

Пургина Д.С.¹, Лялина Л.В.^{2,3}, Рассохин В.В.^{2,4}

ИНФЕКЦИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

¹«Лахта Клиника», 197183, Санкт-Петербург, Россия

²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — распространенные аутоиммунные заболевания с желудочно-кишечными и внекишечными проявлениями и осложнениями. Наиболее частым инфекционным осложнением, связанным с ВЗК, является инфекция Clostridium difficile (C. difficile). Активное ВЗК предрасполагает к развитию инфекции C. difficile из-за изменений в микробиоме кишечника. C. difficile представляет собой токсин-продуцирующую бактерию, которая приводит к ухудшению течения ВЗК, увеличивая риск неэффективности лечения основного заболевания, госпитализации и хирургического вмешательства.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; Clostridium difficile.

Для цитирования: Пургина Д.С., Лялина Л.В., Рассохин В.В. Инфекция Clostridium difficile и ее влияние на течение воспалительных заболеваний кишечника. Клиническая медицина. 2022;100(7–8):346–356.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-346-356>

Для корреспонденции: Пургина Даниэла Сергеевна — e-mail: doctor_purgina@bk.ru

Purgina D.S.¹, Lyalina L.V.^{2,3}, Rassokhin V.V.^{2,4}

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION AND ITS EFFECT ON THE COURSE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

¹"Lahta Clinic", 197183, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 197101, St. Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, 191015, Saint Petersburg, Russia

⁴Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 197022, Saint Petersburg, Russia

Inflammatory bowel diseases (IBD) are common autoimmune diseases with gastrointestinal and extra-intestinal manifestations and complications. The most common infectious complication associated with IBD is infection with Clostridium difficile (C. difficile). Active IBD predisposes to C. difficile infection due to changes in the intestinal microbiome. C. difficile is a toxin-producing bacterium that leads to a worsening of the course of the main IBD, increasing the risk of ineffective treatment of IBD, increased risk of hospitalization and surgery.

Key words: Inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; Crohn's disease; Clostridium difficile.

For citation: Purgina D.S., Lyalina L.V., Rassokhin V.V. Clostridium difficile infection and its effect on the course of inflammatory bowel diseases. Klinicheskaya meditsina. 2022;100(7–8):346–356. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-346-356>

For correspondence: Daniela S. Purgina — e-mail: doctor_purgina@bk.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.04.2022

Clostridium difficile — это грамположительная анаэробная спорообразующая токсинпродуцирующая бактерия, которая в 2016 г. была официально переименована в *Clostridioides difficile*. Новое название отражает таксономические отличия этого вида от других представителей рода *Clostridium*. Этот микроорганизм был назван «трудным» из-за сложностей, связанных с его изоляцией и ростом на обычных средах. *C. difficile* может существовать в споровой и вегетативной формах. Вне толстой

кишки он выживает в форме спор, которые устойчивы к нагреванию, воздействию кислот и антибиотиков. Как только споры попадают в кишечник, они превращаются в свои полностью функциональные вегетативные формы, продуцирующие токсины, и становятся восприимчивыми к антимикробным агентам.

Эпидемиология инфекции *C. difficile*. К характерным особенностям *C. difficile* необходимо отнести широкое распространение в окружающей среде, фекально-

оральный механизм передачи спор, пищевой, водный, контактно-бытовой пути передачи инфекции. Возможные источники/резервуары *C. difficile* включают бессимптомных носителей, инфицированных пациентов в условиях стационаров, загрязненную окружающую среду, животных (собаки, кошки, свиньи) и птиц. Пациенты с инфекцией *C. difficile* (ИКД) могут выделять возбудителя не только во время диареи, но и после завершения терапии [1].

Согласно опубликованным данным, *C. difficile* была выделена из множества источников/резервуаров, включая животных (свиньи, крупный рогатый скот, овцы), птиц, мясо (телятина, говядина, свинина, баранина, курица, индейка), морепродукты (моллюски, лосось, креветки, мидии), овощи (салат, ростки гороха, имбирь, морковь, картофель), предметы быта (туалеты, полы, раковины в ванных комнатах, подошвы обуви) и окружающую среду (реки, озера, почва). В природной среде, такой как почва и вода, *C. difficile* обнаруживается в среднем около 30% [2].

В 1935 г. Холлом и О'Тулом *C. difficile* была впервые выделена из стула здорового новорожденного. До 1970-х гг. он считался микроорганизмом, который редко, но присутствует в нормальной кишечной микробиоте [3]. Примерно 5% взрослых и 15–70% младенцев инфицированы *C. difficile*, распространенность инфекции в несколько раз выше у госпитализированных пациентов и жителей домов престарелых. Инфекционная доза *C. difficile* для человека остается неопределенной.

В 1978 г. *C. difficile* был впервые идентифицирован как возбудитель псевдомембранозного колита и диареи после лечения антибактериальными препаратами. Инфекция *C. difficile* в основном рассматривалась как заболевание, связанное с нахождением в стационаре. Первые вспышки были обусловлены применением клиндамицина. Значительный рост заболеваемости произошел в 1980-х и 1990-х гг. после появления и широкого использования антибиотиков из группы цефалоспоринов III поколения.

Значительные изменения в эпидемиологии клостридиальной инфекции наблюдались в начале 2000-х гг. В Северной Америке был обнаружен «гипервирулентный» штамм *C. difficile* RT 027, устойчивый к фторхинолонам, в Канаде заболеваемость ИКД выросла в 4 раза, смертность в 3 раза. Вскоре после этого появились сообщения о вспышках инфекции, вызванных *C. difficile* RT 027, в США и Европе, где число случаев увеличилось вдвое. В дальнейшем

C. difficile RT 027 был зарегистрирован во всех провинциях Канады, в большинстве европейских стран и больницах более 40 штатов США. В настоящее время заболеваемость ИКД остается высокой во многих странах с высоким уровнем доходов [4].

У взрослых госпитализированных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) заболеваемость ИКД увеличилась в 2–3 раза в начале 2000-х гг., при этом наибольший рост заболеваемости наблюдался у пациентов с язвенным колитом (ЯК). В смешанной стационарной и амбулаторной популяции взрослых с ВЗК частота ИКД варьирует от 5,1 до 16,7%. У взрослых стационарных пациентов с болезнью Крона (БК) ИКД встречается от 1 до 7,7%, у пациентов с ЯК — от 2,8 до 11,1% [5].

Факторы риска развития инфекции *C. difficile*.

Антибиотики широкого спектра действия, такие как пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин и фторхинолоны, обладают более высоким риском индукции инфекции *C. difficile*, чем другие антибиотики, при этом риск развития инфекции в 8–10 раз выше во время антимикробной терапии и через 4 нед. после нее, и в 3 раза выше в следующие 2 мес. (табл. 1) [5–7].

Возраст пациентов старше 65 лет увеличивает риск инфекции *C. difficile* в 5–10 раз по сравнению с пациентами младше указанного возраста. Тем не менее значительная доля инфекции *C. difficile* встречается у более молодого населения. Возраст пациента старше 65 лет является значительным фактором риска не только для самой инфекции *C. difficile*, но и для неблагоприятного клинического исхода, включая тяжесть течения заболевания и смертность [6]. Частота внебольничной инфекции *C. difficile* растет и может достигать 30% всех случаев [8].

Было высказано предположение, что длительный прием лекарственных препаратов из группы ингибиторов протонной помпы может влиять на развитие инфекции *C. difficile*, но последующий анализ с поправкой на другие сопутствующие заболевания не подтвердил эту гипотезу, что согласуется с данными исследований, в которых показано, что желудочная кислота не убивает споры *C. difficile* [9].

Другие четко определенные факторы риска ИКД включают воспалительное заболевание кишечника, операции на желудочно-кишечном тракте, иммунологическую несостоятельность, вызванную злокачественными новообразованиями, трансплантациями, хроническими

Таблица 1

Антибактериальные препараты, которые ассоциированы с инфекцией *C. difficile* [6]

Часто ассоциируются	Иногда ассоциируются	Редко ассоциируются
Фторхинолоны	Макролиды	Аминогликозиды
Клиндамицин	Пенициллины (узкий спектр)	Тетрациклины
Пенициллины и их комбинации (широкий спектр)	Цефалоспорины (I поколение)	Тигециклин
Цефалоспорины (II–IV поколение)	Триметоприм-сульфаметоксазол	Хлорамфеникол
Карбапенемы	Сульфаниламиды	Метронидазол
		Ванкомицин

заболеваниями почек или применением иммунодепрессантов [10].

Патогенез. Заражение *C. difficile* чаще всего происходит в результате передачи спор. Споры устойчивы к воздействию тепла, кислоты и антибиотиков. Основным защитным барьером от клостридиальной инфекции является нормальная микрофлора кишечника. Попадая в кишечник, желчные кислоты играют важную роль в индукции прорастания спор *C. difficile* (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки) [11].

Несмотря на то что микробиота кишечника состоит из тысяч видов микробов, считается, что *Bacteroides* и *Firmicutes* играют доминирующую роль в иммунологических ответах против *C. difficile* [12].

Изменения в кишечнике микробного состава, которые были описаны для пациентов с ИКД, характеризуются уменьшением микробного разнообразия. Между образцами пациентов с ИКД наблюдалась большая гетерогенность, чем между отдельными образцами здоровых людей [13].

Снижение уровня *Bacteroidetes* связано с риском развития ИКД. Внутри типа *Firmicutes* наблюдается уменьшение *Clostridia*, особенно из *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*. Помимо этого, наблюдалось увеличение количества бактерий отрядов *Enterobacteriales*, *Pseudomonales* (*Proteobacteria*) и *Lactobacillales* (*Firmicutes*). Кроме того, в образцах фекалий человека, собранных до начала первого эпизода ИКД, наблюдалось снижение разнообразия, уменьшение количества *Bacteroidetes* и изменения внутри *Firmicutes* и увеличение *Enterococcaceae* по сравнению с образцами от госпитализированных пациентов, у которых не развилась ИКД [14].

Изменения микробного состава, сравнимые с таковыми у пациентов с ИКД, были описаны у пациентов с внутрибольничной диареей, у которых тест на *C. difficile* или его токсины был отрицательным. Эти изменения включали сопоставимое уменьшение видового богатства и микробного разнообразия и, опять же, уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, из семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* по сравнению со здоровыми людьми [15].

Изменения в микробном составе кишечника у носителей *C. difficile* описаны не так хорошо, но могут дать более полное представление о механизмах, которые обеспечивают колонизацию, защищая от развития явного заболевания. В одном из немногих доступных исследований сообщается об уменьшении микробного разнообразия не только в образцах от пациентов с ИКД, но и в образцах от бессимптомных носителей по сравнению с образцами от здоровых людей [16].

Когда стабильность кишечного микробиома нарушается, *C. difficile* начинает доминировать и колонизировать толстый кишечник, что может быть первым шагом инфекции. Однако только у части колонизированных пациентов разовьются симптомы клостридиальной инфекции.

Вторичные желчные кислоты ингибируют рост *C. difficile*. Способность метаболизировать первичные

желчные кислоты во вторичные желчные кислоты путем продукции ферментов 7 α -дегидроксилирования желчных кислот была показана для членов семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, которые все принадлежат к типу *Firmicutes*. Таким образом, нарушение кишечной микробиоты и истощение *Firmicutes* может вызвать увеличение количества первичных желчных кислот и снижение количества вторичных желчных кислот [17]. Потеря вторичных желчных кислот и увеличение количества первичных желчных кислот создают благоприятную среду для *C. difficile* [18].

Патоген неинвазивен, а вирулентность в основном обусловлена ферментами, такими как коллагеназа, гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза, а также токсинами, которые повреждают цитоскелет эпителиальных клеток, что приводит к нарушению плотных контактов, секреции жидкости, адгезии нейтрофилов и развитию местного воспаления. Результатом является нарушение целостности кишечного барьера и потеря функциональности. Бактерия *C. difficile* продуцирует два важных для патогенеза болезни типа токсинов — А (TcdA) и В (TcdB), которые являются энтеротоксическими и цитотоксическими. Традиционно первый называется «энтеротоксином А», а второй — «цитотоксином В». *C. difficile*-трансфераза (CDT или бинарный токсин) является третьим токсином некоторых бактерий. Имеются сообщения о тяжелом развитии ИКД, вызванном штаммом TcdA⁺ TcdB⁺ CDT⁺ [19].

Токсины транспортируются в цитоплазму клетки, где они инактивируют семейство Rho GTPases. Белок Rho принимает участие в полимеризации актина и, следовательно, стабилизирует цитоскелет клетки. В результате инактивации белка Rho воспалительный процесс усиливается. В более тяжелых случаях на поверхности слизистой оболочки кишечника начинают возникать псевдомембраны, состоящие из разрушенных клеток кишечника, нейтрофилов и фибрина. Оба токсина также нарушают межклеточные плотные контакты [20]. После разрушения эпителиального барьера TcdA и TcdB запускают воспалительные сигнальные каскады посредством активации NF- κ B, AP-1 и инфламмасом и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов в эпителиальных клетках. Это способствует привлечению иммунных клеток, в том числе нейтрофилов, и индуцирует выработку дефензинов. Поверхностные белки также запускают врожденный иммунный ответ, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и IL-8 [21].

Инфекция *C. difficile* и воспалительные заболевания кишечника. Инфекция, обусловленная *C. difficile*, является важной проблемой для пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. *C. difficile* может приводить к увеличению частоты и тяжести атак, уменьшению времени ремиссии, увеличивает риск колэктомии и смертности. У пациентов с ВЗК могут выявляться генетические и иммунологические факторы риска развития ИКД [22]. Кроме того, низкий уровень имму-

ноглобулинов в сыворотке крови также может являться фактором риска ИКД у пациентов с ВЗК [23].

Несколько исследований показали, что ВЗК само по себе выступает независимым фактором риска развития ИКД как у взрослых, так и детей [24]. Обсуждается роль *C. difficile* не только в качестве возбудителя оппортунистической инфекции, но и как микроорганизма, принимающего участие в патогенезе ВЗК в качестве возможного триггера, запускающего заболевание [25].

Одной из предполагаемых причин высокой распространенности *C. difficile* среди пациентов с ВЗК, даже без наличия классических факторов риска, является особенность микробиоты кишечника. Установлена взаимосвязь между нарушением микробиоты кишечника, вызванным приемом антибактериальных препаратов, и повышенной восприимчивостью к *C. difficile*, включающая уменьшение разнообразия и изменения в микробиологических таксонах кишечника. При ВЗК нарушение кишечного микробиома может происходить независимо от приема антибактериальных препаратов, что создает дополнительные условия для колонизации *C. difficile* [26].

У пациентов, страдающих *C. difficile*-ассоциированной диареей, в образцах кала выявлено снижение *Bacteroidiaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, которые доминируют в микробиомах здоровых людей, в то же время выявлено увеличение *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae* и *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми [27].

Взаимосвязь между ВЗК и *C. difficile* может быть обусловлена множеством факторов, таких как лекарственные средства, используемые в лечении, которые могут изменять состав кишечной микрофлоры и способствовать колонизации, измененный иммунный статус, нутритивный статус и частые госпитализации [28].

За последние 15 лет увеличилась заболеваемость и тяжесть инфекции *C. difficile* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенты с язвенным колитом (ЯК) более восприимчивы к инфекции *C. difficile*, чем пациенты с болезнью Крона (БК). Клинические признаки, обусловленные инфекцией, вызванной *C. difficile*, зачастую бывает трудно отличить от проявлений обострения ЯК или БК, что определяет необходимость проведения скрининга на *C. difficile* при каждом рецидиве ВЗК, а своевременное выявление и лечение инфекции улучшает течение заболевания [29]. В рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии по диагностике и лечению ИКД предлагается клинико-диагностический алгоритм с тестированием на *C. difficile* всех пациентов, поступивших в медицинское учреждение с обострением ВЗК [30].

В исследовании, проведенном в 2004–2005 гг. в медицинских учреждениях на территории штата Висконсин, было выявлено увеличение уровня заболеваемости *C. difficile* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с 1,8% в 2004 г. до 4,6% в 2005 г. [31]. Во время исследования, проведенного А.М. Мейер и соавт. [32] в 2000–2001 гг., были получены данные, в которых говорилось, что у пациентов, госпитализированных в связи

с обострением ВЗК, в 20% случаев были выявлены токсины *C. difficile*. В проведенных Е.М. Clayton и соавт. [33] исследованиях участвовали 122 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника, из которых 64 с ЯК и 58 с БК находились в ремиссии, не принимали антибиотиков, глюкокортикоиды и не находились на стационарном лечении в последние месяцы. Всем пациентам, а также здоровым добровольцам проводилось тестирование на наличие токсигенного штамма *C. difficile*. По результатам исследования было установлено, что у пациентов с ВЗК *C. difficile* выявлена в 8,2% случаев, в то время у здоровых добровольцев частота выявления патогена составила 1%. По данным, полученным G.C. Nguyen с соавт. [34], распространенность *C. difficile* среди пациентов с ЯК составила 37,3 на 1000, а среди пациентов с БК 10,9 на 1000, у пациентов с другими заболеваниями — 4,5 на 1000. ИКД увеличивает летальность среди пациентов с ЯК, что нельзя сказать про пациентов с БК.

ИКД является отягощающим фактором у пациентов с рецидивом ВЗК, известно, что у 5–20% пациентов с обострением ВЗК выявляются *C. difficile*. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, перенесшие инфекцию *C. difficile*, имеют риск рецидива инфекции в 60% случаев, в то же время у пациентов, не страдающих ВЗК и перенесших инфекцию *C. difficile*, риск рецидива в 15–30% случаев [35].

Рецидив ИКД может происходить либо путем прорастания вегетативных спор, либо от бактерий, находящихся в кишке и вызвавших инфекцию в первый раз, либо при повторном заражении. Считается, что реинфекция составляет чуть менее половины случаев клостридиальной инфекции, чему способствует специфическая устойчивость спор к антибиотикам и моющим средствам на спиртовой основе, факторам окружающей среды и пищеварительного тракта [36]. Еще одним фактором, приводящим к рецидивированию инфекции, является неспособность организма к адекватному иммунному ответу на токсины А и В *C. difficile* [37].

Восприимчивость к инфекции *C. difficile* и рецидивам частично связана с неспособностью кишечной микробиоты сопротивляться колонизации *C. difficile*. Потеря комменсального барьерного эффекта микробиоты и освобождение ниш, ранее недоступных, например после противомикробной терапии, позволяют *C. difficile* колонизировать кишечник. Прямое взаимодействие *C. difficile* с эпителиальными клетками кишечника запускает каскад воспалительных процессов [38].

C. difficile может вызывать изолированный инфекционный колит, протекающий одновременно с ВЗК, у некоторых пациентов может спровоцировать рецидив ЯК или БК и привести к двум различным, воспалительным процессам. Вместе с тем в ряде случаев колонизация толстой кишки *C. difficile* может не приводить к рецидиву ВЗК. Пациенты с ЯК подвержены более высокому риску развития клостридиальной инфекции, чем пациенты с БК, и при поражении толстой кишки риск увеличивается в 3 раза [39]. У пациентов с ЯК снижается уровень фосфатидилхолина, и наличие повреждений слизистой

оболочки может предрасполагать к еще более высоким показателям заболеваемости *C. difficile* по сравнению с пациентами с БК [40].

Большинство исследований свидетельствуют о том, что продолжающаяся терапия глюкокортикостероидами (ГКС), биологическими препаратами или иммуномодуляторами не увеличивает риск ИКД у пациентов с ВЗК, однако существуют некоторые противоречивые данные. В ретроспективном когортном исследовании 999 стационарных пациентов с ВЗК (737 БК и 262 ЯК) показано более чем двукратное повышение риска ИКД при использовании азатиоприна, 6-меркаптопурина или метотрексата. В общей популяции использование ГКС увеличивает риск ИКД. Однако при анализе риска ИКД у пациентов с ВЗК, принимающих ГКС, исследования носили наблюдательный характер и не учитывали активность основного заболевания. Большое ретроспективное когортное исследование 10 662 стационарных пациентов с ВЗК выявило повышение риска ИКД более чем в 3 раза в течение 90 дней после начала лечения ГКС, но риск не повышался при предшествующей биологической терапии. Этот риск оставался постоянным после 90 дней терапии ГКС и не зависел от дозы. Факторы риска рецидивирующей ИКД (РИКД), помимо недавнего применения антибиотиков, включали предшествующую терапию ГКС и биологическими препаратами. Однако при дальнейшей стратификации РИКД риск был связан с использованием инфликсимаба, но не с терапией адалимумабом или другими иммуноотропными препаратами [41].

Клинические проявления. Клиническая картина ИКД очень неоднородна и варьирует от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи до угрожающего жизни молниеносного колита (табл. 2).

Длительность инкубационного периода точно не определена, предполагается, что он может составлять 2–3 дня и больше, в зависимости от особенностей зараженного человека.

C. difficile может поражать всю толстую кишку, но чаще всего поражается дистальный сегмент. Большинство пациентов с ИКД страдают легкой диареей и выздоравливают самостоятельно через 5–10 дней после отмены антибактериальной терапии. В большинстве случаев диарея возникает в период проведения или сразу после завершения антимикробной терапии, хотя ИКД может развиваться и через пару недель после приема антибиотиков. Клинические признаки, помимо водянистой диареи, включают боль в животе, лихорадку, тошноту и рвоту, слабость и потерю аппетита.

При наиболее тяжелых клинических проявлениях ИКД симптомы опасны для жизни и включают обезвоживание, вздутие живота, гипоальбуминемию с периферическим отеком и последующим нарушением кровообращения. Другие тяжелые осложнения ИКД включают токсический мегаколон, перфорацию толстой кишки, парез кишечника, почечную недостаточность, синдром системного воспалительного ответа, сепсис и смерть [42].

Внекишечные проявления ИКД редки и чаще всего связаны с инфильтрацией тонкой кишки, реактивным

Таблица 2

Проявления *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения [42]

Течение заболевания	Критерии
Легкое	Водянистая диарея в сочетании с болью в животе, не сопровождающаяся системными симптомами и явлениями колита при эндоскопическом обследовании. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня
Умеренной тяжести	Жалобы: стул частый, водянистый, со слизью и кровью, повышение температуры тела до 38 °С, боли в животе, усиливающиеся перед дефекацией, возможны ложные позывы, тенезмы. Объективное исследование: живот умеренно вздут, отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. характерен умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом. Эндоскопическое исследование: можно часто наблюдать характерную для псевдомембранозного колита картину
Тяжелое	На первое место выходят системные проявления: • спутанное сознание, лихорадка; • частота сердечных сокращений > 100 ударов в минуту, снижение систолического АД < 100 мм рт. ст.; • вентиляционные нарушения; • количество лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$, азотемия, гипоальбуминемия < 30 г/л; • водянистая диарея с кровью, болезненность при пальпации живота. Диарея может отсутствовать при токсической дилатации толстой кишки
Осложненное	Водянистая диарея с кровью. Один из нижеперечисленных симптомов: • гипотензия, лихорадка > 38,5 °С; • илеус; • изменение сознания; • количество лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$ или < $2 \times 10^9/\text{л}$; • органная недостаточность (необходимость ИВЛ, почечная недостаточность и др.)
Рецидив болезни	Повторное развитие проявлений заболевания менее чем через 8 нед. после окончания терапии

артритом и бактериемией. Летальность непосредственно от ИКД оценивается в 5%, тогда как летальность, связанная с осложнениями, достигает 15–25% и до 34% в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Смертность в ОИТ у пациентов с ИКД увеличивается вдвое по сравнению с пациентами без ИКД. Неблагоприятный исход связан с пожилым возрастом, высоким лейкоцитозом, гипоальбуминемией и высоким уровнем креатинина [43, 44].

Рецидив симптомов ИКД чаще всего возникает в течение первой недели после завершения лечения первого эпизода. После эффективного лечения первого эпизода ИКД по крайней мере один новый эпизод рецидива возникает у 10–25% пациентов и до 65% у пациентов, у которых уже было более 1 рецидивирующей ИКД.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что половина повторных случаев инфекции связана с рецидивами заражения исходным штаммом, тогда как другая половина вызвана повторным инфицированием другими штаммами. Считается, что ослабленный иммунный ответ на токсины *C. difficile*, а также новый контакт со спорами способствуют рецидивам. Устойчивость к антибиотикам, по-видимому, не влияет на риск рецидивов [45].

Диагностика. У пациентов с диареей и подозрением на ИКД на исследование *C. difficile* следует направлять только жидкий стул. Диагностические лабораторные исследования необходимо проводить только у пациентов с клинически значимой диареей. Сформированный кал пациентов без признаков активного инфекционного процесса не следует отправлять на лабораторное исследование, так как наличие гена токсина *C. difficile* не позволяет

дифференцировать активную инфекцию и бессимптомное носительство, что не требует лечения [46].

Диагноз ИКД основан на обнаружении токсинов *C. difficile* непосредственно в образце стула, чаще всего с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), который обеспечивает быстроту исследования (около 1–2 ч), а также чувствительность 75–85% и специфичность 95–100%. Тесты на обнаружение антигенов *C. difficile* основаны на обнаружении глутаматдегидрогеназы, характеризуются простотой использования, высокой скоростью выполнения, а также почти 100% специфичностью. Однако они не позволяют определить, является ли штамм токсигенным (специфичность 59%) [47, 48].

Бактериологический (культуральный) метод исследования во многих лабораториях является самым надежным и наиболее широко используемым методом диагностики *C. difficile*-ассоциированной инфекции, обладающим высокой чувствительностью. Однако культуральный метод без определения токсигенности не может использоваться в качестве самостоятельного метода диагностики, так как нетоксигенные штаммы крайне редко вызывают развитие клинических форм болезни [49, 50].

ПЦР определяет присутствие гена, кодирующего токсин, тем самым подтверждая присутствие *C. difficile*, но это не обязательно означает, что в данный штамм вырабатывают какие-либо токсины (рис. 2). Если диарея имеет другое происхождение, обнаружение такого штамма может ввести в заблуждение, так как это приведет к дальнейшему необоснованному лечению.

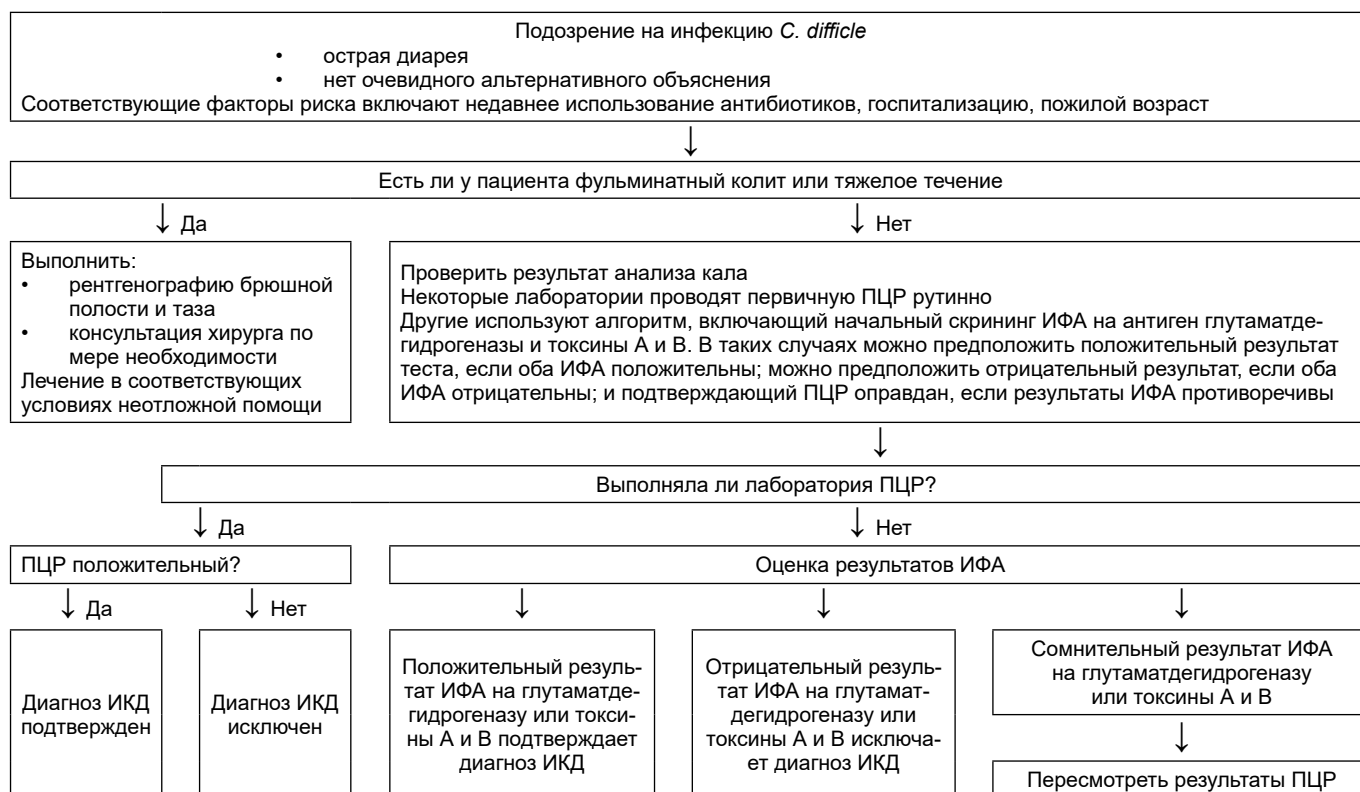


Рис. 2. Оценка положительного результата анализа кала на *Clostridioides difficile* у взрослых [58]

Диагноз ИКД не должен основываться только на лабораторных результатах, но всегда должен подтверждаться клиническими признаками и симптомами, указывающими на наличие активной инфекции [51].

Проведение эндоскопических методов исследования показано при трудностях в диагностике: типичные проявления ИКД с отрицательным результатом на *C. difficile*, отсутствие реакции на стандартный курс антибиотиков, подозрение на альтернативный диагноз и необходимость прямой визуализации и/или биопсии слизистой оболочки кишечника. Если выполняется визуализация толстой кишки, предпочтительна ректороманоскопия гибким эндоскопом с минимальной инсуффляцией воздуха или без нее, чтобы избежать перфорации воспаленной стенки кишки.

Псевдомембраны, обнаруженные во время процедуры, представляют собой очаги поражения, приподнятые над поверхностью стенки кишки, от белого до желтого цвета, обычно около 2 см в диаметре, которые неравномерно распределены и разделены нормальной слизистой оболочкой. Они не удаляются при промывании кишечной стенки. Не у всех пациентов с ИКД есть псевдомембраны, и их отсутствие не исключает наличия заболевания. Например, псевдомембраны редко встречаются при рецидивирующей ИКД или при инфекции у пациентов с ВЗК [52]. При этом псевдомембранозный колит может быть вызван множеством факторов, таких как болезнь Бехчета, коллагенозный колит, ишемический колит, а также ЦМВ-инфекцией или энтерогеморрагической кишечной палочкой O157:H7 [53].

Визуализация брюшной полости (рентгенография, ультразвуковое исследование) у пациентов с ИКД выявляет вздутие петель кишечника, часто с утолщением стенок, причем ультразвуковая визуализация может представлять собой метод контроля ширины толстой кишки в процессе динамического наблюдения. Компьютерная томография брюшной полости и таза с пероральным и внутривенным контрастированием помогает оценить наличие токсического мегаколона, перфорации кишечника или других осложнений, требующих хирургического вмешательства.

Лабораторные исследования выявляют выраженный лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка, а в наиболее тяжелых случаях — гипоальбуминемию, а также острое повреждение почек [54].

Сочетанное течение ИКД и ВЗК со сходной симптоматикой, особенно в период обострений воспалительных процессов в толстой кишке, может существенно усложнить дифференциальную диагностику между этими заболеваниями. Лечащим врачам при наличии у пациентов признаков обострения заболевания, которое сопровождается нарастанием болевого синдрома, диареей с геморрагическим компонентом, появлением внекишечных проявлений ВЗК, необходимо определять ИКД. В большинстве случаев постановку диагноза целесообразно основывать в первую очередь на данных лабораторного выявления *C. difficile* и в меньшей степени на эндоскопических или гистологических данных. При этом необходимо

принимать во внимание, что диагноз ЯК или БК с поражением толстой кишки является независимым предиктором тестирования на клостридиальную инфекцию [55].

Лечение. При решении вопроса о начале специфической терапии следует учитывать, что наличие токсина *C. difficile* без симптомов инфекции не является показанием для лечения, которое следует проводить только пациентам с симптомами активной инфекции (табл. 3).

Длительность начальной антибактериальной терапии при диарее легкой и средней степени тяжести обычно составляет 10 дней. У выздоравливающих пациентов при купировании симптомов повторное определение *C. difficile* в анализах кала во время или после лечения неоправданно, поскольку у половины пациентов может сохраняться положительный результат исследования в течение 6 нед. после завершения терапии [56].

Ванкомицин для приема внутрь не попадает в системный кровоток, при этом в толстой кишке достигается высокая концентрация препарата. Ванкомицин, введенный внутривенно, не влияет на колит *C. difficile*, поскольку при внутривенном введении не достигается необходимая концентрация в толстой кишке. Необходимо помнить, что больным с ИКД при снижении АД, повышении температуры тела выше 38,5 °С, задержке стула, выраженном вздутии живота, лейкоцитозе свыше $15 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопении ниже $2 \times 10^9/\text{л}$, повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитии синдрома полиорганной недостаточности требуется перевод в ОИТ для дальнейшего лечения. В подобной ситуации рекомендовано назначение ванкомицина внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день и метронидазола в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально в микроклизмах. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм 4 раза в день. Амбулаторных пациентов с ВЗК с нетяжелой ИКД можно первоначально лечить метронидазолом, однако стационарные пациенты с ВЗК независимо от тяжести заболевания должны получать в качестве терапии первой линии ванкомицин. Продолжительность лечения антибиотиками у пациентов с ВЗК должна быть такой же, как у пациентов без ВЗК. Иммуносупрессивная терапия у пациентов с ВЗК и ИКД, включая азатиоприн и метотрексат, введение биологических препаратов осуществляются в обычном режиме, без интенсификации и смены лекарственных препаратов [57–59].

Хирургическое вмешательство следует рассматривать, если клиническое состояние пациента не улучшается в течение первых нескольких дней терапии и/или уровень лактата в сыворотке составляет $\geq 2,2$ ммоль/л. Токсичный мегаколон следует заподозрить, если у пациента развивается вздутие живота с уменьшением диареи; это может отражать паралитическую кишечную непроходимость вследствие потери мышечного тонуса толстой кишки [60].

Перспективным направлением лечения ИКД является применение лекарственных препаратов на основе *моноклональных антител*, которые разработаны с целью

Таблица 3

Лечение инфекции *C. difficile* у взрослых

Тяжесть течения	Лечение
Начальный эпизод (нетяжелое или тяжелое заболевание)	Лечение начального эпизода ИКД заключается в применении антибиотиков
Нетяжелое течение (подтверждается клиническими данными: количество лейкоцитов $\leq 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень креатинина в сыворотке $< 1,5 \text{ мг/дл}$)	<i>Схемы антибиотикотерапии</i> Фидаксомицин 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней Ванкомицин 125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней При нетяжелом течении заболевания альтернативный режим, если вышеперечисленные препараты недоступны Метронидазол 500 мг перорально 3 раза в день в течение 10–14 дней
Тяжелое течение (подтверждается клиническими данными: количество лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень креатинина сыворотки $\geq 1,5 \text{ мг/дл}$)	<i>Схемы антибиотикотерапии</i> Фидаксомицин: 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней ИЛИ 200 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз через день в течение 20 дней Ванкомицин в дозированном и импульсном режимах, например: 125 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10–14 дней, затем 125 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг перорально каждые 2–3 дня в течение 2–8 нед. Ванкомицин 125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней
Первый рецидив	<i>Схемы антибиотикотерапии</i> Фидаксомицин: 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней ИЛИ 200 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней, затем один раз через день в течение 20 дней Ванкомицин в дозированной и импульсной схемах (пример приведен выше) Ванкомицин, затем рифаксимин: Ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней, затем рифаксимин 400 мг перорально 3 раза в день в течение 20 дней
Второй или последующий рецидив	<i>Отсутствие кишечной непроходимости</i> Ванкомицин 500 мг перорально или через назогастральный зонд 4 раза в день ПЛЮС Метронидазол 500 мг внутривенно каждые 8 ч <i>Наличие кишечной непроходимости, дополнительно</i> Ванкомицин ректально (вводят в виде удерживающей клизмы 500 мг в 100 мл физиологического раствора в прямую кишку; сохраняют как можно дольше и повторно вводят каждые 6 ч)
Фульминантное течение (подтверждается клиническими данными: гипотензия или шок, кишечная непроходимость, мегаколон)	

Примечание. Стандартный курс лечения начального эпизода ИКД составляет 10 дней. У некоторых пациентов, особенно при лечении метронидазолом или при тяжелом течении заболевания, ответ может быть отсроченным, в таких случаях курс лечения может быть продлен до 14 дней. Для пациентов с воспалительным заболеванием кишечника также подходит увеличенная продолжительность 14 дней. Если продолжение лечения антибиотиками при первичной инфекции необходимо, продолжается лечение ИКД в течение 1 нед. после завершения приема других антибиотиков.

предотвращения цитотоксического действия экспрессирующихся клостридиальных токсинов (TcdA и TcdB) [61]. В настоящее время к таким препаратам можно отнести безлотоксумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело. При его применении блокируется связывание токсина В *C. difficile* с клетками-хозяевами. Таким образом ограничивается повреждение эпителия, что способствует восстановлению микробиоты кишечника, и снижается частота рецидивов ИКД. В когортных исследованиях показано, что стандартная терапия пероральным ванкомицином, метронидазолом или фидаксомицином в сочетании с безлотоксумабом позволяет достичь лучших результатов в лечении пациентов при рецидивах ИКД.

Моноклональное антитело актоксумаб специфически связывается с токсином А *C. difficile*, препарат был разработан для совместного использования с безлотоксумабом. Монотерапия безлотоксумабом и совместное введение актоксумаба и безлотоксумаба обладают хорошим профилем безопасности, небольшим количеством нежелательных явлений, сокращает частоту до 17% (в сравнении с 26% при терапии без моноклональных антител). Безлотоксумаб вводится внутривенно один раз 10 мг/кг, его можно использовать для предотвращения повторных эпизодов диареи, вызванной *C. difficile* [62, 63].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) предназначена для восстановления нормальной микрофлоры кишечника у пациентов с ИКД. В 2010 г. она

была признана эффективным методом терапии множественных рецидивирующих форм ИКД. Оральная или ректальная трансплантация фекалий от здорового предварительно протестированного донора в сочетании с одновременным прекращением применения всех противомикробных препаратов у реципиента является успешной при лечении > 90% пациентов с рецидивирующей ИКД. Введение ванкомицина с последующей инфузией донорских фекалий, доставляемых через назоудоденальный зонд, было безопасным и превосходило монотерапию ванкомицином при рецидивирующей ИКД. В настоящее время ТФМ рекомендуется как терапия выбора при третьем рецидиве после пульсовой терапии ванкомицином. Однако потенциальная роль ТФМ в первичной ИКД до сих пор недостаточно изучена [64].

Метод заключается во введении фекальной микробиоты в верхние отделы желудочно-кишечного тракта (с помощью эндоскопии, через назоинтестинальные зонды или прием таблеток, содержащих донорские фекалии) и проксимальную часть толстой кишки с помощью колоноскопии или дистальную часть толстой кишки с помощью клизмы, ректального зонда или ректороманоскопии. В сложных случаях может быть предпочтительным сочетание нескольких из этих методов введения. R.E. Ooijevaar и соавт. показали, что доставка 200–300 мл донорских фекалий с помощью колоноскопа или клизмы является безопасным и эффективным методом лечения рефрактерной и рецидивирующей ИКД и дает более быстрые результаты, чем доставка через верхние отделы ЖКТ [65].

Использование пробиотиков для профилактики ИКД-ассоциированной диареи остается дискуссионным. В ряде исследований была продемонстрирована эффективность *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus* в снижении частоты развития инфекции в результате восстановления кишечной микрофлоры и препятствия колонизации *C. difficile*. Необходимо учитывать, что у пациентов в критическом состоянии пробиотики могут быть потенциально опасными вследствие возможного риска нежелательных явлений при их использовании, что и побудило профессиональные сообщества не рекомендовать широкое использование пробиотиков при лечении пациентов с ВЗК и ИКД.

К другим методам лечения ИКД можно отнести внутривенное введение иммуноглобулинов и применение вакцины против токсинов А и В, однако в настоящее время применение данных методов ограничено в связи с отсутствием необходимых клинических исследований, отсутствием достаточной терапевтической эффективности для широкого применения [66].

Рецидив симптомов после начальной терапии ИКД может развиваться в 10–30% случаев и представлять серьезную клиническую проблему. Для пациента с одним или двумя предыдущими эпизодами риск дальнейших рецидивов составляет 40–65%. Рецидивы связаны с нарушением иммунного ответа на *C. difficile* и/или изменением микробиоты толстой кишки. Рецидив ИКД может быть следствием прорастания резидентных спор, оставшихся

в толстой кишке после прекращения лечения антибиотиками, или повторного заражения из окружающей среды. Рецидивирующие эпизоды, как правило, менее тяжелые по сравнению с начальными проявлениями заболевания. Так, Z. Kassam и соавт. в исследовании сообщили о снижении доли тяжелых случаев в зависимости от количества рецидивов (47% для дебюта заболевания, 31% для первого, 25% для второго и 17% для третьего рецидива) [67].

Риск рецидива ИКД после дебюта заболевания у пациентов с ВЗК может достигать 40%, что значительно выше, чем риск у пациентов без ВЗК (20–25%). Это говорит о том, что нарушение кишечной микробиоты при ВЗК с признаками воспаления в кишке является независимым фактором риска как дебюта, так и рецидивов ИКД. В связи с этим по поводу рецидивов ИКД у пациентов с ВЗК с целью предотвращения неблагоприятных исходов заболевания требуется агрессивное лечение: пульс-терапия ванкомицином с постепенным снижением дозировки, введение ванкомицина с последующей последовательной схемой введения рифаксимицина и внутривенного иммуноглобулина. Назначение безлуксумаба пациентам с ВЗК и ИКД находится в стадии изучения [68–70].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M., Bobulsky G.S., Donkey C.J. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(1):21–7. DOI: 10.1086/649016
- Knight D.R., Riley T.V. Genomic Delineation of Zoonotic Origins of *Clostridium difficile*. *Front Public Health.* 2019;7:164. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00164
- Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A., Goldman S., Wultańska D., Garlicki A., Biesiada G. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;38(7):1211–1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
- Lim S.C., Knight D.R., Riley T.V. *Clostridium difficile* and One Health. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(7):857–863. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.023
- Regnault H., Bourrier A., Lalande V., Nion-Larmurier I., Sokol H., Seksik P., Barbut F., Cosnes J., Beaugerie L. Prevalence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig. Liver Dis.* 2014;46(12):1086–92. DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.003
- Leffler D.A., Lamont J.T. *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(16):1539–48. DOI: 10.1056/NEJMr1403772
- Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012;67(3):742–8. DOI: 10.1093/jac/dkr508
- Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L., Kammer P.P., Orenstein R., St Sauver J.L., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(1):89–95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398
- Novack L., Kogan S., Gimpelevich L., Howell M., Borer A., Kelly C.P., Leffler D.A., Novack V. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PLoS One.* 2014;9(10):e110790. DOI: 10.1371/journal.pone.0110790
- Burke K.E., Lamont J.T. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut Liver.* 2014;8(1):1–6. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.1

11. Kochan T.J., Somers M.J., Kaiser A.M., Shoshiev M.S., Hagan A.K., Hastie J.L., Giordano N.P., Smith A.D., Schubert A.M., Carlson P.E. Jr., Hanna P.C. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog.* 2017;13(7):e1006443. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006443
12. Austin M., Mellow M., Tierney W.M. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Med.* 2014;127(6):479–83. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.02.017
13. Antharam V.C., Li E.C., Ishmael A., Sharma A., Mai V., Rand K.H., Wang G.P. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51(9):2884–92. DOI: 10.1128/JCM.00845-13
14. Vincent C., Stephens D.A., Loo V.G., Edens T.J., Behr M.A., Dewar K., Manges A.R. Reductions in intestinal Clostridiales precede the development of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Microbiome.* 2013;1(1):18. DOI: 10.1186/2049-2618-1-18
15. Gu S., Chen Y., Zhang X., Lu H., Lv T., Shen P., Lv L., Zheng B., Jiang X., Li L. Identification of key taxa that favor intestinal colonization of *Clostridium difficile* in an adult Chinese population. *Microbes Infect.* 2016;18(1):30–8. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.008
16. Zhang L., Dong D., Jiang C., Li Z., Wang X., Peng Y. Insight into alteration of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection and asymptomatic *C. difficile* colonization. *Anaerobe.* 2015;34:1–7. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.008
17. Francis M.B., Allen C.A., Shrestha R., Sorg J.A. Bile acid recognition by the *Clostridium difficile* germinant receptor, CspC, is important for establishing infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(5):e1003356. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003356
18. Buffie C.G., Bucci V., Stein R.R., McKenney P.T., Ling L., Goubourne A., No D., Liu H., Kinnebrew M., Viale A., Littmann E., van den Brink M.R., Jenq R.R., Taur Y., Sander C., Cross J.R., Toussaint N.C., Xavier J.B., Pamer E.G. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* 2015;517(7533):205–8. DOI: 10.1038/nature13828
19. Androga G.O., Hart J., Foster N.F., Charles A., Forbes D., Riley T.V. Infection with Toxin A-Negative, Toxin B-Negative, Binary Toxin-Positive *Clostridium difficile* in a Young Patient with Ulcerative Colitis. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53(11):3702–4. DOI: 10.1128/JCM.01810-15
20. Brito G.A., Sullivan G.W., Ciesla W.P. Jr., Carper H.T., Mandell G.L., Guerrant R.L. *Clostridium difficile* toxin A alters in vitro-adherent neutrophil morphology and function. *J. Infect. Dis.* 2002;185(9):1297–306. DOI: 10.1086/340236
21. Pechiné S., Collignon A. Immune responses induced by *Clostridium difficile*. *Anaerobe.* 2016;41:68–78. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.04.014
22. Hughes M., Qazi T., Berg A., Weinberg J., Chen X., Kelly C.P., Farraye F.A. Host immune response to *clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22(4):853–61. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000696
23. Li Y., Qian J., Queener E., Shen B. Risk factors and outcome of PCR-detected *Clostridium difficile* infection in ileal pouch patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19(2):397–403. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280fcb9
24. D'Aoust J., Battat R., Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(27):4986–5003. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4986
25. Nitzan O., Elias M., Chazan B., Raz R., Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(43):7577–85. DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7577
26. Rao K., Higgins P.D. Epidemiology, diagnosis, and management of *clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22(7):1744–54. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000793
27. Ross C.L., Spinler J.K., Savidge T.C. Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2016;41:37–43. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.006
28. Freeman H.J. Recent developments on the role of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(18):2794–6. DOI: 10.3748/wjg.14.2794
29. Trifan A., Stanciu C., Stoica O., Girsleanu I., Cojocariu C. Impact of *Clostridium difficile* infection on inflammatory bowel disease outcome: a review. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(33):11736–42. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11736
30. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerman B.S. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(4):478–98; quiz 499. DOI: 10.1038/ajg.2013.4
31. Issa M., Vijayapal A., Graham M.B., Beaulieu D.B., Otterson M.F., Lundeen S., Skaros S., Weber L.R., Komorowski R.A., Knox J.F., Emmons J., Bajaj J.S., Binion D.G. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5(3):345–51. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.028
32. Meyer A.M., Ramzan N.N., Loftus E.V. Jr., Heigh R.I., Leighton J.A. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38(9):772–5. DOI: 10.1097/01.mcg.0000139057.05297.d6
33. Clayton E.M., Rea M.C., Shanahan F., Quigley E.M., Kiely B., Hill C., Ross R.P. The vexed relationship between *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104(5):1162–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.4
34. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L., Brant S.R. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103(6):1443–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01780.x
35. Gianotti R.J., Moss A.C. The Use and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Refractory *Clostridium difficile* in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(11):2704–2710. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000950
36. Jabbar U., Leischner J., Kasper D., Gerber R., Sambol S.P., Parada P., Johnson S., Gerding D.N. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(6):565–70. DOI: 10.1086/652772
37. Cornely O.A., Miller M.A., Louie T.J., Crook D.W., Gorbach S.L. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55(2):S154–61. DOI: 10.1093/cid/cis462
38. Bien J., Palagani V., Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2013;6(1):53–68. DOI: 10.1177/1756283X12454590
39. Navaneethan U., Venkatesh P.G., Shen B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(39):4892–904. DOI: 10.3748/wjg.v16.i39.4892
40. Hughes M., Qazi T., Berg A., Weinberg J., Chen X., Kelly C.P., Farraye F.A. Host Immune Response to *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22(4):853–61. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000696
41. D'Aoust J., Battat R., Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(27):4986–5003. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4986
42. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., Dubberke E.R., Garey K.W., Gould C.V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T.J., Wilcox M.H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7):e1–e48. DOI: 10.1093/cid/cix1085
43. McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563–78. DOI: 10.2217/17460913.3.5.563
44. Jose S., Madan R. Neutrophil-mediated inflammation in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe.* 2016;41:85–90. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.04.001
45. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mieli-monka A., Goldman S., Wultańska D., Garlicki A., Biesiada G. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;38(7):1211–1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
46. Wilcox M.H., Fawley W.N., Wigglesworth N., Parnell P., Verity P., Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 2003;54(2):109–14. DOI: 10.1016/s0195-6701(02)00400-0
47. Bartlett J.G. Detection of *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(1):S35–7. DOI: 10.1086/655999

48. Simor A.E. Diagnosis, management, and prevention of Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58(8):1556–64. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x
49. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002;3(4):200–232. [Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Modern concepts of Clostridium difficile infection. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2002;3(4):200–232. (In Russian)]. DOI: 10.22328/2413-5747-2017-3-1-14-24
50. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny A.S., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2016;26(5). [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya E.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2016;26(5). (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
51. Crobach M.J., Planchet T., Eckert C., Barbut F., Terveer E.M., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(4):63–81. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.03.010
52. Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;4(5):589–600. DOI: 10.1586/egh.10.55
53. Farooq P.D., Urrunaga N.H., Tang D.M., von Rosenvinge E.C. Pseudomembranous colitis. *Dis. Mon.* 2015;61(5):181–206. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.01.006
54. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. *Indian J. Med. Res.* 2010;131:487–99.
55. Bitton A., Buie D., Enns R., Feagan B.G., Jones J.L., Marshall J.K., Whittaker S., Griffiths A.M., Panaccione R. Canadian Association of Gastroenterology Severe Ulcerative Colitis Consensus Group. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(2):179–94; author reply 195. DOI: 10.1038/ajg.2011.386
56. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(7):1769–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x
57. Horton H.A., Dezfoli S., Berel D., Hirsch J., Ippoliti A., McGovern D., Kaur M., Shih D., Dubinsky M., Targan S.R., Fleshner P., Vasilias E.A., Grein J., Murthy R., Melmed G.Y. Antibiotics for treatment of clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(9):5054–9. DOI: 10.1128/AAC.02606-13
58. Beniwal-Patel P., Stein D.J., Munoz-Price L.S. The Junction Between Clostridioides difficile Infection and Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2019;69(2):366–372. DOI: 10.1093/cid/ciz061
59. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerman B.S. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(4):478–98; quiz 499. DOI: 10.1038/ajg.2013.4
60. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., Oughton M., Libman M.D., Michaud S., Bourgault A.M., Nguyen T., Frenette C., Kelly M., Vibien A., Brassard P., Fenn S., Dewar K., Hudson T.J., Horn R., René P., Monczak Y., Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(23):2442–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051639
61. [Electronic resource].
URL: <https://www.sciencephoto.com/media/11348/view>
62. Chung H.S., Park J.S., Shin B.M. Laboratory Diagnostic Methods for Clostridioides difficile Infection: the First Systematic Review and Meta-analysis in Korea. *Ann. Lab. Med.* 2021;41(2):171–180. DOI:10.3343/alm.2021.41.2.171
63. Bartlett J.G. Bezlotoxumab — A New Agent for Clostridium difficile Infection. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(4):381–382. DOI: 10.1056/NEJMe1614726
64. Wilcox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R., Kelly C., Nathan R., Birch T., Cornely O.A., Rahav G., Bouza E., Lee C., Jenkin G., Jensen W., Kim Y.S., Yoshida J., Gabryelski L., Pedley A., Eves K., Tipping R., Guris D., Kartsonis N., Dorr M.B. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(4):305–317. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615
65. Ooijsaar R.E., van Beurden Y.H., Terveer E.M., Goorhuis A., Bauer M.P., Keller J.J., Mulder C.J.J., Kuijper E.J. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;24(5):452–462. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.022
66. Peng Z., Ling L., Stratton C.W., Li C., Polage C.R., Wu B., Tang Y.W. Advances in the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infections. *Emerg. Microbes Infect.* 2018;7(1):15. DOI: 10.1038/s41426-017-0019-4
67. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., Hunt R.H. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(4):500–8. DOI: 10.1038/ajg.2013.59
68. Liubakka A., Vaughn B.P. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *AACN Adv. Crit. Care.* 2016;27(3):324–337. DOI: 10.4037/aacnacc2016703
69. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V., Khanna S., Furuya-Kanamori L., Abuzeid N., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Augustin G., Bala M., Ben-Ishay O., Biffi W.L., Brecher S.M., Camacho-Ortiz A., Caimos M.A., Chan S., Cherry-Bukowiec J.R., Clanton J., Coccolini F., Cocuz M.E., Coimbra R., Cortese F., Cui Y., Czepiel J., Demetrasvili Z., Di Carlo I., Di Saverio S., Dumitru I.M., Eckmann C., Eiland E.H., Forrester J.D., Fraga G.P., Frossard J.L., Fry D.E., Galeiras R., Ghannam W., Gomes C.A., Griffiths E.A., Guirao X., Ahmed M.H., Herzog T., Kim J.I., Iqbal T., Isik A., Itani K.M.F., Labricciosa F.M., Lee Y.Y., Juang P., Karamarkovic A., Kim P.K., Kluger Y., Leppaniemi A., Lohsiriwat V., Machain G.M., Marwah S., Mazuski J.E., Metan G., Moore E.E., Moore F.A., Ordoñez C.A., Pagan L., Petrosillo N., Portela F., Rasa K., Rems M., Sakakushev B.E., Segovia-Lohse H., Sganga G., Shelat V.G., Spigaglia P., Tattavin P., Tranà C., Urbánek L., Ulrych J., Viale P., Baiocchi G.L., Catena F. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:8. DOI: 10.1186/s13017-019-0228-3
70. Khanna S., Shin A., Kelly C.P. Management of Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15(2):166–174. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.024

Поступила 28.04.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Пургина Даниэла Сергеевна (Purgina Daniela S.) — врач-гастроэнтеролог, диетолог «Лакта Клиника», Санкт-Петербург
 Лялина Людмила Владимировна (Lyalina Lyudmila V.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург
 Рассохин Вадим Владимирович (Rassokhin Vadim V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург