ИНФЕКЦИЯ CLOSTRIDIUM DIFFICILE: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В.А. Малов

Кафедра инфекционных болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, Москва

В статье рассматриваются современные аспекты проблемы инфекции, вызванной Clostridium difficile. Основными вариантами ее течения являются антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Подробно рассматриваются факторы риска развития инфекции C. difficile, ее клинические проявления, вопросы диагностики и лечения. Отмечается, что препаратами выбора в лечении инфекции C. difficile являются метронидазол и ванкомицин. Подчеркивается, что росту распространенности инфекции C. difficile способствует бесконтрольное применение антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: *Clostridium difficile, псевдомембранозный колит, антибитико-ассоциированная диарея, метронидазол, ванкомицин*

Одной из глобальных проблем современной инфектологии является феномен "новых и возвращающихся инфекций" [1]. К числу новых возбудителей, роль которых в патологии человека была установлена относительно недавно, относится *Clostridium difficile*. Хотя сам микроб впервые был изолирован из кишечника новорожденных детей и описан Hall I.C. и O'Toole E. еще в 1935 г. [2], из-за "необычной трудности" культивирования (что, собственно, и определило его название) детальные исследования данного микроорганизма были проведены только спустя несколько десятилетий. Но даже сейчас, когда роль *C. difficile* в патологии человека, казалось бы, определена, остается еще множество вопросов в отношении этого "трудного" микроба.

До сих пор не совсем ясно, почему эта грамположительная, спорообразующая, облигатно анаэробная и токсинпродуцирующая бактерия, широко распространенная в окружающей среде, занимает столь узкую нишу в патологии человека, как антибиотико-ассоциированная диарея (ААД). Вполне возможно, что до сих пор существующие сложности в диагностике инфекции, вызванной *C. difficile* (ИКД), не позволяют оценить истинное значение данного микроорганизма в патологии человека.

Историческая справка

По современным представлениям, проблема ИКД ассоциируется с двумя клиническими состояниями – ААД и псевдомембранозным колитом (ПМК) [3]. ПМК впервые был описан в 1893 г. американским хирургом Finney J.M. у 22-летней женщины, погибшей после операции на желудке, у которой в послеоперационном периоде развилась тяжелая кровянистая диарея. На аутопсии у нее были обнаружены своеобразные "дифтеритические мембраны" [4, 5]. В доантибактериальную эру такой характер поражения кишечника, получивший в последующем название "псевдомембранозный колит" встречался достаточно редко и, как правило, был связан с тяжелыми травмами и операциями на желудочно-кишечном тракте. Внедрение в широкую клиническую практику в середине XX столетия антибактериальных препаратов (АБП) существенно повлияло на частоту встречаемости ПМК и ААД. По оценкам некоторых исследователей, в 1950-е гг. риск развития ПМК у оперированных больных составлял от 14 до 27 % [6]. Первые исследования показали, что возможным возбудителем ААД и ПМК является *Staphylococcus aureus* [7]. С вероятной стафилококковой этиологией ААД и ПМК связан еще один весьма примечательный факт. В 1960–1970 гг., пытаясь предотвратить развитие инфекционных, в частности стафилококковых, осложнений у хирургических больных, стали широко применяться антибиотики, из которых наиболее мощным антистафилококковым действием обладал клиндамицин. Парадоксом такой практики стало возрастание частоты случаев развития ААД и ПМК у больных, получающих этот АБП. Проспективный анализ применения клиндамицина у 200 пациентов, проведенный Tedesco F.J. и соавт., показал, что ААД у них развилась в 21 % случаев, а ПМК подтвержденный эндоскопическим исследованием – в 10 % [8]. Только в конце 1970-х гг. были получены убедительные данные, свидетельствующие о важной этиологической роли *C. difficile* в развитии ААД и ПМК.

В 1980–1990-е гг. за рубежом был достигнут большой прогресс в изучении проблемы ИКД – были разработаны эффективные методы диагностики и лечения этих заболеваний, программы профилактики нозокомиальных случаев заражения, что создавало впечатление о контроле над ИКД, однако на рубеже нового тысячелетия как в Европе, так и Северной Америке были зарегистрированы внутрибольничные вспышки ИКД, вызванные новыми более вирулентными штаммами *C. difficile* [9–11].

Факторы риска развития ИКД

С момента начала изучения проблемы ИКД высказывалось множество мнений относительно факторов ее риска.

На сегодняшний день общепринятыми ведущими факторами риска развития ИКД являются:

- предшествующая антибактериальная терапия;
- госпитализация;
- пожилой возраст.

Предшествующая антибактериальная терапия

АБП занимают особое место в качестве фактора риска развития ИКД. Клинико-экспериментальные исследования пока-

зывают, что АБП с практически любым спектром активности могут провоцировать ИКД, однако интерпретация этих данных имеет большое практическое значение. В целом рейтинг относительных рисков развития ИКД на фоне АБП выглядит следующим образом: для клиндамицина (некогда самого значимого препарата в развитии ААД и ПМК!) относительный риск составляет 9,0, для цефалоспоринов он варьируется от 7,8 для цефаклора, до 36,2 для цефотаксима; весьма широк его диапазон и для группы β-лактамных антибиотиков: от 2,0 для пенициллина до 22,1 для ампициллина и амоксициллина/клавуланата [12, 13]. Макролиды, тетрациклины, рифампицин, триметоприм/сульфаметоксазол, метронидазол и другие АБП гораздо реже рассматриваются как факторы риска. В последние годы меняется взгляд на роль в развитии ИКД фторхинолоновых препаратов [14], которые в клинической практике стали применяться только с конца 1980-х гг. Риск ИКД существенно возрастает, если пациент получает повторные, длительные и/или комбинированные курсы АБП. Однако в литературе имеются описания случаев ИКД даже после однократного внутривенного введения АБП или коротких профилактических курсов антибиотиков [13]. Описаны случаи, когда ИКД возникла на фоне применения антинеопластических средств и противовирусных препаратов.

Госпитализация

ИКД официально признается нозокомиальной инфекцией. В этом состоит одна из особенностей данного заболевания. Хотя *C. difficile* является спорообразующей бактерией и споры характеризуются исключительно высокой устойчивостью к различным факторам физического, химического и др. воздействий, инфицирование людей, как правило, происходит в условиях стационаров (это при том, что споры *C. difficile* достаточно широко представлены и в окружающей среде). Данный факт, вероятно, объясняется тем, что именно в условиях больничной среды формируется относительно высокая концентрация спор *C. difficile* [15] и при наличии у пациентов нарушений микробиоценоза кишечника создаются благоприятные условиях для колонизации его слизистой оболочки метаболически активными вегетативными формами *C. difficile*. Наблюдения показывают, что частота колонизации кишечника *C. difficile* составляет среди госпитализированных больных в среднем 10–25 %, среди лиц, находящихся в отделениях по уходу, – 4–20 %, тогда как в общей популяции людей здоровое носительство *C. difficile* регистрируется в 2–3 % случаев [16].

В качестве потенциальных дополнительных факторов риска, связанных с госпитализацией, обсуждаются также пребывание больных в отделениях интенсивной терапии, длительность госпитализации и, возможно, тесный контакт с выделителем *C. difficile* [17].

Пожилой возраст

Популяционные исследования, проведенные в Швеции, показали, что лица старше 65 лет имеют заметно более высокий риск (в 20 раз) заболевания ИКД в сравнении с людьми более молодого возраста [18, 19]. Эти данные на первый взгляд несколько диссонируют с тем, что наиболее часто токсин(ы) *C. difficile* обнаруживают в копрофильтрате новорожденных детей (по некоторым данным, до 70 %), однако при этом у них полностью отсутствуют какие-либо клинические проявления ИКД. С возрастом частота обнаружения *C. difficile* и ее токсинов снижается и к концу первого года жизни уже не превышает 9 %. Новорожденные дети являются единственной возрастной группой со столь высокими показателями колонизации кишечника *C. difficile* [20]. Наиболее вероятным объяснением данного феномена служит то, что у новорожденных в слизистой оболочке толстого кишечника отсутствуют высокоаффинные рецепторы к токсинам *C. difficile*, в силу чего они проявляют резистентность и к самому заболеванию.

В качестве возможных дополнительных факторов риска также обсуждаются нехирургические желудочно-кишечные процедуры, противоязвенная терапия, слабый иммунный ответ организма на токсины *C. difficile* [12].

Указанные факторы риска необходимо учитывать в случае проведения дифференциального диагноза, особенно у пациентов с относительно короткой продолжительностью пребывания в стационаре. Проведенный анализ показал, что развитие диареи у пациентов, находящихся на стационарном лечении не менее трех дней и получающих АБП, вероятнее всего, этиологически связано с *C. difficile*, а не с другими энтеропатогенами [21]

Этиология ААД и ПМК

C. difficile считается одним из наиболее распространенных инфекционных возбудителей ААД, на долю которого приходится до четверти всех регистрируемых случаев заболевания [23]. Среди прочих возбудителей ААД обсуждаются также *S. aureus*, энтеротоксин-продуцирующие штаммы *Clostridium perfringens, Klebsiella oxytoca*, представители родов *Salmonella* и *Candida* [23], однако они не так часто изолируются из клинических образцов испражнений. В 70 % случаев выделить возбудителей из испражнений больных ААД не удается, что дает основание полагать, что в большинстве случаев в основе ААД лежат гиперосмолярные механизмы, связанные с нарушением катаболизма углеводов индигенной микрофлоры кишечника [24]. Примечательно, что с нарастанием тяжести течения ААД удельный вес *C. difficile* возрастает и достигает 95–100 % среди пациентов с подтвержденным диагнозом ПМК [25].

Клинические проявления ИКД

Хотя преимущественно ИКД ассоциируется с поражением кишечника, в литературе имеются единичные сообщения о редких экстраинтестинальных ее проявлениях [26, 27], которые рассматриваются как казуистические.

Спектр клинических проявлений ИКД варьируется в очень широком диапазоне – от бессимптомного носительства и легкого, самокупирующегося течения ААД до развития ПМК, в т. ч. и фульминантного панколита [3].

Важнейшим клиническим признаком ИКД является диарея, которая развивается вскоре после начала антибактериальной терапии. Интервал времени между началом антибактериальной терапии и появлением диарейного синдрома чаще составляет нескольких дней (от 5 до 10), но в отдельных случаях

может пролонгироваться от 2 до 8 недель после прекращения приема АБП.

Стул, как правило, водянистый, около 10 раз в сутки; примесь крови в стуле нетипична. У больных при легком течении заболевания диарея может быть вообще единственным признаком ИКД. Более чем в 20 % случаях у больных отмечается боль в животе, которая, как правило, локализуется внизу живота и по своей интенсивности существенно уступает таковой при сальмонеллезах и шигеллезах.

Системные проявления заболевания типично выявляются у пациентов с ПМК. К их числу относятся лихорадка, лейкоцитоз, гипоальбуминемия. Повышение температуры регистрируется в 28 % случаев, лейкоцитоз – в половине случаев [29]. Повышение температуры тела, если оно происходит, обычно достигает фебрильных значений, но у отдельных пациентов лихорадка может составлять 40 °С. Количество лейкоцитов в периферической крови обычно находится в диапазоне $10–18 \times 10^9$ /л. Однако описаны наблюдения, когда при тяжелом течении ПМК количество лейкоцитов в периферическом русле достигало 50×10^9/л и более, т. е. соответствовало значениям лейкемоидной реакции.

Гипоальбуминемия также относится к числу важных клинических признаков ПМК, поскольку потеря белка является патогенетически значимым звеном заболевания и происходит уже на ранних стадиях болезни [29]. На более поздних стадиях гипоальбуминемия может привести к развитию анасарки.

Клинические признаки ПМК, обусловленного *C. difficile*, включают:

- диарею (умеренно водянистую, без примеси крови);
- боль в животе (как правило, умеренную, локализующуюся преимущественно внизу живота);
- повышение количества лейкоцитов в копрограмме;
- лейкоцитоз крови;
- при эндоскопическом обследовании фибринозные образования в виде “псевдомембран” на кишечной стенке, обнаруживаемые при эндоскопическом обследовании;
- утолщение стенки толстой кишки, выявляемое при компьютерной томографии.

Тяжесть течения заболевания определяется выраженностью интоксикационного синдрома, обезвоживанием организма, потерей альбумина, что может привести к развитию паралитической непроходимости кишечника и в конечном итоге – развитию токсичного мегаколона (что следует рассматривать как осложнение ПМК).

Клинические наблюдения показывают, что в редких случаях у больных с тяжелым течением ПМК диарея может отсутствовать, что может существенно затруднить проведение дифференциального диагноза. Отсутствие диарейного синдрома в таких случаях бывает обусловлено развитием паралитической непроходимости кишечника. Такой вариант течения заболевания в большей степени типичен для пациентов в послеоперационном периоде, получающих наркотические анальгетики.

Диагностика ИКД

Клинические признаки позволяют лишь заподозрить ИКД, однако верификация диагноза возможна только с помощью лабораторных методов исследования.

Стандартным диагностическим тестом является исследование копрофильтрата на наличие токсинов (А и В) *C. difficile*. Одним из наиболее чувствительных тестов считается цитотоксический, позволяющий определять присутствие токсинов *C. difficile* в пикограммовых значениях (чувствительность и специфичность – 98 и 99 % соответственно). Серьезным недостатком, ограничивающим использование данного теста, является его техническая сложность и длительность проведения анализа, составляющая, как правило, 24–48 часов.

В клинической практике наиболее широкое использование получили тест-системы на основе иммуноферментного метода для обнаружения токсинов *C. difficile*, чувствительность которых в сравнении с цитотоксическим тестом составляет лишь 70 %–80 % [30].

Исследование копрокультуры на *C. difficile* в настоящее время широко не используется в рутинной практике, хотя и заслуженно считается самым чувствительным тестом. Важнейшим недостатком данного исследования считается даже не его длительность, которая составляет от 24 до 48 часов, а то, что оно не позволяет дифференцировать токсигенные и нетоксигенные штаммы *C. difficile*.

На рынке также имеются иммунохроматографические и иммуноферментные экспресс-тесты, позволяющие получать результат в течение часа, однако они характеризуются более низкой чувствительностью, а некоторые тесты основаны на обнаружении только токсина А. Данный факт оказался весьма существенным для клинической практики, поскольку были описаны случаи ИКД, вызванные мутантными штаммами *C. difficile*, которые вырабатывали токсин В и не вырабатывали, соответственно, токсин А. Длительное время считалось, что специфичность поражения слизистой оболочки толстой кишки при ПМК обусловлена действием исключительно токсина А.

Продолжает привлекать внимание исследователей тест на обнаружение общего антигена, известный также как глютамат-дегидрогеназный (ГДГ) тест. В недавно проведенных исследованиях было показано, что его чувствительность достигает 96–100 % [31]. Столь высокий показатель нивелируется тем, что некоторые другие возбудители также способны продуцировать ГДГ. В связи с этим о специфичности данного исследования не следует говорить. С учетом невысокой стоимости его нишей применения следует считать скрининговые экспресс-исследования. Выявленные же положительные ГДГ-положительные пробы следует целенаправленно исследовать на ИКД более специфическими тестами.

Не менее важное значение в клинической диагностике ИКД имеют методы, позволяющие визуализировать как вовлеченность в процесс толстой кишки, так и характер ее поражения. К числу таких исследований относятся эндоскопические методы и компьютерная томография брюшной полости.

Из эндоскопических методов более предпочтительным является колоноскопия, позволяющая осматривать слизистую оболочку толстой кишки на большем протяжении, чем сигмоидоскопия. Следует помнить, что в трети случаев характерные для ПМК поражения могут

Таблица **Этиотропная терапия больных с инфекцией *C. difficile***

Препарат	Схема назначения
Метронидазол	По 250 мг 4 раза в день или по 500 мг 3 раза в день
Ванкомицин	По 125 мг 4 раза в день или по 500 мг 4 раза в день

локализоваться в правой половине толстой кишки.

По эндоскопическим признакам поражение слизистой оболочки толстой кишки при ИКД может быть катаральным, эрозивно-геморрагическим и псевдомембранозным. Псевдомембранозное поражение толстой кишки представляет собой очаговые, нередко сливающиеся изменения (крайне редко возможно тотальное поражение) в виде небольших серо-желтых возвышающихся бляшек (псевдомембран) над участками эрозий на фоне выраженного отека и гиперемии слизистой оболочки с очагами некроза, что рассматривается как типичный признак ПМК (но не патогномоничный для ИКД). Гистологическое исследование показывает, что псевдомембраны состоят из эпителиального детрита, фибрина, слизи, нейтрофильных инфильтратов.

Важными диагностическими признаками ПМК при компьютерной томографии брюшной полости являются: неравномерное утолщение слизистой оболочки толстой кишки до 10–15 мм, сужение просвета кишечника преимущественно в дистальном отделе, наличие в брюшной полости асцитической жидкости [32].

Лечение

Тактика ведения пациентов с ИКД включает несколько основополагающих принципов.

Во-первых, целесообразно (по возможности, если позволяет само заболевание и тяжесть его течения) отменить предшествующую развитию ИКД антибактериальную терапию.

Во-вторых, показано назначение АБП, к которым чувствительна *C. difficile*. К числу таких препаратов относятся метронидазол и ванкомицин. Поскольку *C. difficile* не обладают инвазивными свойствами, терапевтическую концентрацию АБП необходимо создавать в просвете кишечника, что подразумевает оральный прием препаратов (см. *таблицу*).

При пероральном приеме метронидазол, как показывают исследования, в т. ч. последних лет [33], в большинстве случаев эквивалентен ванкомицину, который более предпочтителен при тяжелом течении ПМК. Курс лечения антибиотиками составляет 10 дней. В случаях невозможности перорального приема препаратов их вводят через назогастральный зонд. В редких случаях при тяжелом течении ПМК возможно комбинированное назначение ванкомицина и метронидазола.

Базисная антибактериальная терапия способствует достаточно быстрому купированию клинических проявлений заболевания. Снижение температуры тела наступает, как правило, уже в течение 24–48 часов, а нормализация частоты и характера стула происходит на 1–13-й день (в среднем 4–5 дней).

Недостатком любой схемы АБП является невозможность санации слизистой оболочки кишечника от спор *C. difficile*, в силу чего возможен риск развития обострений. Пролонгация курса антибактериальной терапии также не снижает риск развития обострений. Риск развития обострений при использовании метронидазола составляет 5–16 %, а ванкомицина – 15–33 % [5, 7]. У 2–5 % больных отмечены множественные рецидивы.

Лечение больных с рецидивами ИКД представляет большую сложность. Использование АБП способствует только ускоренному купированию острой фазы заболевания, тогда как споры, сохраняясь в кишечнике, создают угрозу рецидивов. К сожалению, на сегодня не существует достаточно надежных и эффективных схем лечения больных с множественными рецидивами ИКД. Как средство санации организма от спор *C. difficile* высокую эффективность демонстрируют пробиотики [34].

В-третьих, больные должны получать адекватную патогенетическую терапию, включающую восстановление водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, проведение дезинтоксикационной терапии, назначение холестирамина.

В-четвертых, в последнее время большое внимание уделяется проведению иммуномодулирующей терапии, которая не только способствует сокращению длительности заболевания, но и предотвращает развитие рецидивов.

Заключение

Необходимо еще раз подчеркнуть актуальность проблемы ИКД на современном этапе для клинической медицины. В Российской Федерации АБП продолжают оставаться столь же доступными, как и комплексные витаминные препараты. По данным аналитической компании российского фармацевтического рынка RMBC, наиболее продаваемыми у нас препаратами продолжают оставаться именно АБП [35]. Согласно некоторым социологическим исследованиям, до 20 % больных с лихорадками без рекомендаций врачей начинают самостоятельно принимать АБП. Все это создает “благоприятные условия” для возникновения заболеваний, вызванных *C. difficile*. К сожалению, пока в отечественном здравоохранении проблема ИКД не получила должного внимания и не поднята до ранга национальной программы. Наиболее вероятно, что острота этой проблемы притупляется тем, что ее клинико-патогенетические и эпидемиологические аспекты нередко подменяются проблемой дисбиоза, который в данном случае выступает лишь как фоновое состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Захаренко С.М. Проблема инфекции в современной клинической медицине // Врач. 2004. № 2. С. 5–9.*
2. *Knoop FC, Owens M, Crocker IC. Clostridium difficile: Clinical Disease and Diagnosis. Clin Microbiol Rev 1993;6:251–65.*
3. *Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль Clostridium difficile в патологии человека // Журнал микробиологии. 1996. № 1. С. 91–96.*
4. *Малов В.А. Антибиотикоассоциированные*

диареи // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.2002. № 1. С. 22–32.

5. *Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2002. № 3. С. 200–32.*
6. *Hummel RP, Altemeier WA, Hill EO. Iatrogenic staphylococcal enterocolitis. Ann Surg 1964;160:551–60.*
7. *Thielman NM. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia, 2000. V. 1. P. 1111–1126.*
8. *Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin–associated colitis. Ann Intern Med 1974;81:429–33.*
9. *Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of Clostridium difficile–associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006;12(6):2–18.*
10. *Barbut F, Mastrantonio P, Delm e M, et al. Prospective study of Clostridium difficile infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. Clin Microbiol Infect 2007;13:1048–57.*
11. *Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile–associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004;171:466–72.*
12. *Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 1998;40:1–15.*
13. *Bartlett JG. Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334–39.*
14. *Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile–associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254–60.*
15. *McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989;320:204–10.*
16. *Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, et al. Clostridium difficile in long-term-care facilities for the elderly. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:696–703.*
17. *Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. Clin Infect Dis 2000;31:717–22.*
18. *Aronsson B, Mollby R, Nord CE. Diagnosis and epidemiology of Clostridium difficile enterocolitis in Sweden. J Antimicrob Chemother 1984;14:85–95.*
19. *Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of Clostridium difficile–associated diarrhea in Sweden. The Swedish C. difficile Study Group. Clin Infect Dis 1998;26:141–45.*
20. *Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. Gastroenterology 1981;81:5–9.*
21. *Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. JAMA 1990;263:979–82.*
22. *Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998;27:702–10.*
23. *Hogenauer C, Langner C, Beubler E, et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. N Engl J Med 2006;355:2418–26.*
24. *Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. J Clin Microbiol 2004;42:1203–6.*
25. *Bartlett JG. Clostridium difficile: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994;8(4):265–72.*
26. *Bhargava A, Sen P, Swaminathan A, et al. Rapidly Progressive Necrotizing Fasciitis and Gangrene Due to Clostridium difficile: Case Report. Clin Infect Dis 2000;30:954–55.*
27. *Byl B, Jacobs F. Extraintestinal Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis 1996;22:712.*
28. *Bartlett JG, Taylor NS, Chang T, et al. Clinical and laboratory observations in Clostridium difficile colitis. Am J Clin Nutr 1980;33(11): 2521–26.*
29. *Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, et al. Ten years of prospective Clostridium difficile–associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982–1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15:371–81.*
30. *O'Connor D, Hynes P, Cormican M, et al. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of Clostridium difficile – associated diarrhea. J Clin. Microbiol. 2001;39:2846–49.*
31. *Ticehurst J.R, Aird DZ, Dam LM, et al. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. J Clin Microbiol 2006; 44:1145–49.*
32. *Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK. Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. Radiographics 1999;19:887–97.*
33. *Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi K, et al. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of Clostridium difficile–Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. Clin Infect Dis 2007;45:302–7.*
34. *Goldin BR, Gorbach SL. Clinical Indications for Probiotics: An Overview. Clin Infect Dis 2008;46(2):96–100.*
35. *Информационное сообщение // Фарматека. 2008. № 5. С. 9.*

Информация об авторе:

Малов Валерий Анатольевич *– доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова*

Тел. 8(926) 539-07-87