

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.В. Черненькая

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS: DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

T.V. Chyornenkaya

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В последние годы *Clostridium difficile* стала одним из распространенных и агрессивных внутрибольничных возбудителей. Токсигенный штамм *C. difficile* является этиологическим агентом псевдомембранозного колита. При отсутствии своевременной адекватной терапии данное заболевание приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений. Для предупреждения развития *C. difficile*-инфекции необходимы оптимизация политики применения антибиотиков в стационаре и строгое соблюдение принципов инфекционного контроля. В настоящем обзоре литературы представлены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной *C. difficile*.

Ключевые слова:

псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, антибиотик-ассоциированная диарея.

ABSTRACT

In recent years, *Clostridium difficile* has become one of the most common and aggressive nosocomial pathogens. The toxigenic strain of *C. difficile* is the etiological agent of pseudomembranous colitis. This disease leads to the development of dangerous complications without proper therapy. To prevent the *C. difficile* infection, optimization of in-hospital antibiotics usage and strict compliance with principles of infection control are required. The review of literature presents modern approaches to diagnosis, treatment and prevention of infections, caused by *C. difficile*.

Keywords:

pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea.

ГДГ — глутаматдегидрогеназа
ПМК — псевдомембранозный колит
ПЦР — полимеразная цепная реакция
DDD — Defined Daily Doses (условные суточные дозы)

ESCMID — European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Европейское Общество клинической микробиологии и инфекционных болезней)
FDA — Food and Drug Administration U.S. (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)

Еще в начале XX века тысячи людей погибали от дизентерии, пневмонии и раневых инфекций. Открытие антибиотиков и внедрение их в клиническую практику позволило спасти миллионы человеческих жизней. Сегодняшнюю медицину невозможно представить без противомикробных препаратов. Использование антибиотиков в Европейских странах в 2011 г., выраженное в условных суточных дозах (DDD), составляло от 15 до 45 суточных доз на 1000 населения в сутки [1]. В России в 2011 г. было продано 295 млн упаковок антибиотиков, а по прогнозам экспертов, в 2016 г. продажи антибиотиков в России могут достигнуть 360,9 млн упаковок в год [2].

В настоящее время доказано, что нерациональное и необоснованное применение противомикробных препаратов ведет к росту устойчивости бактерий к антибиотикам и увеличению этиологической роли микроорганизмов, ранее не встречавшихся в структуре основных возбудителей [3]. К числу таких патогенов относятся *Clostridium difficile*. Токсигенный штамм *C. difficile* является этиологическим агентом псевдомембранозного колита (ПМК).

Первое сообщение об энтероколите со смертельным исходом было сделано *Billroth* в 1867 г. [4]. В 1893 г. американский хирург *J. Finney* описал клинический случай диареи, закончившийся смертью пациентки. На аутопсии в толстой кишке больной были обнаружены образования, описанные как «дифтеритические мембраны». В последующем такое поражение кишечника получило название «псевдомембранозный колит» (ПМК). До внедрения антибиотиков в клиническую практику это заболевание встречалось очень редко у пациентов, перенесших обширные операции на желудочно-кишечном тракте. Диагноз устанавливали только при аутопсии. Патоморфологические данные свидетельствовали об инфекционной природе этого заболевания, но в течение длительного времени установить истинного возбудителя не удавалось. В 1960-х гг. этиологическим фактором псевдомембранозного колита считался *Staphylococcus aureus* [5, 6]. Однако применение антибиотиков с антистафилококковой активностью для профилактики и лечения инфекционных осложнений приводило к увеличению частоты диареи у пациентов и развитию тяжелых форм энте-

роколита. Только во второй половине 1970-х гг. была доказана этиологическая роль *C. difficile* в развитии псевдомембранозного колита [7, 8].

Clostridium difficile — грамположительные, спорообразующие анаэробные бактерии. Впервые описаны в 1935 г. I. Hall et E. O'Toole. Латинское название «difficile» («трудно») исследователи дали этой клостридии, сославшись на «необычные трудности, которые встретились при ее изоляции и изучении» [9].

C. difficile широко распространены в природе. Они были обнаружены в морских отложениях и почве, выделены из кишечника верблюдов, лошадей, собак, кошек и домашних птиц. Бессимптомное носительство *C. Difficile* среди взрослых людей встречается в 1,9–4% [10, 11].

Споры *C. difficile* устойчивы к воздействию химических и физических факторов и могут длительно оставаться жизнеспособными в условиях окружающей среды.

Факторами патогенности *C. difficile* являются токсины А и В, которые в организме человека проявляют синергизм действия. Токсин А — энтеротоксин, нарушающий барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин. Он сильнее токсина А в 1000 раз и для развития инфекции обязателен. В эксперименте пикограмм токсина В способен оказывать цитопатический эффект. В большинстве случаев при ПМК поражение ограничено толстой кишкой. При тяжелых формах заболевания возможны системные осложнения, в том числе лихорадка, гипотензия и шок. В экспериментах на животных показано, что это связано с системным распространением токсинов [12]. Около 10% штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин (*binarytoxin* — *CDT*). Этот токсин относится к семейству клостридиальных *iota-like* токсинов. Штаммы, продуцирующие бинарный токсин, отличаются повышенной вирулентностью. У пациентов, инфицированных таким штаммом, ПМК протекает в более тяжелой форме и чаще отмечаются рецидивы заболевания и смертельные исходы [13–15]. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными.

Ведущими факторами риска развития ПМК являются предшествующая антибактериальная терапия и госпитализация в течение последних 3 мес. Прием противомикробных препаратов является основным фактором риска развития инфекции, вызванной *C. difficile*. Антибиотики подавляют нормальную микрофлору кишечника и создают нишу для развития вегетативных форм клостридий. Самый высокий риск развития ПМК — в течение первого месяца после лечения антибиотиками. Заболевание могут вызвать любые противомикробные препараты, но чаще всего ПМК отмечается после лечения клиндамицином, хинолонами, цефалоспоридами 2–3-й генерации и карбапенемами. Наименьшим «колитогенным» действием обладают макролиды, тетрациклины, тигециклин [10, 16–18].

Описаны и другие факторы риска развития ПМК. Ряд исследователей указывают на то, что риск инфицирования *C. difficile* увеличивается у пациентов старше 65 лет [14–16]. Вероятно, это связано с возрастными нарушениями микробиологии кишечника и ослаблением иммунитета. В группу риска попадают пациенты, получающие терапию ингибиторами протонной помпы и H_2 -блокаторами [14, 16].

Число случаев внутрибольничного заражения *C. difficile* в последние годы увеличивается во всем мире. Так, в 2009 г. в США зарегистрировано 336 000 случаев ПМК, что составляет 1% всех госпитализаций в стационары этой страны [19]. В Саксонии за 5 лет заболеваемость увеличилась в 6 раз [20]. В крупных стационарах распространенность заболевания может достигать 40,3 случаев на 100 000 койко-дней [16]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в 183 стационарах США, в структуре возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, *C. difficile* занимает первое место (12,1%), опережая таких возбудителей, как *S. aureus* (10,7%), *K. pneumoniae* (9,7%) и *E. coli* (9,3%) [21]. В России инфекция, вызванная *C. difficile*, не подлежит обязательной регистрации. Поэтому оценить реальную заболеваемость и распространенность этого возбудителя не представляется возможным. Во многих стационарах ПМК не рассматривается как серьезная проблема, а без проведения обследования пациентов на *C. difficile*-инфекцию многие случаи заболевания остаются недиагностированными. Однако замкнутые пространства стационаров с большим скоплением пациентов, имеющих различные факторы риска, способствуют передаче *C. difficile* контактным путем через руки медицинского персонала и различные предметы ухода [22].

Клиническая картина *C. difficile*-инфекции может различаться в зависимости от степени тяжести заболевания. Типичные проявления — водянистый стул, боли в животе и субфебрильная температура. Нередко регистрируют лейкоцитоз и гипоальбуминемию. Частота стула достигает 10 раз в сутки, при тяжелых формах доходя до 20–30 раз. Диарея носит упорный характер, и при отсутствии лечения у пациентов быстро развиваются водно-электролитные нарушения. Легкие формы ПМК часто остаются недиагностированными. При тяжелом течении ведущими становятся системные проявления заболевания: спутанность сознания, гектическая лихорадка, вентиляционные нарушения, выраженный лейкоцитоз вплоть до лейкомоидных реакций и значительные электролитные расстройства. У пациентов с таким вариантом течения заболевания может развиваться токсическая дилатация толстой кишки при отсутствии диареи [23].

Рецидивы ПМК отмечаются примерно в 20% случаев [24]. Причиной рецидива инфекции может быть как неполная санация кишечника пациента от спор, так и повторное заражение. Факторами риска рецидивирования заболевания являются продолжающаяся антибактериальная терапия, применение антисекреторных препаратов и пожилой возраст больных [18].

Смертность от ПМК зависит от тяжести течения, сопутствующих заболеваний, возраста пациентов и колеблется от 9,3 до 22% [24–27]. В случае развития молниеносной формы заболевания летальность достигает 53% [28].

Диагностика ПМК основана на комплексной оценке анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных [29].

ПМК может быть заподозрен у пациентов с диареей, из анамнеза которых известно о предшествующей в течение 2 мес антибактериальной терапии, госпитализации в другое лечебное учреждение, или у которых диарея развилась спустя 72 ч после настоящей госпитализации. Для подтверждения диагноза необходимо проведение лабораторно-инструментальных методов

обследования. Изменения, выявляемые при общеклинических лабораторных исследованиях крови и кала, рентгенологическом и ультразвуковом исследовании брюшной полости, неспецифичны. Тем не менее они помогают установить степень тяжести заболевания.

Эндоскопическое исследование позволяет оценить выраженность морфологических изменений в кишечнике. В тяжелых случаях заболевания при эндоскопическом исследовании отмечают диффузную гиперемию и отечность слизистой оболочки с утолщением стенки кишки. На поверхности обнаруживают характерные фибриновые бляшки желтовато-белого цвета (псевдомембраны) от 2 до 10 мм в диаметре, имеющие тенденцию к слиянию при прогрессировании процесса. Гистологическое исследование выявляет, что псевдомембраны состоят из фибрина, слизи, эпителиального детрита, разрушенных нейтрофилов. Типичная макроскопическая картина изменений в толстой кишке позволяет подтвердить диагноз. На ранних стадиях заболевания псевдомембраны в кишечнике не обнаруживают. В связи с плохой переносимостью пациентами колоноскопии, невысокой чувствительностью на ранних стадиях и риском перфорации кишки на поздних стадиях заболевания показания к эндоскопическому исследованию при ПМК ограничены [26, 29].

При классическом бактериологическом исследовании можно выделить и идентифицировать *C. difficile*. Но без последующего определения продукции токсинов данный метод не позволяет отличить бессимптомное носительство нетоксигенного штамма от *C. difficile*-инфекции. Кроме того, бактериологическое исследование требует длительного времени и значительных материальных затрат. Это ограничивает показания к его проведению с научными и эпидемиологическими целями.

Основным методом подтверждения диагноза ПМК является обнаружение токсинов *C. difficile* в кале. Современные международные рекомендации по диагностике *C. difficile*-инфекций [30–33] предлагают использование нескольких вариантов диагностических тестов (табл. 1). Предложенные методы обладают различной чувствительностью, специфичностью и стоимостью.

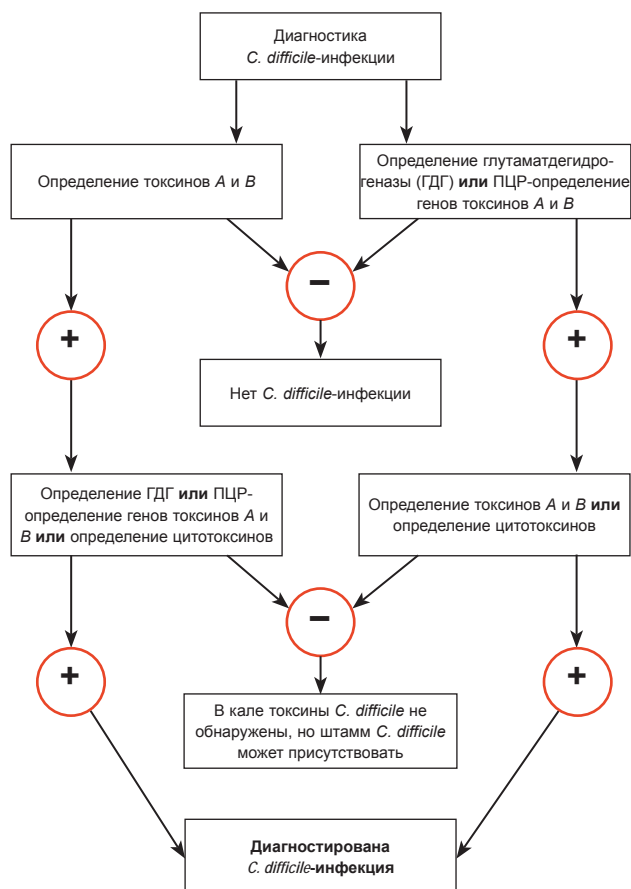
Согласно рекомендациям Европейского Общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) [30], обследование пациентов на *C. difficile*-инфекцию следует проводить только при наличии жидкого стула. Образцы оформленного кала необходимо исключать из анализа. Это объясняется тем, что основным проявлением заболевания является диарея, вызванная токсинами *C. difficile*. Бессимптомное носительство нетоксигенных штаммов не требует лечения пациентов. Исключение составляют клинические ситуации, когда отсутствие диареи связано с парезом кишечника и/или развитием токсической дилатации толстой кишки. При клиническом выздоровлении от *C. difficile*-инфекции лабораторное подтверждение не требуется.

Идеальный метод диагностики *C. difficile*-инфекции должен быть быстрым, специфичным, чувствительным и недорогим. Очевидно, что ни один из существующих методов не может удовлетворить всем перечисленным требованиям. Поэтому ESCMID рекомендует применять одновременно несколько тестов. Примерный алгоритм диагностики *C. difficile*-инфекции представлен на рисунке.

Таблица 1

Основные методы диагностики *C. difficile*-инфекций

Метод исследования	Время, необходимое для получения результата	Комментарии
Определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) методом ИФА	2 ч	Метод для первоначального скрининга. Высокая чувствительность, низкая стоимость, низкая специфичность. Для положительных образцов необходимо подтверждение токсинообразования
Определение токсинов А и В	2 ч	Подтверждающий тест для ГДГ-положительных образцов. Высокая специфичность, низкая стоимость. Чувствительность зависит от производителя тест-систем
ПЦР-диагностика для выявления генов, кодирующих образование токсинов	4 ч	Высокая чувствительность. Возможность ложноположительных результатов в связи с низкой специфичностью. Не рекомендуется для скрининга. Высокая стоимость
Определение цитотоксичности	24–72 ч	«Золотой стандарт» для определения токсинов в кале. Редко используют для рутинной диагностики. Высокая стоимость и трудоемкость
Культуральное (бактериологическое) исследование	Более 3 сут	При выделении чистой культуры обязательно подтверждение токсинообразования. Ограниченное применение из-за высокой стоимости и длительности. Чистая культура необходима для определения чувствительности к антибиотикам у больных в критическом состоянии и во время внутрибольничных вспышек

Рисунок. Алгоритм диагностики *C. difficile*-инфекции [24]

Каждое лечебное учреждение должно самостоятельно разрабатывать алгоритм диагностики *C. difficile*-инфекции в зависимости от имеющихся возможностей. Для повышения качества и достоверности диагностики в настоящее время рекомендуется двухступенчатый алгоритм, включающий первоначально быстрый и чувствительный тест с последующим подтверждением более специфичным методом. Наиболее рациональным является применение тест-систем для выявления глутаматдегидрогеназы (ГДГ) или токсинов *C. difficile* с последующим подтверждением цитотоксическим тестом или ПЦР. Такой подход позволяет быстро диагностировать *C. difficile*-инфекцию на ранней стадии и избежать гипердиагностики [30–33].

Подтверждение инфекции, вызванной токсигенным штаммом *C. difficile*, требует быстрого изменения тактики ведения пациента. Прежде всего, рекомендуется отменить антибиотики, на фоне которых развилась картина ПМК. Продолжение системной антибактериальной терапии увеличивает риск рецидива ПМК [31]. Если основное заболевание пациента требует продолжения противомикробной терапии, то целесообразно заменить препараты на «менее колитогенные», такие как тетрациклины или тигециклин.

В Международных рекомендациях по лечению *C. difficile*-инфекции [31, 32] объем терапевтических мероприятий указан для различных групп пациентов (табл. 2). Различают легкую, тяжелую формы ПМК и рецидивирующее течение. Отдельно выделена группа пациентов, у которой невозможен пероральный прием антибиотиков. Степень тяжести ПМК определяется на основании лабораторных показателей. При легкой форме в периферической крови обнаруживается менее 15 000/мкл лейкоцитов, содержание сывороточного креатинина не достигает 1,5-кратного исходного уровня. При тяжелой инфекции отмечается лейкоцитоз более 15 000/мкл, гипоальбуминемия (<30 г/л), уровень в крови креатинина выше 133 мкм или превышает исходный более чем в 1,5 раза. При наличии у пациента с легкой формой ПМК дополнительных факторов риска, таких как возраст старше 65 лет, проведение иммуносупрессии, лечение антисекреторными препаратами, тяжелые сопутствующие заболевания, стартовую терапию следует проводить в соответствии с рекомендациями для тяжелой формы заболевания.

Несмотря на то, что чаще всего причиной развития *C. difficile*-инфекции являются антибиотики, именно своевременное назначение этиотропной антибактериальной терапии служит основой успешного излечения ПМК.

В ряде случаев при легкой форме ПМК отмена антибиотиков, которые вызвали инфекцию, может привести к исчезновению симптомов заболевания в течение 48 ч. Но так как заранее предсказать течение заболевания невозможно, то специфическое лечение назначают обязательно. Препаратом выбора является метронидазол. При легких формах ПМК статистически значимых различий в эффективности терапии, частоте осложнений и рецидивов при лечении метронидазолом и ванкомицином не выявлено. Лечение легких форм ПМК метронидазолом более оправдано с экономических позиций. У больных с тяжелой *C. difficile*-инфекцией ванкомицин значительно превосходит по эффективности метронидазол. [32, 34].

Внутривенное введение ванкомицина для лечения *C. difficile*-инфекции не показано, так как при таком

Таблица 2

Рекомендации Европейского Общества клинической микробиологии и инфекционных болезней по лечению инфекции, вызванной *C. difficile* [32]

Степень тяжести (группы пациентов)	Терапия	Длительность
Легкая	Отмена антибиотика, вызвавшего диарею; наблюдение при отсутствии ухудшения состояния	48 ч
	Метронидазол 500 мг x 3 раза перорально или Ванкомицин 125 мг x 4 раза перорально	10 сут
Тяжелая	Ванкомицин 125 мг (250–500 мг) x 4 раза перорально или Фидаксомицин* 200 мг x 2 раза перорально	10 сут
	Хирургическое лечение в случае развития «токсической мегаколон», «острого живота» или острой кишечной непроходимости	
Первый рецидив	Ванкомицин 125 мг (250 мг) x 4 раза перорально или Фидаксомицин* 200 мг x 2 раза перорально	10 сут
Непрерывно рецидивирующее течение	Ванкомицин 125 мг (250 мг) x 4 раза перорально (10 сут) с последующей пульс-терапией (250–500 мг перорально каждые 2–3 сут)	5 нед
	Ванкомицин 125 мг (250 мг) x 4 раза перорально (10 сут) с последующим постепенным снижением дозы до 125 мг в сутки	7 нед
	При значительном ухудшении состояния и многократных рецидивах – трансплантация кишечной микробиоты (<i>fecal microbiota transplantation</i>)	
Пациенты, у которых невозможен прием пероральных антибиотиков	Метронидазол 500 мг x 3 раза внутривенно + ванкомицин 500 мг (в 100 мл физиологического раствора) x 4 раза ректально в ретенционной клизме или через назогастральный зонд ± тигециклин 50 мг x 2 раза внутривенно	10 сут

Примечание: * – Фидаксомицин – препарат из группы макролидов, одобрен в 2011 г. FDA (Food and Drug Administration U.S.) для лечения *C. difficile*-инфекции. В настоящее время в России не зарегистрирован

способе введения в просвете кишки не достигается необходимая терапевтическая концентрация антибиотика. При пероральном приеме он не всасывается из просвета желудочно-кишечного тракта, что позволяет создать высокие концентрации препарата в просвете толстой кишки и избежать развития побочных эффектов даже при длительном применении [32].

В случае пареза кишечника принятый перорально ванкомицин не достигает толстой кишки. Для таких пациентов рекомендуется введение препарата через назогастральный зонд или путем удерживаемых клизм. У этой группы пациентов показано внутривенное назначение тигециклина [35].

При молниеносном течении ПМК или развитии токсической дилатации толстой кишки, кишечной непроходимости или перфорации толстой кишки показано хирургическое лечение (тотальная или субтотальная колэктомия). Летальность от экстренной операции при осложненном ПМК составляет от 19 до 71% в зависимости от клинического состояния больного. Независимыми факторами риска летальности у пациентов, перенесших колэктомию по поводу осложнений ПМК, являются: развитие шока (необходимость вазопрессоров), повышение уровня сывороточного лактата (≥ 5 мм), развитие полиорганной недостаточности и необходимость искусственной вентиляции легких [32].

Рецидивом ПМК считается повторное появление симптомов заболевания в течение 8 нед после начала предыдущего эпизода (при условии клинического излечения первого эпизода). Лечение первого реци-

дива ПМК рекомендуется проводить ванкомицином в соответствии со схемой лечения первичной инфекции. При развитии второго и последующих рецидивов ванкомицин назначают на 5–7-й нед с постепенным снижением дозы и кратности приема. Такой режим терапии позволяет спорам *C. difficile* перейти в вегетативную форму, чувствительную к ванкомицину [32].

В случае развития множественных рецидивов ПМК, плохо поддающихся лечению, возможно применение трансплантации кишечной микробиоты (*fecal microbiota transplantation*) [32, 36]. По имеющимся в настоящее время данным, фекальные трансплантации являются безопасным и высокоэффективным методом лечения рецидивирующей инфекции. Но эту экспериментальную форму лечения можно проводить только в специализированных центрах с опытом подбора доноров. В настоящее время активно ведется разработка стандартизованных бактериальных препаратов, позволяющих заменить фекальную трансплантацию [37].

В последние годы в литературе появились сообщения о лечении *C. difficile*-инфекции другими противомикробными средствами. Кроме рекомендованных метронидазола, ванкомицина, тигециклина и фидаксомицина описан опыт применения нитазоксанида и рифаксимицина [38–40].

Нитазоксанид — противопаразитарное средство широкого спектра действия, зарегистрированное FDA для лечения заболеваний, вызванных простейшими и гельминтами. В клинических исследованиях показана активность этого препарата при *C. difficile*-инфекции, но преимуществ по сравнению с метронидазолом и ванкомицином не обнаружено [38]. В России данный препарат не зарегистрирован.

Рифаксимин — производное рифамицина, плохо всасывающееся в кишечнике. Обладает широким спектром противомикробной активности, включая *C. difficile*. Однако к рифаксимицину очень быстро развивается устойчивость бактерий [39]. В настоящее время препарат рассматривается как дополнительное средство при лечении рецидивирующей ПМК [40].

Как дополнение к стандартной терапии при лечении *C. difficile*-инфекции иногда применяют пробиотики. Считается, что они восстанавливают нормальную микрофлору кишечника. Однако состав кишечных бактерий изменяется только временно и возвращается в устойчивое состояние после отмены препаратов [43]. В современных руководствах по лечению *C. difficile*-инфекции [31, 32] нет четких рекомендаций по использованию пробиотиков. Целый ряд исследований показывает отсутствие эффективности пробиотиков при лечении ПМК [41–44]. Вместе с тем мета-анализ 23 рандомизированных контролируемых исследований выявил наличие доказательств того, что пробиотики являются безопасными и эффективными средствами профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи [45]. По-видимому, для определения места пробиотиков в профилактике и лечении ПМК необходимы дополнительные исследования.

По мнению экспертов [22, 27, 32], разработка новых методов лечения и диагностики *C. difficile*-инфекции не позволит решить проблему роста заболеваемости ПМК. Многочисленные исследования показывают повсеместное распространение возбудителя в учреждениях здравоохранения. Так, по данным *E.R. Dubberke*, споры *C. difficile* выделялись с поверхностей окружающей среды в 100% отобранных образцов в палатах, где

до этого лечили инфицированных пациентов, и в 33% образцов из палат, где таких пациентов не было [46]. В исследовании *N. Walker C. Difficile* удалось выделить в 58% образцов, взятых с поверхности манжет тонометров [47].

Значительных успехов в борьбе с *C. difficile*-инфекцией удалось добиться в Великобритании. На национальном уровне были внедрены комплексные мероприятия: обязательная регистрация всех случаев выделения *C. Difficile*, система риботипирования возбудителя, и современные меры инфекционного контроля. Благодаря этому частота случаев *C. difficile*-инфекции за период с 2008 по 2010 г. уменьшилась более чем на 50%, а число смертельных исходов сократилось на 70% [48, 49].

Согласно современным представлениям, ведущее место в профилактике инфекции, вызванной *C. difficile*, отводится улучшению инфекционного контроля и оптимизации политики антибактериальной терапии в стационарах.

Основные мероприятия инфекционного контроля заключаются в контактных мерах предосторожности (гигиена рук, использование одноразовых перчаток и халатов, качественная обработка инструментов, использование одноразовых предметов ухода, изоляция заболевших пациентов). Споры *C. difficile* устойчивы к действию спиртосодержащих дезинфицирующих препаратов [29, 50], поэтому самым эффективным способом профилактики распространения *C. difficile* является тщательное мытье рук щетками с мылом (механическое удаление спор).

Задачами оптимизации антибактериальной терапии являются: повышение терапевтической и экономической эффективности лечения, минимизация побочных эффектов и непредвиденных последствий применения противомикробных препаратов, ограничение распространения устойчивых бактерий. Программа оптимизации применения антибиотиков должна включать [51]:

- научно-обоснованные оптимальные стандарты для рутинного применения противомикробных препаратов (правильный выбор препарата, доза, путь введения и длительность терапии);
- образовательные программы для всех сотрудников, которые используют противомикробные препараты;
- аудит результативности и востребованности всех мероприятий программы.

По данным *F. Nuila*, внедрение программы оптимизации антибактериальной терапии привело к уменьшению частоты *C. difficile*-инфекции на 42,7% [52].

Таким образом, необходимо признать, что в последние годы *C. difficile* стал одним из распространенных и агрессивных внутрибольничных возбудителей. Для оптимизации борьбы с *C. difficile*-инфекцией необходим комплекс мероприятий:

- оптимизация политики применения антибиотиков в стационаре;
- оптимизация программы инфекционного контроля в стационаре;
- внедрение методов современной лабораторной диагностики *C. difficile*;
- учет случаев антибиотик-ассоциированной диареи по принципу учета других значимых инфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Four-fold difference in antibiotic consumption across the European Region – new WHO report. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2014/03/new-data-on-antibiotic-use-in-european-region>
2. Анализ рынка антибиотиков в России в 2007–2011 гг., прогноз на 2012–2016 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://marketing.rbc.ru/research/562949983900801.shtml>
3. Ashiru-Oredope D., Sharland M., Charani E., et al. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart – Then Focus // *J Antimicrob Chemother.* – 2012. – Vol. 67, Suppl. 1. – P. i51–63.
4. Coutsoftides T., Benjamin S. P., Fazio V. W. Pseudomembranous enterocolitis in adults // *Ann Surg.* – 1979. – Vol. 189, N. 4. – P. 493–495.
5. Hummel R.P., Altemeier W.A., Hill E.O. Iatrogenic staphylococcal enterocolitis // *Ann Surg.* – 1964. – Vol. 160. – P. 551–560.
6. Keeffe E.B., Katon R.M., Chan T.T., et al. Pseudomembranous enterocolitis. Resurgence related to newer antibiotic therapy // *West J Med.* – 1974. – Vol. 121, N. 6. – P. 462–472.
7. Chang T.W., Bartlett J.G., Gorbach S.L., Onderdonk A.B. Clindamycin-induced enterocolitis in hamsters as a model of pseudomembranous colitis in patients // *Infect Immun.* – 1978. – Vol. 20, N. 2. – P. 526–529.
8. George R.H., Symonds J.M., Dimock F., et al. Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis // *BMJ.* – 1978. – Vol. 1. – P. 695.
9. Bergey's manual of systematic bacteriology. – Williams&Wilkins, 1986. – Vol. 2. – P. 1165–1167.
10. Aronsson B., Möllby R., Nord C.E. Antimicrobial agents and Clostridium difficile in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980–1982 // *J Infect Dis.* – 1985. – Vol. 151, N. 3. – P. 476–481.
11. Alfa M.J., Du T., Beda G. Survey of incidence of Clostridium difficile infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches // *J Clin Microbiol.* – 1998. – Vol. 36, N. 7. – P. 2076–2080.
12. Steele J., Chen K., Sun X., et al. Systemic dissemination of Clostridium difficile toxins A and B is associated with severe, fatal disease in animal models // *J Infect Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 384–391.
13. Gonçalves C., Decré D., Barbut F., et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from Clostridium difficile // *J Clin Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, N. 5. – P. 1933–1939.
14. Schwan C., Stecher B., Tzivelekidis T., et al. Clostridium difficile toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, N. 10. – P. e1000626.
15. Lanis J.M., Barua S., Ballard J.D. Variations in TcdB activity and the hypervirulence of emerging strains of Clostridium difficile // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6, N. 8. – P. e1001061.
16. 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. – Vol. 67, N. 5. – P. 742–748.
17. Garey K.W., Dao-Tran T.K., Jiang Z.D., et al. A clinical risk index for Clostridium difficile infection in hospitalised patients receiving broad-spectrum antibiotics // *J Hosp Infect.* – 2008. – Vol. 70, N. 2. – P. 142–147.
18. Garey K.W., Sethi S., Yadav Y., et al. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent Clostridium difficile infection // *J Hosp Infect.* – 2008. – Vol. 70, N. 4. – P. 298–304.
19. Lucado J., Gould C., Elixhauser A. Clostridium difficile Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb124.pdf>
20. Burckhardt F., Friedrich A., Beier D., Eckmanns T. Clostridium difficile surveillance trends, Saxony, Germany // *Emerg Infect Dis.* – 2008. – Vol. 14, N. 4. – P. 691–692.
21. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370, N. 13. – P. 1198–1208.
22. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2010. – Vol. 31, N. 5. – P. 431–455.
23. Bobo L.D., Dubberke E.R., Kollef M. Clostridium difficile in the ICU // *Chest.* – 2011. – Vol. 140, N. 6. – P. 1643–1653.
24. Wenisch J.M., Schmid D., Kuo H.W., et al. Hospital-acquired Clostridium difficile infection: determinants for severe disease // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2012. – Vol. 31, N. 8. – P. 1923–1930.
25. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 63–73.
26. Berdichevski T., Keller N., Rahav G., et al. The impact of pseudo-membrane formation on the outcome of Clostridium difficile associated disease // *Infection.* – 2013. – Vol. 41, N. 5. – P. 969–977.
27. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., et al. Burden of Clostridium difficile Infection in the United States // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 825–834.
28. Lamontagne F., Labbe A.C., Haecq O., et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245, N. 2. – P. 267–272.
29. Bartlett J.G., Gerding D.N. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection // *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S12–18.
30. Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI) // *Clin Microbiol Infect.* – 2009. – Vol. 15, N. 12. – P. 1053–1066.
31. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, N. 4. – P. 478–498.
32. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12418/full>
33. A practical guidance document for the laboratory detection of toxigenic Clostridium difficile. – Washington, DC: American Society for Microbiology, Sept. 21, 2010. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.asm.org/images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile9-21.pdf>.
34. Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M., Davis M.B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 45, N. 3. – P. 302–307.
35. Kopterides P., Papaioannou C., Antoniadou A., et al. Failure of tigecycline to treat severe Clostridium difficile infection // *Anaesth Intensive Care.* – 2010. – Vol. 38, N. 4. – P. 755–758.
36. Kleger A., Schnell J., Essig A., et al. Fecal transplant in refractory Clostridium difficile colitis // *Dtsch Arztebl Int.* – 2013. – Vol. 110, N. 7. – P. 108–115.
37. Petrof E.O., Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146, N. 6. – P. 1573–1582.
38. Freeman J., Baines S.D., Todhunter S.L., et al. Nitazoxanide is active against Clostridium difficile strains with reduced susceptibility to metronidazole // *J Antimicrob Chemother.* – 2011. – Vol. 66, N. 6. – P. 1407–1408.
39. Carman R.J., Boone J.H., Grover H., et al. In vivo selection of rifamycin-resistant Clostridium difficile during rifaximin therapy // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, N. 11. – P. 6019–6020.
40. Mattila E., Arkkila P., Mattila P.S., et al. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 37, N. 1. – P. 122–128.
41. Allen S.J., Wareham K., Wang D., et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older patients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – P. 1249–1257.
42. Rainkie D., Kolber M.R. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile // *Can Fam Physician.* – 2013. – Vol. 59, N. 9. – P. 957.
43. Issa I., Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N. 47. – P. 17788–17795.
44. Flatley E.A., Wilde A.M., Nailor M.D. Saccharomyces boulardii for the prevention of hospital onset Clostridium difficile infection // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2015. – Vol. 24, N. 1. – P. 21–24.
45. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 5. – CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.
46. Dubberke E.R., Reske K.A., Noble-Wang J., et al. Prevalence of Clostridium difficile environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities // *Am J Infect Control.* – 2007. – Vol. 35, N. 5. – P. 315–318.
47. Walker N., Gupta R., Cheesbrough J. Blood pressure cuffs: friend or foe? // *J Hosp Infect.* – 2006. – Vol. 63, N. 2. – P. 167–169.
48. Wilcox M.H., Shetty N., Fawley W.N., et al. Changing epidemiology of Clostridium difficile infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England // *Clin Infect Dis.* – 2012. – Vol. 55, N. 8. – P. 1056–1063.
49. Jen M.H., Saxena S., Bottle A., et al. Assessment of administrative data for evaluating the shifting acquisition of Clostridium difficile infection in England // *J Hosp Infect.* – 2012. – Vol. 80, N. 3. – P. 229–237.
50. Boyce J.M., Ligi C., Kohan C., et al. Lack of association between the increased incidence of Clostridium difficile-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2006. – Vol. 27, N. 5. – P. 479–483.
51. М.Б. Богданов, Т.В. Черненко. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии: руководство для врачей. М.: Видар. 2004. 219 с.
52. Nuila F., Cadle R.M., Logan N., et al. Antibiotic stewardship and Clostridium difficile-associated disease // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2008. – Vol. 29, N. 11. – P. 1096–1097.

REFERENCES

1. Four-fold difference in antibiotic consumption across the European Region – new WHO report. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2014/03/new-data-on-antibiotic-use-in-european-region> (Accessed March 1, 2016)
2. Анализ рынка антибиотиков в России в 2007–2011 гг, прогноз на 2012–2016 гг. [Market analysis of antibiotics in Russia in 2007–2011, the forecast for 2012–2016]. Available at: <http://marketing.rbc.ru/research/562949983900801.shtml> (Accessed March 1, 2016) (In Russian).
3. Ashiru-Oredope D., Sharland M., Charani E., et al. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart – Then Focus. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67 Suppl 1: i51–63.
4. Coutsoftides T., Benjamin S. P., Fazio V W. Pseudomembranous enterocolitis in adults. *Ann Surg.* 1979; 189 (4): 493–495.
5. Hummel R.P., Altmeier W.A., Hill E.O. Iatrogenic staphylococcal enterocolitis. *Ann Surg.* 1964; 160: 551–560.
6. Keefe E.B., Katon R.M., Chan T.T., et al. Pseudomembranous enterocolitis. Resurgence related to newer antibiotic therapy. *West J Med.* 1974; 121 (6): 462–472.
7. Chang T.W., Bartlett J.G., Gorbach S.L., Onderdonk A.B. Clindamycin-induced enterocolitis in hamsters as a model of pseudomembranous colitis in patients. *Infect Immun.* 1978; 20 (2): 526–529.
8. George R.H., Symonds J.M., Dimock F., et al. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *BMJ.* 1978; 1: 695.
9. *Bergey's manual of systematic bacteriology.* Williams&Wilkins, 1986. Vol. 2. 1165–1167.
10. Aronsson B., Möllby R., Nord C.E. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980–1982. *J Infect Dis.* 1985; 151 (3): 476–481.
11. Alfa M.J., Du T., Beda G. Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches. *J Clin Microbiol.* 1998; 36 (7): 2076–2080.
12. Steele J., Chen K., Sun X., et al. Systemic dissemination of *Clostridium difficile* toxins A and B is associated with severe, fatal disease in animal models. *J Infect Dis.* 2012; 205: 384–391.
13. Gonçalves C., Décré D., Barbut F., et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (5): 1933–1939.
14. Schwan C., Stecher B., Tzivelekidis T., et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (10): e1000626.
15. Lanis J.M., Barua S., Ballard J.D. Variations in TcdB activity and the hypervirulence of emerging strains of *Clostridium difficile*. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (8): e1001061.
16. 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): 742–748.
17. Garey K.W., Dao-Tran T.K., Jiang Z.D., et al. A clinical risk index for *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients receiving broad-spectrum antibiotics. *J Hosp Infect.* 2008; 70 (2): 142–147.
18. Garey K.W., Sethi S., Yadav Y., et al. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008; 70 (4): 298–304.
19. Lucado J., Gould C., Elixhauser A. *Clostridium difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009. Available at: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb124.pdf> (Accessed March 1, 2016)
20. Burckhardt F., Friedrich A., Beier D., Eckmanns T. *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14 (4): 691–692.
21. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014; 370 (13): 1198–1208.
22. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31 (5): 431–455.
23. Bobo L. D., Dubberke E. R., Kollef M. *Clostridium difficile* in the ICU. *Chest.* 2011; 140 (6): 1643–1653.
24. Wenisch J.M., Schmid D., Kuo H.W., et al. Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: determinants for severe disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31 (8): 1923–1930.
25. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011; 377: 63–73.
26. Berdichevski T., Keller N., Rahav G., et al. The impact of pseudo-membrane formation on the outcome of *Clostridium difficile* associated disease. *Infection.* 2013; 41 (5): 969–977.
27. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015; 372: 825–834.
28. Lamontagne F., Labbe A.C., Haecck O., et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg.* 2007; 245 (2): 267–272.
29. Bartlett J.G., Gerding D.N. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 Suppl 1: S 12–18.
30. Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 (12): 1053–1066.
31. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (4): 478–498.
32. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection.* Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12418/full> (Accessed March 1, 2016)
33. A practical guidance document for the laboratory detection of toxigenic *Clostridium difficile*. Washington, DC: American Society for Microbiology, Sept. 21, 2010. Available at: <http://www.asm.org/images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile9-21.pdf> (Accessed March 1, 2016)
34. Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M., Davis M.B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 (3): 302–307.
35. Kopterides P., Papageorgiou C., Antoniadou A., et al. Failure of tigecycline to treat severe *Clostridium difficile* infection. *Anaesth Intensive Care.* 2010; 38 (4): 755–758.
36. Kleger A., Schnell J., Essig A., et al. Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110 (7): 108–115.
37. Petrof E.O., Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterol.* 2014; 146 (6): 1573–1582.
38. Freeman J., Baines S.D., Todhunter S.L., et al. Nitazoxanide is active against *Clostridium difficile* strains with reduced susceptibility to metronidazole. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 (6): 1407–1408.
39. Carman R.J., Boone J.H., Grover H., et al. In vivo selection of rifamycin-resistant *Clostridium difficile* during rifaximin therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (11): 6019–6020.
40. Mattila E., Arkkila P., Mattila P.S., et al. Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37 (1): 122–128.
41. Allen S.J., Wareham K., Wang D., et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013; 382: 1249–1257.
42. Rankin D., Kolber M.R. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*. *Can Fam Physician.* 2013; 59 (9): 957.
43. Issa I., Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (47): 17788–17795.
44. Flatley E.A., Wilde A.M., Nailor M.D. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of hospital onset *Clostridium difficile* infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015; 24 (1): 21–24.
45. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.
46. Dubberke E.R., Reske K.A., Noble-Wang J., et al. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. *Am J Infect Control.* 2007; 35 (5): 315–318.
47. Walker N., Gupta R., Cheesbrough J. Blood pressure cuffs: friend or foe? *J Hosp Infect.* 2006; 63 (2): 167–169.
48. Wilcox M.H., Shetty N., Fawley W.N., et al. Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 (8): 1056–1063.
49. Jen M.H., Saxena S., Bottle A., et al. Assessment of administrative data for evaluating the shifting acquisition of *Clostridium difficile* infection in England. *J Hosp Infect.* 2012; 80 (3): 229–237.
50. Boyce J.M., Ligi C., Kohan C., et al. Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27 (5): 479–483.
51. M.B. Bogdanov, T.V. Chernen'kaya. *Algoritmy i organizatsiya antibiotikoterapii: rukovodstvo dlya vrachey* [Algorithms and organization of antibiotic therapy]. Moscow: Vidar Publ., 2004. 219 p. (In Russian).
52. Nuila F., Cadle R.M., Logan N., et al. Antibiotic stewardship and *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (11): 1096–1097.

Поступила 22.06.2015

Контактная информация:

Татьяна Витальевна Черненко,
к.м.н., заведующая научной лабораторией
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы
e-mail: chernenkayat@rambler.ru