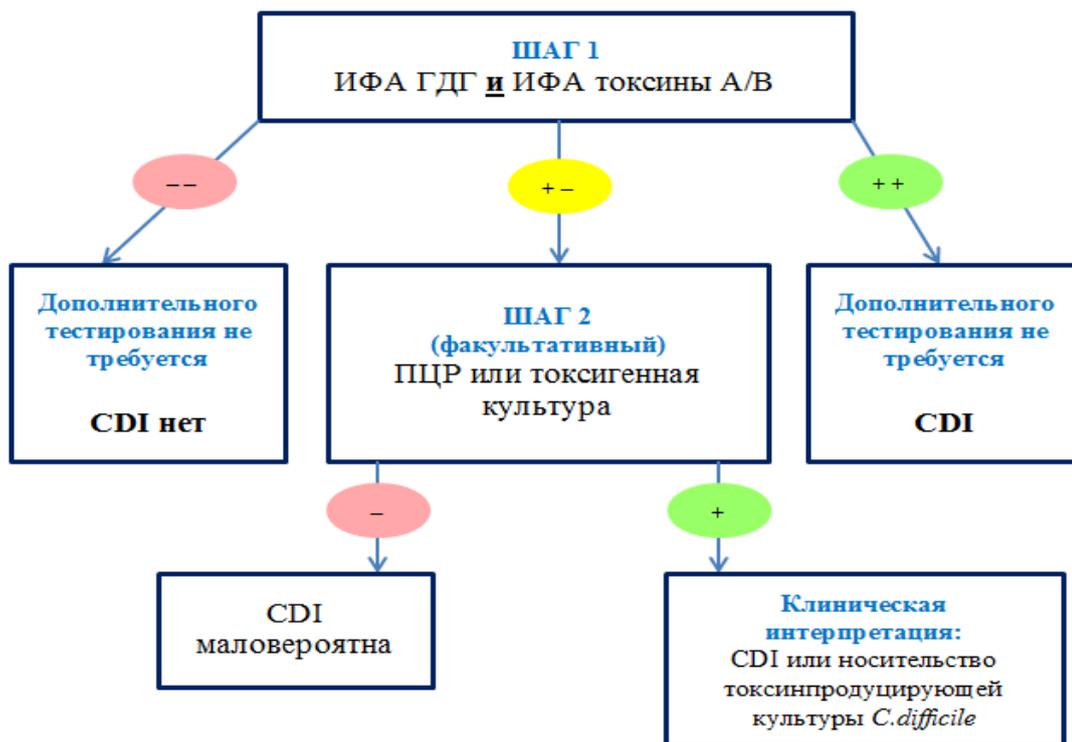


Рисунок 1. Алгоритмы диагностики инфекции, вызванной *Cl.difficile*

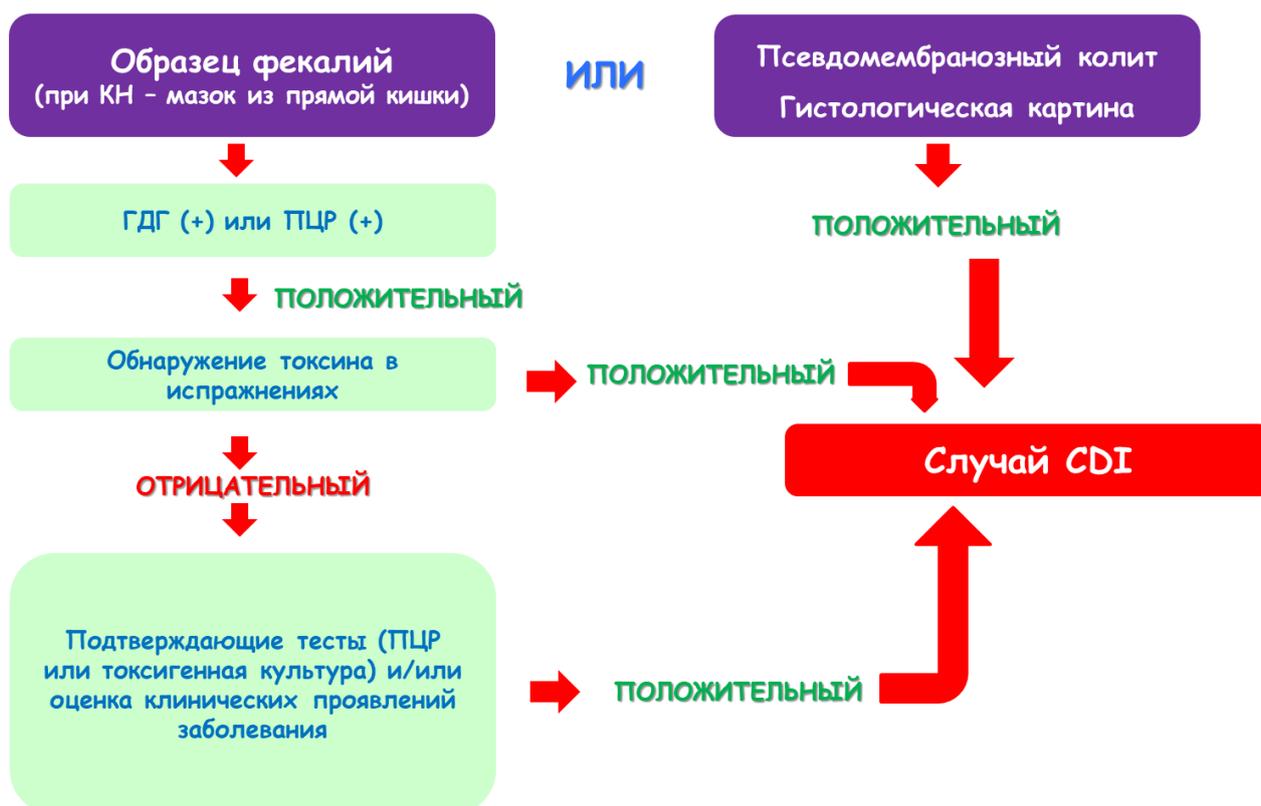
Кроме того, в случае тесного взаимодействия клиницистов и микробиологической лаборатории и направления для тестирования образцов неоформленного стула только от пациентов с обоснованным клиническим подозрением на CDI, возможно использовать для подтверждения диагноза как многоступенчатые алгоритмы, так и только ПЦР-детекцию генов токсинообразования.

ПЦР для детекции генов токсинообразования *Cl.difficile* является более чувствительным методом, чем ИФА, и может быть использована в качестве самостоятельного диагностического теста. В то же время молекулярно-генетические методы являются более дорогими и требуют большего количества рабочего времени в сравнении с другими распространенными в клинической практике методами диагностики CDI.

Хотя многоступенчатые алгоритмы представляют собой потенциально экономически выгодный подход к диагностике CDI, существует множество факторов, о которых следует помнить, прежде чем внедрять данные алгоритмы в рутинную практику. Во-первых, это распространенность глутамат-дегидрогеназа-положительных образцов в конкретной популяции. Например, у детей распространенность ГДГ-положительных образцов может быть очень высокой, что приводит к необходимости выполнять подтверждающий тест в большинстве случаев и, соответственно, повышает

необоснованные экономические затраты. Во-вторых, многоступенчатые алгоритмы диагностики занимают больше времени, и это необходимо учитывать в случае тяжелых форм CDI, где быстрый и точный диагноз может играть жизненноспасающее значение. В-третьих, выполнение нескольких тестов последовательно требует высокой квалификации персонала, соответствующего оснащения лаборатории и адекватных процедур контроля качества. В-четвертых, методы детекции ГДГ обладают несколько меньшей чувствительностью по сравнению с ПЦР, что может приводить в очень небольшом проценте случаев к ложноотрицательным результатам исследования. Таким образом, каждая лаборатория должна исследовать многоступенчатые алгоритмы диагностики CDI с учетом особенностей популяции пациентов конкретного учреждения здравоохранения и выбрать оптимальный подход.

Обобщенные принципы лабораторной диагностики инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, приведены на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Принципы лабораторной диагностики инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*

**Общие подходы к тестированию клинических образцов.** Несколько профессиональных сообществ США, Европы и Австралии опубликовали рекомендации по диагностике и терапии CDI, которые содержат перечень пациентов, у которых должен рассматриваться диагноз CDI; они также

рекомендуют тестировать каждого госпитализированного пациента, который имеет три и более эпизода неоформленного стула за 24-часовой период. При этом подчеркивается, что тестировать необходимо только неоформленные образцы стула за исключением очень редких клинических ситуаций, таких как кишечная непроходимость. Лаборатории должны иметь четкие критерии отклонения направленных для выявления токсин-продуцирующих *Cl.difficile* образцов фекалий, если они представляют собой оформленный стул. Кроме того, нет необходимости тестировать асимптомных пациентов, даже для контроля микробиологической эрадикации возбудителя после лечения.

Повторное тестирование образцов также имеет ограниченное значение, хотя в данном вопросе существуют определенные споры. Практика трехкратной отправки образцов фекалий для тестирования на CDI является стандартом для многих клинических лабораторий после широкого внедрения недостаточно чувствительных методов ИФА. Клиницисты посылают несколько образцов от одного и того пациента с целью компенсировать недостаточную чувствительность используемых лабораторных тестов. Однако многочисленные исследования продемонстрировали, что независимо от используемого диагностического метода (ИФА, реакции нейтрализации цитотоксина в культуре клеток или ПЦР) и тестируемой популяции пациентов, повторная отправка образцов фекалий не увеличивает результативность диагностики и может быть обманчивой, так как положительная прогностическая ценность уменьшается с каждым последующим тестом. В случае эпидемических вспышек заболевания диагностическая ценность повторного тестирования может быть выше, и, возможно, это единственная ситуация, в которой для диагностики CDI полезно повторное проведение ИФА.

В случае отсутствия возможности выполнения лабораторной диагностики и подтверждения инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*, допустимо использование лечения ex juvantibus при наличии характерной клинической картины и как минимум одного из следующих факторов риска у пациента:

- АБТ в ближайшие 1-3 месяца;
- пожилой возраст;
- неоднократные и длительные госпитализации;
- иммуносупрессия или тяжелая сопутствующая патология;
- хронические воспалительные заболевания кишечника;
- противоопухолевая терапия;
- абдоминальные хирургические вмешательства;
- вспышка CDI в учреждении здравоохранения.

## ЛЕЧЕНИЕ

В случае установления диагноза инфекции, вызванной *Cl. difficile*, необходимо немедленное введение адекватных мер инфекционного контроля для предотвращения распространения возбудителя внутри стационара. К этим мерам относятся: 1) как можно более раннее установление диагноза CDI; 2) микробиологический контроль объектов госпитальной среды; 3) обучение медицинского персонала; 4) адекватная контактная профилактика; 5) гигиена рук; 6) защитная одежда; 7) дезинфекция/стерилизация объектов, окружающих пациента, и медицинского оборудования; 8) разумная политика применения антибиотиков; 9) специфические мероприятия во время вспышек CDI.

Кроме того, необходимые лечебные мероприятия включают в себя:

- отмену всех назначенных антимикробных препаратов (при наличии возможности);
- адекватное восполнение теряемой жидкости и электролитов;
- запрет на назначение препаратов, угнетающих моторику желудочно-кишечного тракта (лоперамида и его аналогов);
- оценку необходимости продолжения терапии препаратами, снижающими кислотность желудочного сока.

Специфическая антимикробная терапия инфекций, вызванных *Cl.difficile*, определяется исходя из тяжести и особенностей течения CDI, а также сопутствующей патологии пациента.

### **1. Первый эпизод CDI: не тяжелое течение.**

Вне вспышки заболеваемости CDI и при (нетяжелой) CDI, явно индуцированной приемом антибактериальных средств, может быть приемлемым прекратить прием причинного антибиотика и наблюдать за клиническим эффектом в течение 48 часов, однако пациент в течение данного промежутка времени должен тщательно оцениваться на предмет появления любых клинических признаков ухудшения, когда немедленно назначается терапия.

В случае необходимости назначения лекарственных средств препаратами выбора являются ванкомицин (перорально 250 мг 4 раза в день 10 дней), тейкопланин (перорально 200 мг 2 раза в день 10 дней) или фидаксомицин (перорально 200 мг 2 раза в день 10 дней). В качестве альтернативной терапии в случае недоступности или наличия аллергических реакций на вышеуказанные лекарственные средства может быть использован метронидазол (перорально 500 мг 3 раза в день 10 дней).

## 2. Тяжелая и крайне тяжелая (молниеносная) CDI.

В случае **тяжелой CDI** в качестве препарата выбора должны быть использованы ванкомицин (перорально 250 мг 4 раза в день 10 дней) или тейкопланин (перорально 200 мг 2 раза в день 10 дней) или фидаксомицин (перорально 200 мг 2 раза в день 10 дней).

Фидаксомицин более предпочтителен у пациентов с **факторами риска рецидива CDI**:

- возраст 65 лет и старше;
- иммунодефицит;
- тяжелое течение CDI;
- CDI, вызванная гипервирулентными риботипами (риботипы 027/078/244);
- рецидив CDI в анамнезе.

В случае наличия у пациента **фульминантной CDI** необходимо назначение ванкомицина (перорально или в назогастральный зонд 500 мг 4 раза в сутки) или тейкопланина (перорально или в назогастральный зонд 400 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (внутривенно 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10-14 дней. В случае развития кишечной непроходимости возможно дополнительное введение ванкомицина per rectum в виде удерживающих клизм в дозе 500 мг на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида каждые 6 часов.

Использование метронидазола перорально при тяжелой CDI или жизнеугрожающем течении болезни недопустимо. Нежелательно использовать метронидазол более 14 дней ввиду потенциальных токсических эффектов.

У части пациентов с тяжелыми инфекциями, вызванным *Clostridioides difficile*, консервативная терапия не позволяет добиться улучшения состояния и предотвращения неблагоприятного исхода заболевания. В этом случае необходимо рассмотреть возможность **хирургического лечения**.

По результатам исследования, включавшего 165 пациентов с *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареей, требующих проведения интенсивной терапии, 30-дневная летальность после выполнения экстренной колэктомии составляла 34% в сравнении с 58% у пациентов, которые велись консервативно ( $p=0,008$ ). В другом исследовании, включавшем 199 пациентов с фульминантными CDI, госпитализированных за 12-летний период в один из американских госпиталей, летальность среди пациентов после хирургического вмешательства составляла 12,8%, а после консервативного лечения – 39,3% ( $p=0,001$ ). В настоящее время до 5% пациентов с инфекциями, вызванными *Clostridioides difficile*, в целом и до

20% пациентов с фульминантным течением CDI требуют выполнения хирургического вмешательства.

Показаниями к выполнению хирургического вмешательства служат:

- перфорация толстой кишки
- появление признаков синдрома системного воспалительного ответа и ухудшения клинического состояния, не отвечающего на антибактериальную терапию (включая токсический мегаколон, острый живот и тяжелую кишечную непроходимость).

Предшествующие оперативному вмешательству интубация пациента, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность или шок являются наиболее значимыми факторами риска послеоперационной летальности при фульминантных CDI. Необходимо отметить, что перечисленные выше факторы и показания служат лишь для определения минимального порога необходимости хирургического вмешательства и могут быть расширены при наличии объективных причин для более агрессивного ведения пациента.

Выполнение оперативного вмешательства оптимально в течение 48 часов после начала консервативной терапии (в случае отсутствия клинико-лабораторного ответа на ее проведение), или появления признаков полиорганной недостаточности или перфорации кишечника. Для хирургического лечения инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, могут быть использованы два вмешательства: колэктомия и формирование илеостомы с возможным последующим кишечным лаважом ванкомицином.

Данные небольших исследований, указывают на более высокую летальность при выполнении гемиколэктомии (86–100%) по сравнению с тотальной колэктомией (11,1%–57%). В то же время, летальность, ассоциированная с выполнением экстренной колэктомии, особенно при позднем ее выполнении, достаточно высока и составляет по данным разных авторов от 34% до 80%. В исследовании Y. Al-Abed et al. неблагоприятный исход наблюдался у 75% пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями после выполнения колэктомии. S.O. Ali et al. установили, что среди пациентов с летальным исходом после хирургического вмешательства достоверно чаще встречались более высокий уровень лейкоцитов периферической крови ( $23 \times 10^9/\text{л}$  и  $40 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,01$ ) и полиорганная недостаточность (16% и 47%, для выживших и умерших пациентов, соответственно;  $p < 0,05$ ).

С другой стороны, C.W. Seder et al. установили, что проведение колэктомии до развития легочной и/или почечной недостаточности приводит

к снижению летальности у пациентов с фульминантными CDI в целом и в группе старше 65 лет в особенности. В исследовании J.C. Vurn et al. было установлено, что продолжительность консервативного лечения до операции, потребность в вазопрессорах и нарушение ментального статуса являются независимыми предикторами летальности при выполнении колэктомии по поводу колита, вызванного *Clostridioides difficile*. В данном исследовании у пациентов с неблагоприятным исходом после колэктомии продолжительность консервативного лечения до операции составляла в среднем 6,4 дня, а у пациентов с благоприятным исходом – 3 дня. Таким образом, принципиальным моментом в лечении фульминантных форм инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, является как можно более раннее проведение хирургического вмешательства в случае наличия у пациента показаний к его выполнению.

Наложение илеостомы с последующим кишечным лаважом ванкомицином является более щадящим вмешательством и сопровождается более низкими показателями летальности после ее выполнения. В частности, в исследовании с историческим контролем D. Neal et al., включавшем 42 пациента с тяжелыми инфекциями, вызванными *Clostridioides difficile*, наблюдалось снижение летальности с 50% до 19% при наложении петлевой илеостомы с кишечным лаважом по сравнению с колэктомией. При этом у 83% пациентов операция была выполнена лапароскопически, а у 93% пациентов удалось сохранить кишку при использовании данной методики.

### **3. Первый рецидив CDI.**

В случае использования при первоначальном эпизоде CDI метронидазола у данной категории пациентов возможно использовать ванкомицин (тейкопланин) в стандартных дозировках (перорально 250 мг 4 раза в день 10 дней для ванкомицина и перорально 400 мг 2 раза в день 10 дней для тейкопланина).

В случае предшествующего использования ванкомицина (тейкопланина) для терапии CDI следует использовать продленную пульс-терапию ванкомицином (перорально 250 мг 4 раза в день 10-14 дней, затем перорально 250 мг 2 раза в день 7 дней, затем перорально 250 мг 1 раз в день 7 дней, затем перорально 250 мг 1 раз в 2-3 дня 2-8 недель). При наличии возможности, показано назначение фидаксомина перорально 200 мг 2 раза в день 10 дней или 200 мг 2 раза в день 5 дней, затем 200 мг через день 20 дней.

У пациентов с рецидивом в первые 6 месяцев после первоначального эпизода при наличии возможности показано назначение безлотовумаба (моноклональное антитело к токсину В *Clostridioides difficile*; внутривенно

10 мг/кг однократно в течение 60 минут) на фоне антибактериальной терапии. Наибольший эффект наблюдается у пациентов с факторами риска рецидива (см. подраздел «2. Тяжелая и крайне тяжелая (молниеносная) CDI»).

#### 4. Многократно рецидивирующая CDI.

Препаратом выбора является фидаксомицин перорально 200 мг 2 раза в день 10 дней или 200 мг 2 раза в день 5 дней, затем 200 мг через день 20 дней. В качестве альтернативы возможно использование ванкомицина в стандартной дозировке (перорально 250 мг 4 раза в день 10 дней) с последующим назначением рифаксимина (перорально 400 мг 3 раза в день 20 дней) **или** продленной пульс-терапии ванкомицином. Не антибактериальная терапия в комбинации с пероральными антибиотиками.

У пациентов с рецидивом в течение первых 6 месяцев после предыдущего рецидива при наличии возможности показано назначение безлтоксумаба (внутривенно 10 мг/кг однократно в течение 60 минут) на фоне антибактериальной терапии. Наибольший эффект наблюдается у пациентов с факторами риска рецидива (см. подраздел «2. Тяжелая и крайне тяжелая (молниеносная) CDI»).

Для многократных рецидивов CDI, не отвечающей на повторные курсы антибиотиков, рекомендуется **трансплантация фекалий** в комбинации с пероральной антибиотикотерапией. Впервые в современной медицине данный метод был успешно применен в 50-х годах XX века для лечения 4 пациентов с псевдомембранозным колитом.

У здоровых людей кишечник колонизирован множеством (> 1000 видов) бактерий с преобладанием *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. По данным многочисленных исследований у пациентов с CDI наблюдается снижение содержания или отсутствие данных микроорганизмов в кишечнике, а также снижение разнообразия микробиоты кишечника. А у пациентов с рецидивирующими инфекциями, вызванными *Clostridioides difficile*, в составе кишечной микробиоты преобладают типы *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Трансплантация фекалий здорового донора позволяет достаточно быстро восстановить нормальный микробиоценоз кишечника. По данным исследования А. Khoruts et al. после трансплантации фекалий микробиота кишечника реципиента остается подобной микробиоте донора в течение как минимум 2 недель после процедуры. F. Broecker et al. описали клинический случай пациента с многократно рецидивирующей CDI, который после однократной трансплантации фекалий имел нормальный микробиоценоз кишечника спустя 3 года после процедуры без признаков колонизации *Cl.difficile*.

В рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 42 пациента с рецидивирующими инфекциями, вызванными *Clostridioides difficile*, E. van Nood et al. сравнивали три режима антиклостридиальной терапии: 1) пероральный прием ванкомицина в дозе 500 мг 4 раза в сутки в течение 4 дней с последующим кишечным лаважом и трансплантацией фекалий через назодуоденальный зонд; 2) пероральный прием ванкомицина в дозе 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней; 3) пероральный прием ванкомицина в дозе 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней с последующим кишечным лаважом. В первой группе после однократной трансплантации фекалий клиническая эффективность терапии составила 81%, а после повторной трансплантации фекалий от другого донора пациентам с неполным ответом на терапию – 93,8%. Во второй и третьей группах клиническая эффективность терапии составила 31% и 23%, соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом было отмечено, что у пациентов первой группы подобно здоровым донорам значительно повысилось разнообразие кишечной микробиоты с увеличением представительства в ней бактероидов и протеобактерий.

В нерандомизированных небольших в большинстве своем ретроспективных исследованиях клиническая эффективность метода трансплантации фекалий при рецидивирующих инфекциях, вызванных *Clostridioides difficile*, варьировала от 73% до 100%. В ходе 2 систематических обзоров несравнительных описательных исследований, клинических случаев и клинических исследований, опубликованных до февраля и июня 2013 года, было установлено, что клиническая эффективность трансплантации фекалий у пациентов с CDI (в абсолютном большинстве с рецидивирующими CDI) составляет от 80% до 98%. Причем вероятность разрешения диареи у этих пациентов варьирует в зависимости от места введения донорских фекалий: 81% при введении в желудок, 86% – в тонкий кишечник, 93% – в слепую или восходящую ободочную кишку, 84% – в дистальные отделы толстого кишечника. С другой стороны R. Postigo и J.H. Kim в своем обзоре 12 клинических исследований (182 пациента) продемонстрировали отсутствие различий по клинической эффективности в случае выполнения трансплантации фекалий через нозогастральный зонд или при колоноскопии (93,2% и 85,3%, соответственно;  $p = 0,162$ ). Необходимо также отметить, что в соответствии с результатами систематического обзора выполненного E. Gough et al., объединившего данные о 317 пациентах из 27 исследований, клиническая эффективность трансплантации фекалий выше в том случае, если в качестве донора выступает генетический родственник, а не просто здоровый человек (93,3% и 84%, соответственно). В том же

систематическом обзоре авторами было показано, что в случае использования менее 50 г фекалий для трансплантации, риск рецидива CDI возрастает в 4 раза.

Технически трансплантация фекалий выполняется путем введения жидкой суспензии испражнений через назогастральный или назодуоденальный зонд, колоноскоп или высокие клизмы в желудочно-кишечный тракт пациента. В настоящее время возможно также введение фекалий *per os* в виде капсул с кишечнорастворимой оболочкой.

Трансплантация фекалий показана пациентам: 1) с рецидивирующими или повторными инфекциями, вызванными *Clostridioides difficile*; 2) с более чем 3 эпизодами нетяжелой CDI; 3) с более чем 2 эпизодами тяжелой CDI, требующими госпитализации; 4) не отвечающих на «пульс-терапию» ванкомицином в течение 6-8 недель; 5) не отвечающим на стандартную терапию CDI в течение 1 недели (для нетяжелой инфекции) / 48 часов (для тяжелой инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*).

Возможно также использование трансплантации фекалий с целью модификация микробиоты кишечника у пациентов с выраженной иммуносупрессией (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и др.) у пациентов с наличием носительства токсигенных штаммов *Cl.difficile*.

В качестве редких осложнений данной методики к настоящему времени описаны илеус, диарея, боль и дискомфорт в животе, вздутие и урчание в животе, отрыжка, дискомфорт в области анального отверстия. Кроме того, описаны два случая заражения норовирусами в результате выполнения трансплантации фекалий от клинически здоровых доноров. В ряде случаев, преимущественно у пациентов с умеренной или выраженной иммуносупрессией, описано развитие сепсиса, вызванного *E.coli*, после трансплантации фекалий у пациента с рецидивирующей CDI.

Подходы к антибактериальной терапии различных вариантов CDI суммированы в таблице 4.

Таблица 4.

Антибактериальная терапия инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*

Вариант CDI	Клинико-лабораторная характеристика	Антибактериальная терапия
<b>Начальный эпизод</b> (нетяжелое течение)	лейкоцитоз $\leq 15 \times 10^9/\text{л}$ , креатинин сыворотки $< 133$ мкмоль/л	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Ванкомицин</b> 250 мг 4 р/сут 10 дней внутрь, или</li> <li>➤ <b>Тейкоплагин</b> 200 мг 2 р/сут 10 дней внутрь, или</li> <li>➤ <b>Фидаксомицин</b> 200 мг 2 р/сут 10 дней внутрь</li> <li>➤ При недоступности первых трех: <b>метронидазол</b> 500 мг 3 р/сут внутрь 10 дней</li> </ul>
<b>Начальный эпизод</b> (тяжелое течение)	лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$ , креатинин сыворотки $> 133$ мкмоль/л	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Ванкомицин</b> 250 мг 4 р/сут 10 дней внутрь, или</li> <li>➤ <b>Тейкоплагин</b> 200 мг 2 р/сут 10 дней внутрь, или</li> <li>➤ <b>Фидаксомицин</b> 200 мг 2 р/сут 10 дней внутрь или 200 мг 2 раза в день 5 дней, затем 200 мг через день 20 дней</li> </ul>
<b>Начальный эпизод</b> (фульминантное течение)	Гипотензия или шок, кишечная непроходимость, мегаколон	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Ванкомицин</b> 500 мг 4 р/сут или <b>Тейкоплагин</b> 400 мг 2 р/сут внутрь или через назогастральный зонд +</li> <li>➤ При кишечной непроходимости – <b>Ванкомицин</b> 500 мг 4 р/сут ректально +</li> <li>➤ <b>Метронидазол</b> 500 мг 3 р/сут в/в (особенно при кишечной непроходимости)</li> </ul>
<b>Первый рецидив</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Тейкоплагин</b> 200 мг 2 р/сут или <b>Ванкомицин</b> 250 мг 4 р/сут 10 дней внутрь (если для лечения начального эпизода применялся метронидазол)</li> <li>➤ <b>Продленная терапия</b></li> </ul>

Вариант CDI	Клинико-лабораторная характеристика	Антибактериальная терапия
		<p><b>ванкомицином</b> (если ванкомицин или тейкопланин применялись для лечения начального эпизода) – Ванкомицин 250 мг 4 р/сут внутрь 10 дней, затем 2 р/сут 1 неделю, затем 1 р/сут 1 неделю, затем каждые 2-3 дня 2-8 недель</p> <p>➤ <b>Фидаксомицин</b> 200 мг 2 р/сут внутрь 10 дней или 200 мг 2 раза в день 5 дней, затем 200 мг через день 20 дней (если ванкомицин или тейкопланин применялись для лечения начального эпизода)</p>
<b>Второй и последующие рецидивы</b>		<p>➤ <b>Продленная терапия ванкомицином</b> – Ванкомицин 250 мг 4 р/сут внутрь 10 дней, затем 2 р/сут 1 неделю, затем 1 р/сут 1 неделю, затем каждые 2-3 дня 2-8 недель, или</p> <p>➤ <b>Ванкомицин</b> 250 мг 4 р/сут внутрь 10 дней, затем <b>Рифаксимин</b> 400 мг 3 р/сут 20 дней внутрь, или</p> <p>➤ <b>Фидаксомицин</b> 200 мг 2 р/сут внутрь 10 дней или 200 мг 2 раза в день 5 дней, затем 200 мг через день 20 дней (если ванкомицин или тейкопланин применялись для лечения ранее)</p> <p>➤ <b>Трансплантация фекальной микробиоты</b></p>

### 5. Использование пробиотиков при инфекциях, вызванных *Cl.difficile*.

С учетом того, что одну из ключевых ролей в патогенезе инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, играет нарушение микробиоты кишечника, восстановление его нормального состояния с помощью пробиотиков и/или

трансплантации фекалий рассматривается как еще один потенциальный способ улучшения исходов заболевания, ускорения эрадикации клостридий и предотвращения рецидивов заболевания. По данным относительно старого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, опубликованного в 1994 году L.V. McFarland et al., назначение пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii*, в дозе 1 г в сутки пациентам с CDI в течение 4 недель на фоне стандартной антибактериальной терапии (ванкомицин или метронидазол) а затем еще 4 недели после окончания терапии, приводило к значительному снижению риска развития рецидивов инфекции (отношение рисков 0,43; 95% доверительный интервал 0,20–0,97). Назначение *Saccharomyces boulardii* было эффективным у пациентов с рецидивирующими инфекциями, вызванными *Clostridioides difficile* (частота рецидивов 34,6% и 64,7% для опытной и контрольной групп, соответственно ( $p=0,04$ )), однако в случае первичной CDI – значимой разницы между обеими группами не наблюдалось (19,3% и 24,2%, соответственно ( $p=0,86$ )). По данным небольшого исследования типа «случай-контроль», в которое вошли 22 пациента отделений реанимации и интенсивной терапии, назначение *Lactobacillus plantarum* 299v приводит к снижению частоты колонизации *Cl. difficile* у данной группы пациентов (0 и 19% для исследуемой и контрольной групп, соответственно ( $p<0,05$ )).

S.M. Surawicz et al. продемонстрировали эффективность пробиотика на основе *Saccharomyces boulardii* в снижении частоты рецидивов CDI при назначении его в дозе  $2 \times 10^{10}$  КОЕ в день в течение 4 недель после терапии высокими дозами ванкомицина (500 мг 4 раза в сутки 10 дней) в сравнении с плацебо (16,7% и 50%, соответственно ( $p<0,05$ )). При этом в случае использования в качестве предшествующей терапии стандартных доз ванкомицина (125 мг 4 раза в сутки) и метронидазола (1 г в сутки) подобного эффекта не наблюдалось.

В моноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании итальянских авторов, включавшем 275 пациентов, было установлено, что назначение *Saccharomyces boulardii* в течение 48 часов после назначения антибактериальной терапии и продолжающееся до 7 дня после ее отмены, не приводит к снижению частоты антибиотик-ассоциированной диареи и инфекций, вызванных *Clostridioides difficile* (15,1% и 13,3% ( $p=0,71$ ), 2,8% и 2,0% ( $p=1,00$ ) для групп, где назначался и не назначался пробиотик, соответственно). В другом двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании, включавшем 138 госпитализированных пациентов, получавших антибиотики по различным показаниям, S Plummer et al. продемонстрировали, что

назначение пробиотика, содержащего *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, во время проведения антибактериальной терапии не приводит к снижению частоты возникновения антибиотик-ассоциированных диарей (2,9% в группе пробиотика и 7,25% в группе плацебо ( $p=0,44$ )), однако снижает вероятность колонизации пациента токсин-продуцирующими штаммами *Clostridioides difficile*. Колонизация токсин-продуцирующими изолятами клостридий наблюдалась у 46% и 78% пациентов в группе пробиотика и плацебо, соответственно ( $p<0,001$ ).

X.W. Gao et al. в моноцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 255 пациентов, продемонстрировали, что с увеличением дозы пробиотика ассоциировано увеличение эффективности профилактики антибиотик-ассоциированной диареи в целом и *Cl. difficile*-ассоциированной диареи в частности. С другой стороны, S.J. Allen et al. в мультицентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом параллельном исследовании у 2981 пациента в возрасте  $\geq 65$  лет, находившихся на антибактериальной терапии как минимум одним препаратом, не смогли продемонстрировать эффективность одновременного назначения пробиотика, содержащего два штамма лактобацилл и два штамма бифидобактерий в большом количестве (в целом  $6 \times 10^{10}$  микроорганизмов в день) в течение 21 дня для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и CDI. Отношения рисков составляли 1,04 (95% доверительный интервал 0,84–1,28) и 0,71 (95% доверительный интервал 0,34–1,47) для антибиотик-ассоциированной и *Cl. difficile*-ассоциированной диареи, соответственно.

В ходе систематического обзора и мета-анализа 16 релевантных рандомизированных клинических исследований, опубликованных к маю 2012 года, R. Pattani et al. установили, что одновременное назначение антибиотиков и пробиотиков приводит к снижению риска развития как антибиотик-ассоциированной диареи (отношение рисков 0,61; 95% доверительный интервал 0,47–0,79), так и инфекций, вызванных *Clostridioides difficile* (отношение рисков 0,37; 95% доверительный интервал 0,22–0,61).

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно доказательств для назначения пробиотиков, токсин-связывающих смол и полимеров или моноклональных антител для лечения инфекции, вызванной *Cl. difficile*. С другой стороны, назначение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus spp.* или *Saccharomyces boulardii*, одновременно с антибактериальными препаратами у пациентов с факторами риска развития инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*, снижает риск развития антибиотик-ассоциированных диарей и CDI.

## ПРОФИЛАКТИКА

Предотвращение госпитального распространения *Cl. difficile* основано на строгом соблюдении мер инфекционного контроля. Наиболее часто передача спор *Cl. difficile* (сохраняют жизнеспособность в течение 40 дней) в организациях по оказанию медицинской помощи происходит в основном через руки медицинского персонала, ухаживающих лиц, а также многоразовые предметы медицинского назначения (предметы ухода за пациентами, инструментарий, стетоскопы, градусники, раковины, судна и др.), при неверном выборе средств для дезинфекции (например, спиртсодержащих), игнорировании концепции «изолированный пациент» и отсутствии использования перчаток в ходе контакта с инфицированным пациентом. Раствор хлорноватистой кислоты считается наиболее эффективным средством для обработки предметов окружающей среды с целью профилактики распространения *Cl. difficile*.

Стратегия предотвращения CDI:

1. Изолировать и принять строгие меры инфекционного контроля (ИК) при контакте с подозреваемой или подтвержденной CDI:

обязательная изоляция пациента контакте с подозреваемой или подтвержденной CDI (концепция «изолированный пациент»: одноместная палата с санузлом, отдельное оборудование+обработка);

если одноместные палаты недоступны, пациенты с подтвержденным диагнозом CDI помещаются вместе.

Для пациентов с подтвержденной CDI необходимо соблюдение мер ИК (перчатки, гигиена рук с мылом и водой) – при любом контакте в течение как минимум 48 часов после исчезновения диареи или до прекращения госпитализации

При переводе пациента необходимо информировать принимающее отделение или учреждение о статусе CDI пациента, чтобы меры ИК сохранялись в новом месте нахождения пациента.

2. Дезинфекция госпитальной среды:

ежедневная дезинфекция палаты пациентов с CDI, используя спороцидное дезсредство по отношению к *Cl. difficile*;

тщательная дезинфекция среды, в которой осуществляется уход за пациентом (в том числе в непосредственной близости от пациента + поверхности с высоким уровнем касания), по крайней мере, один раз в день, включая санузел;

обязательная дезинфекция всего общего оборудования перед использованием другим пациентом (например, инвалидные коляски, каталки);

проведение заключительной дезинфекции после перевода / выписки пациента с CDI с применением спорицидного дезинфектанта;

дезинфекция всех помещений, которые были загрязнены во время посещений пациентов с подозрением или подтвержденной CDI (например, радиология, отделения неотложной помощи, физиотерапия), применяя спорицидное в отношении *Cl. difficile* дезсредство.

3. Мониторинг за соблюдением мер инфекционного контроля и расследование вспышек *Cl. difficile*:

регистрация эпизодов CDI в учреждении и различных отделениях (частота);

внутреннее эпидрасследование вспышек (с выявлением факторов риска CDI, включая обоснованность назначения антибактериальной терапии (например, использование антибиотиков высокого риска) и пробелы в мерах инфекционного контроля);

обучение медицинского персонала методам профилактики CDI;

соблюдение гигиены рук и контактных мер предосторожности (персонал/посетители);

мониторинг дезинфекции палат и оборудования;

анализ изменений в заболеваемости (или частоте), выявление осложнений (включая рецидивы), оценка тяжести CDI;

использование дополнительной дезинфекции палат CDI с помощью бесконтактных технологий (например, УФ-светом, роботы).

4. Контроль за назначением и применением антибиотиков:

оценка целесообразности назначения антибиотиков, которые представляют наибольший риск CDI (особенно фторхинолоны и цефалоспорины 3-го и 4-го поколения);

строгое следование клиническим протоколам лечения при назначении антибактериальных лекарственных средств;

мониторинг состояний, которые обычно приводят к применению антибиотиков высокого риска (например, бессимптомная бактериурия и инфекции мочевыводящих путей, внебольничная пневмония), чтобы свести к минимуму использование антибиотиков высокого риска;

контроль продолжительности антибактериальной терапии;

ограничение использования неантибиотических препаратов пациентами (например, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов), которые предположительно повышают риск CDI;

информирование пациента о продолжительности приема антибиотиков после выписки.

В исключительных случаях при необходимости назначения/продолжения системной антибактериальной терапии антибактериальными лекарственными средствами высокого риска в течение 1 месяца после окончания терапии инфекции, вызванной *Cl.difficile*, особенно у пациентов с факторами риска тяжелого течения CDI возможно назначение для профилактики развития рецидива ванкомицина (перорально 250 мг 1 раз в день) или фидаксомицина (перорально 200 мг 1 раз в день).

## ЛИТЕРАТУРА

1. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients / M. Sartelli [и др.] // World journal of emergency surgery: WJES. – 2019. – Vol. 14. – P. 8.
2. A Clostridium difficile infection «intervention»: change in toxin assay results in fewer C difficile infection cases without changes in patient outcomes / Z. Han [и др.] // American journal of infection control. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 349-353.
3. Acute appendicitis in the setting of Clostridium difficile colitis: case report and review of the literature / T.A. Brown [и др.] // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 969-971.
4. Application of multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis to determine clonal spread of toxin A-negative Clostridium difficile in a general hospital in Buenos Aires, Argentina / A. Goorhuis [и др.] // Clinical microbiology and infection. – 2009. – Vol. 15, № 12. – P. 1080-1086.
5. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // Clinical infectious diseases. – 1992. – Vol. 15, № 4. – P. 573-581.
6. Bartlett J.G. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection / J.G. Bartlett, D.N. Gerding // Clinical infectious diseases. – 2008. – Vol. 46, Suppl 1. – P. S12-18.
7. Bayardelle P. Importance of culture for detection of Clostridium difficile toxin from stool samples to report true incidence and mortality related to C. difficile in hospitals / P. Bayardelle // Clinical infectious diseases. – 2009. – Vol. 49, № 7. – P. 1134-1135.
8. Burnham C.-A.D. Diagnosis of Clostridium difficile infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories / C.-A.D. Burnham, K.C. Carroll // Clinical microbiology reviews. – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 604-630.
9. Cardona D.M. Evaluation of repeat Clostridium difficile enzyme immunoassay testing / D.M. Cardona, K.H. Rand // Journal of clinical microbiology. – 2008. – Vol. 46, № 11. – P. 3686-3689.
10. Carroll K.C. Tests for the diagnosis of Clostridium difficile infection: the next generation / K.C. Carroll // Anaerobe. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 170-174.
11. Clinical and laboratory evaluation of a real-time PCR for Clostridium difficile toxin A and B genes / E. de Jong [и др.] // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2012. – Vol. 31, № 9. – P. 2219-2225.

12. Clinical and microbiologic characteristics of tcdA-negative variant clostridium difficile infections / J. Kim [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 109.
13. 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 [и др.] // Infection control and hospital epidemiology. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 431-455.
14. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults / S. Johnson [и др.] // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73, № 5. – P. e1029–e1044.
15. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with Clostridium difficile infection / M. Girotra [и др.] // Saudi journal of gastroenterology. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 133-139.
16. Clostridium difficile laboratory testing in Australia and New Zealand: national survey results and Australasian Society for Infectious Diseases recommendations for best practice / J.K. Ferguson [и др.] // Pathology. – 2011. – Vol. 43, № 5. – P. 482-487.
17. Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms / S.M. Novak-Weekley [и др.] // Journal of clinical microbiology. – 2010. – Vol. 48, № 3. – P. 889-893.
18. Comparison of a commercial real-time PCR assay for tcdB detection to a cell culture cytotoxicity assay and toxigenic culture for direct detection of toxin-producing Clostridium difficile in clinical samples / P.D. Stamper [и др.] // Journal of clinical microbiology. – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 373-378.
19. Comparison of BD GeneOhm Cdiff real-time PCR assay with a two-step algorithm and a toxin A/B enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of toxigenic Clostridium difficile infection / E.J. Kvach [и др.] // Journal of clinical microbiology. – 2010. – Vol. 48, № 1. – P. 109-114.
20. Comparison of five assays for detection of Clostridium difficile toxin / K.C. Chapin [и др.] // The Journal of molecular diagnostics. – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 395-400.
21. Comparison of nine commercially available Clostridium difficile toxin detection assays, a real-time PCR assay for C. difficile tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods / K. Eastwood [и др.] // Journal of clinical microbiology. – 2009. – Vol. 47, № 10. – P. 3211-3217.

22. Comparison of perirectal versus rectal swabs for detection of asymptomatic carriers of toxigenic *Clostridium difficile* / D.S. Rogers [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2013. – Vol. 51, № 10. – P. 3421-3422.
23. Derivation and validation of a simple, accurate and robust prediction rule for risk of mortality in patients with *clostridium difficile* infection / E. Butt [и др.] // *BMC infectious diseases*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 316.
24. Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in pediatric stool samples: an evaluation of Quik Check Complete Antigen assay, BD GeneOhm Cdiff PCR, and ProGastro Cd PCR assays / S.B. Selvaraju [и др.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 224-229.
25. Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in stool samples by real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *C. difficile*-associated diarrhea / L.R. Peterson [и др.] // *Clinical infectious diseases*. – 2007. – Vol. 45, № 9. – P. 1152-1160.
26. Effect on diagnostic yield of repeated stool testing during outbreaks of *Clostridium difficile*-associated disease / S.B. Debast [и др.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 622-624.
27. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin / J.R. Ticehurst [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 1145-1149.
28. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI) / M.J.T. Crobach [и др.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2009. – Vol. 15, № 12. – P. 1053-1066.
29. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection / S.B. Debast [и др.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2014. – Vol. 20, Suppl 2. –P. 1-26.
30. Evaluation of a new molecular test, the BD Max Cdiff, for detection of toxigenic *Clostridium difficile* in fecal samples / R. Le Guern [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2012. – Vol. 50, № 9. – P. 3089-3090.
31. Evaluation of the C.Diff Quik Chek Complete Assay, a new glutamate dehydrogenase and A/B toxin combination lateral flow assay for use in rapid, simple diagnosis of *clostridium difficile* disease / S.E. Sharp [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 2082-2086.
32. Evaluation of the chromogenic agar chromID *C. difficile* / C. Eckert [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2013. – Vol. 51, № 3. – P. 1002-1004.

33. Evolution of testing algorithms at a university hospital for detection of *Clostridium difficile* infections / K. Culbreath [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2012. – Vol. 50, № 9. – P. 3073-3076.
34. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications / R.M. Dallal [и др.] // *Annals of surgery*. – 2002. – Vol. 235, № 3. – P. 363-372.
35. Garimella P.S. The utility of repeat enzyme immunoassay testing for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection: a systematic review of the literature / P.S. Garimella, R. Agarwal, A. Katz // *Journal of postgraduate medicine*. – 2012. – Vol. 58, № 3. – P. 194-198.
36. Glutamate dehydrogenase is highly conserved among *Clostridium difficile* ribotypes / R.J. Carman [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 1425-1426.
37. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections / C.M. Surawicz [и др.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108, № 4. – P. 478-498.
38. Hink T. A systematic evaluation of methods to optimize culture-based recovery of *Clostridium difficile* from stool specimens / T. Hink, C.-A.D. Burnham, E.R. Dubberke // *Anaerobe*. – 2013. – Vol. 19. – P. 39-43.
39. Hookman P. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis / P. Hookman, J.S. Barkin // *World journal of gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, № 13. – P. 1554-1580.
40. How to: Surveillance of *Clostridium difficile* infections / M. Krutova [и др.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 469-475.
41. Ileal perforation secondary to *Clostridium difficile* enteritis: report of 2 cases / F.D. Hayetian [и др.] // *Archives of surgery*. – 2006. – Vol. 141, № 1. – P. 97-99.
42. Impact of clinical symptoms on interpretation of diagnostic assays for *Clostridium difficile* infections / E.R. Dubberke [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 2887-2893.
43. Impact of strain type on detection of toxigenic *Clostridium difficile*: comparison of molecular diagnostic and enzyme immunoassay approaches / F.C. Tenover [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2010. – Vol. 48, № 10. – P. 3719-3724.
44. Increasing prevalence of toxin A-negative, toxin B-positive isolates of *Clostridium difficile* in Korea: impact on laboratory diagnosis / H. Kim [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2008. – Vol. 46, № 3. – P. 1116-1117.

45. Indications and Relative Utility of Lower Endoscopy in the Management of Clostridium difficile Infection / N.E. Burkart [и др.] // Gastroenterology research and practice. – 2011. – Vol. 2011. – P. 626582.
46. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile / R.-P. Vonberg [и др.] // Clinical microbiology and infection. – 2008. – Vol. 14, Suppl 5. – P. 2-20.
47. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection can molecular amplification methods move us out of uncertainty? / F.C. Tenover [и др.] // The Journal of molecular diagnostics: JMD. – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 573-582.
48. Lack of effect of strain type on detection of toxigenic Clostridium difficile by glutamate dehydrogenase and polymerase chain reaction / S.D. Goldenberg [и др.] // Diagnostic microbiology and infectious disease. – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 417-419.
49. Libby D.B. Bacteremia due to Clostridium difficile--review of the literature / D.B. Libby, G. Bearman // International journal of infectious diseases. – 2009. – Vol. 13, № 5. – P. e305-309.
50. Multicenter evaluation of a new screening test that detects Clostridium difficile in fecal specimens / L. Zheng [и др.] // Journal of clinical microbiology. – 2004. – Vol. 42, № 8. – P. 3837-3840.
51. New types of toxin A-negative, toxin B-positive strains among clinical isolates of Clostridium difficile in Australia / B. Elliott [и др.] // Journal of medical microbiology. – 2011. – Vol. 60, № 8. – P. 1108-1111.
52. Ota K.V. Clostridium difficile testing algorithms using glutamate dehydrogenase antigen and C. difficile toxin enzyme immunoassays with C. difficile nucleic acid amplification testing increase diagnostic yield in a tertiary pediatric population / K.V. Ota, K.L. McGowan // Journal of clinical microbiology. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 1185-1188.
53. Outcome after colectomy for Clostridium difficile colitis / W.E. Longo [и др.] // Diseases of the colon and rectum. – 2004. – Vol. 47, № 10. – P. 1620-1626.
54. Outcomes in patients tested for Clostridium difficile toxins / C.R. Polage [и др.] // Diagnostic microbiology and infectious disease. – 2012. – Vol. 74, № 4. – P. 369-373.
55. Peterson L.R. Does my patient have Clostridium difficile infection? / L.R. Peterson, A. Robicsek // Annals of internal medicine. – 2009. – Vol. 151, № 3. – P. 176-179.
56. Planche T. Reference assays for Clostridium difficile infection: one or two gold standards? / T. Planche, M. Wilcox // Journal of clinical pathology. – 2011. – Vol. 64, № 1. – P. 1-5.

57. Prospective assessment of two-stage testing for *Clostridium difficile* / A. Arnold [и др.] // *The Journal of hospital infection*. – 2010. – Vol. 76, № 1. – P. 18-22.
58. Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients / R.J. van den Berg [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2005. – Vol. 43, № 10. – P. 5338-5340.
59. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile* / L. Fenner [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2008. – Vol. 46, № 1. – P. 328-330.
60. Rapid detection of toxigenic strains of *Clostridium difficile* in diarrheal stools by real-time PCR / F. Barbut [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2009. – Vol. 47, № 4. – P. 1276-1277.
61. Repeat stool testing for *Clostridium difficile* using enzyme immunoassay in patients with inflammatory bowel disease increases diagnostic yield / A. Deshpande [и др.] // *Current medical research and opinion*. – 2012. – Vol. 28, № 9. – P. 1553-1560.
62. She R.C. Evaluation of enzyme immunoassays to detect *Clostridium difficile* toxin from anaerobic stool culture / R.C. She, R.J. Durrant, C.A. Petti // *American journal of clinical pathology*. – 2009. – Vol. 131, № 1. – P. 81-84.
63. Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic *Clostridium difficile* / S.D. Goldenberg [и др.] // *The Journal of hospital infection*. – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 48-54.
64. Unnecessary repeat *Clostridium difficile* PCR testing in hospitalized adults with *C. difficile*-negative diarrhea / J.A. Nistico [и др.] // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 97-99.
65. Use of a selective enrichment broth to recover *Clostridium difficile* from stool swabs stored under different conditions / L.G. Arroyo [и др.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2005. – Vol. 43, № 10. – P. 5341-5343.
66. Utility of perirectal swab specimens for diagnosis of *Clostridium difficile* infection / S. Kundrapu [и др.] // *Clinical infectious diseases*. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 1527-1530.
67. Voth D.E. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease / D.E. Voth, J.D. Ballard // *Clinical microbiology reviews*. – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 247-263.
68. Wren M. *Clostridium difficile* isolation and culture techniques / M. Wren // *Methods in molecular biology*. – 2010. – Vol. 646. – P. 39-52.

69. Wullt M. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of Clostridium difficile-associated diarrhoea / M. Wullt, I. Odenholt // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2004. – Vol. 54, № 1. – P. 211-216.

70. Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным Clostridium difficile у детей и взрослых / Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т.20, №2. – С.76–124.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ <i>CLOSTRIDIoidES DIFFICILE</i> .....	6
Клинико-лабораторные признаки и предикторы тяжелого и осложненного течения CDI.....	9
ДИАГНОСТИКА .....	11
ЛЕЧЕНИЕ .....	25
Первый эпизод CDI: не тяжелое течение. ....	25
Тяжелая и крайне тяжелая (молниеносная) CDI.....	26
Первый рецидив CDI. ....	28
Множественно рецидивирующая CDI.....	29
Использование пробиотиков при инфекциях, вызванных <i>Cl.difficile</i> .....	33
ПРОФИЛАКТИКА .....	36
ЛИТЕРАТУРА .....	39

Учебное издание

**Горбич** Юрий Леонидович  
**Карпов** Игорь Александрович  
**Соловей** Никита Владимирович  
**Горбич** Ольга Александровна  
**Климович** Наталья Владимировна

**ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*:  
факторы риска, диагностика, лечение и профилактика**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,94. Уч.- изд. л. 2,24. Тираж 70 экз. Заказ 11.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

**ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ  
*CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*: факторы  
риска, диагностика, лечение и  
профилактика**

Минск, БелМАПО,  
2022

