



Мониторинг *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции в условиях стационара

Господарик А.В.[✉], Прохорова Н.Д., Куликова В.К., Калачнюк Т.Н.,
Хромых Н.И., Кудрявцева Ю.В., Беспярых Ю.А.

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина,
Москва, Россия

Аннотация

Введение. *Clostridioides difficile* — вид анаэробных спорообразующих грамположительных бактерий — является составной частью нормальной микрофлоры кишечника. *C. difficile*-ассоциированная инфекция развивается при избыточной колонизации *C. difficile*, вегетативные формы которой способны продуцировать экзотоксины, вызывающие воспаление в стенке толстой кишки. Токсигенные штаммы *C. difficile* являются основным возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в стационаре.

Целью исследования является изучение частоты выявления *C. difficile* (как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов) у пациентов гастроэнтерологического отделения ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, госпитализированных в 2021–2023 гг. с синдромом диареи и другими установленными диагнозами.

Материалы и методы. В исследование были включены 547 пациентов в возрасте 19–88 лет (46,6% мужчин, 53,4% женщин). Для выявления ДНК *C. difficile* и генов её токсинов А и В применяли метод полимеразной цепной реакции в реальном времени, дополнительно проводили бактериологическое исследование кала. При обнаружении клинических признаков бактериальной инфекции проводили анализ на С-реактивный белок (СРБ).

Результаты. ДНК *C. difficile* выявлена у 65 (11,9%) пациентов, гены токсинов А и В обнаружены у 32 (5,9%) пациентов. Нетоксигенные штаммы *C. difficile* чаще детектировались у мужчин (55%) в возрасте до 40 лет. Токсигенные штаммы *C. difficile* с одинаковой частотой встречались у мужчин и женщин в возрасте до 40 лет. Анализ на СРБ показал, что воспалительные процессы чаще развиваются у пациентов старше 40 лет. Преобладающее заболевание с высоким показателем СРБ у пациентов с токсигенным штаммом — энтероколит, вызванный *C. difficile* (кодирование по МКБ-10: A04.7), в группе с нетоксигенным штаммом — у пациентов с диагнозом: язвенный колит (кодирование по МКБ-10: K51). У всех пациентов наблюдались выраженные нарушения баланса кишечной микрофлоры согласно развёрнутому бактериологическому анализу кала.

Заключение. В результате трёхлетнего мониторинга установлено увеличение доли пациентов с *C. difficile* с 6,6 до 7,9%. Доля образцов, положительных на гены токсинов А/В *C. difficile*, также увеличилась с 5,2 до 7,9%. Таким образом, необходимо проводить профилактические мероприятия для уменьшения влияния факторов риска развития *C. difficile*-ассоциированной инфекции в стационаре.

Ключевые слова: синдром диареи, *Clostridioides difficile*, трансплантация фекальной микрофлоры, эпидемиологический мониторинг в условиях стационара, микробиологический мониторинг в условиях стационара

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России: врачу КЛД ЦММИД В.Г. Кардашян и фельдшеру-лаборанту Е.С. Басич за помощь в сборе данных из лабораторной информационной системы.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России (протокол № 2022/05/31 от 31.05.2022).

Источник финансирования. Работа по определению частоты встречаемости и лекарственной устойчивости выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-19-00788). Работа по выявлению корреляции основного заболевания и инфекции *C. difficile*, анализ сопутствующих биохимических маркеров, возможность носительства спор вне больницы выполнена в рамках государственного задания «Амальтея-1» (номер государственного учёта НИОКТР 124031500113-3).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Господарик А.В., Прохорова Н.Д., Куликова В.К., Калачнюк Т.Н., Хромых Н.И., Кудрявцева Ю.В., Беспярых Ю.А. Мониторинг *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции в условиях стационара. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2025;102(5):605–614.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-662>

EDN: <https://www.elibrary.ru/WQXHSZ>

Original Study Article
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-662>

Monitoring for *Clostridioides difficile*-associated infection in hospital

Alina V. Gospodarik[✉], Natalya D. Prokhorova, Victoria K. Kulikova, Tatiana N. Kalachnuk, Nikolay I. Khromykh, Julia V. Kudriavtseva, Julia A. Bespyatykh

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. *Clostridioides difficile* — an anaerobic, spore-forming, Gram-positive bacteria — is a component of the normal intestinal microflora. *C. difficile*-associated infection develops during its overcolonisation, when vegetative forms produce exotoxins that cause inflammation in the colon wall. Toxigenic strains of *C. difficile* are the main cause of healthcare-associated infections in hospitals.

The aim of the study is to investigate the frequency of detecting *C. difficile* (both toxigenic and non-toxigenic strains) in patients admitted to the gastroenterology department of the Yu.M. Lopukhin Federal Scientific Clinical Center for Physical and Chemical Medicine of the Federal Medical Biological Agency of Russia in 2021–2023 with diarrhea syndrome and other established diagnoses.

Materials and methods. The study included 547 patients aged 19–88 years (46.6% male, 53.4% female). Real-time polymerase chain reaction was used to detect *C. difficile* DNA and its toxin A and B genes, and a bacteriological examination of stool was also performed. Upon detection of clinical signs of bacterial infection, a C-reactive protein (CRP) test was performed.

Results. *C. difficile* DNA was detected in 65 (11.9%) patients, and toxins A and B genes were found in 32 (5.9%) patients. Non-toxigenic strains were more frequently detected in men (55%) under 40 years, while toxigenic strains were equally frequent in both sexes under 40. CRP analysis indicated that inflammatory processes were more likely in patients over 40 years old. The predominant diagnosis in toxigenic strain carriers with high CRP was *C. difficile*-associated enterocolitis (ICD-10: A04.7), whereas in the non-toxigenic group, it was ulcerative colitis (ICD-10: K51). Extended bacteriological analysis revealed significant gut microbiota imbalances in all patients.

Conclusion. Over the three-year surveillance period, the prevalence of *C. difficile*-positive patients increased from 6.6 to 7.9%, and the proportion of samples positive for toxin A/B genes rose from 5.2% to 7.9%. These findings underscore the necessity for enhanced preventive measures to mitigate risk factors for CDI in hospital settings. Therefore, preventive measures are necessary to reduce the impact of risk factors for the development of *C. difficile*-associated infection in hospitals.

Keywords: diarrhea syndrome, *Clostridioides difficile*, fecal microbiota transplantation, hospital epidemiological monitoring, hospital microbiological monitoring

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Local ethics committee of the Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine (protocol No. 2022/05/31, May 31, 2022).

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the staff of the Y.M. Lopukhin Federal Scientific Clinical Center of Physical and Chemical Medicine of the Federal Medical Biological Agency of Russia: Dr. V.G. Kardashyan of the Clinical Laboratory Diagnostics Department and Laboratory Technician E.S. Basich for their assistance in collecting data from the laboratory information system.

Funding source. The work to determine the frequency of occurrence and drug resistance was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-19-00788). Work to identify the correlation of the underlying disease and clostridial infection, analysis of associated biochemical markers, and the possibility of spore carriage outside the hospital was carried out within the framework of the state task "Amalthea-1" (state registration number R&D 124031500113-3).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Gospodarik A.V., Prokhorova N.D., Kulikova V.K., Kalachnuk T.N., Khromykh N.I., Kudriavtseva J.V., Bespyatykh J.A. Monitoring for *Clostridioides difficile*-associated infection in hospital. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2025;102(5):605–614.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-662>

EDN: <https://www.elibrary.ru/WQXHSZ>

Введение

Обеспечение безопасной среды для пациентов и медицинских работников, а также контроль качества медицинской помощи являются приоритетными задачами в деятельности медицинских

учреждений. Особую важность приобретает задача снижения заболеваемости и смертности, связанных с внутрибольничными инфекциями. Одним из ключевых факторов, способствующих снижению риска возникновения инфекций, связанных с оказанием

медицинской помощи (ИСМП), является создание эффективной системы эпидемиологического мониторинга. Такая система позволяет своевременно выявлять наличие инфекционных заболеваний как у пациентов, так и у медицинских работников, что значительно повышает безопасность и качество медицинской помощи. Кроме того, профилактические меры, направленные на снижение ИСМП, могут способствовать снижению социальных рисков и вероятности страховых случаев для пациентов и медицинских работников¹.

Возбудителями ИСМП являются разнообразные микроорганизмы, простейшие, гельминты, вирусы и прионы. Среди них наиболее распространены токсигенные штаммы *Clostridioides difficile*. Факторы, способствующие развитию инфекции *C. difficile*, многочисленны. Основным из них является использование антибактериальной терапии для лечения пациентов и связанное с этим изменение микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Наибольший риск связан с применением антибактериальных препаратов из группы пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов и клиндамицина. Кроме того, факторами риска развития инфекции *C. difficile* являются возраст старше 65 лет, использование ингибиторов протонной помпы в схемах лечения, коморбидность. Механизм передачи *C. difficile*-ассоциированной инфекции — фекально-оральный, осуществляется контактно-бытовым путём (через контаминированные руки медицинского персонала, используемое медицинское оборудование и поверхности в помещениях стационара, с которыми соприкасается пациент). *C. difficile* является частью нормальной микрофлоры кишечника. Носителями спор *C. difficile* могут быть как пациенты, так и сотрудники медицинских организаций. Образование вегетативных форм может быть связано с индивидуальными особенностями организма (пациента или медицинского работника), нарушением состава кишечной микрофлоры, её индивидуальной стабильностью, а также со снижением количества представителей типов *Firmicutes* и *Bacteroides*.

Развитие клинической картины инфекции *C. difficile* обусловлено патогенными свойствами вегетативных форм, которые способны продуцировать экзотоксины: энтеротоксин А, цитотоксин В и бинарный токсин CDT. Некоторые штаммы *C. difficile* могут продуцировать токсины А и В, другие — только токсин А или бинарный токсин, реже — только токсин В. Наличие высокого титра антитоксических антител и колонизационная ре-

зистентность нормальной кишечной микрофлоры обеспечивают возможность клинически бессимптомных форм заболевания.

Этиологическая идентификация возбудителя *C. difficile*-ассоциированной инфекции актуальна при наличии клинических форм заболевания. Лабораторная диагностика *C. difficile* должна проводиться несколькими способами для повышения диагностической точности. В России в соответствии с клиническими рекомендациями², а также с учётом клинических рекомендаций ACG [1] для проведения диагностики инфекции *C. difficile* рекомендован трёхэтапный алгоритм лабораторного подтверждения:

1. Бактериологическим методом осуществляют выделение токсигенной культуры *C. difficile* и определяют её чувствительность к антибактериальным препаратам.

2. Серологическими методами (иммунохроматографический анализ, иммуоферментный анализ) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в просветных фекалиях определяют содержание глутаматдегидрогеназы.

3. Серологическими методами и методом ПЦР в просветных фекалиях определяют содержание токсинов А и В [2].

Золотым стандартом для установления этиологии заболевания считается бактериологический метод выделения чистой культуры и определение её цитотоксичности на культуре клеток. Однако определение токсинообразования выделенных штаммов *C. difficile* с помощью теста на выделенной культуре клеток обременительно для практических лабораторий в медицинских организациях, хотя обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Кроме того, обнаружение чистой культуры *C. difficile* у пациентов с признаками острой кишечной инфекции не проводится, не включено в стандарты оказания медицинской помощи при кишечных инфекциях неустановленной этиологии, что существенно затрудняет своевременное установление диагноза при возникновении синдрома диареи в стационарных условиях в течение 48 ч от начала госпитализации или установления связи клинического эпизода диареи с нахождением в стационаре в последние 4 нед до него. Данные случаи возникновения заболевания должны быть расценены как ИСМП в случае как экзогенного, так и эндогенного инфицирования [3, 4].

Наиболее широко в лабораториях многопрофильных стационаров в России используется имму-

¹ Методические рекомендации «Эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, на основе стандартных определений случая». 2024. URL: https://nasci.confreg.org/libs/files/mr_sos.pdf (дата обращения: 08.06.2025).

² Клинические рекомендации «Клостридиальная инфекция: диагностика, лечение и профилактика». 2022. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/ФИНАЛЬНЫЕ%20КЛИНИЧЕСКИЕ%20РЕКОМЕНДАЦИИ%20Клостридиальная%20инфекция%209112022.pdf> (дата обращения: 08.06.2025).

ноферментный анализ с определением токсинов А и В *C. difficile* в кале.

ПЦР в реальном времени (РВ-ПЦР) является высокочувствительным и приоритетным методом в связи с быстрым получением результата, используется в лабораторной диагностике в медицинских организациях, имеющих возможность проведения ПЦР, и предназначен для одновременного выявления и идентификации ДНК *C. difficile* + токсин А + токсин В в биологическом материале (кал). Комбинация метода ПЦР с другими методами позволяет повысить прогностическую ценность положительного результата [5].

Цель исследования — изучение частоты выявления *C. difficile* (как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов) у пациентов гастроэнтерологического отделения многопрофильного стационара.

Материалы и методы

В гастроэнтерологическом отделении многопрофильного стационара ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина с 01.01.2021 по 31.12.2023 проведено ретроспективное наблюдательное открытое описательное исследование.

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 547 человек обоих полов в возрасте 19–88 лет, из них 255 (46,6%) мужчин, 292 (53,4%) женщины. Средний койко-день пребывания пациентов в стационаре составил 9,44 сут.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–89 лет на момент включения в исследование, госпитализированные в гастроэнтерологическое отделение, имеющие клинические признаки синдрома диареи, с различными нозологическими группами, включая синдром раздражённого кишечника (кодирование по МКБ-10: K58), воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит (K51), болезнь Крона (K50), энтероколит, вызванный *C. difficile* (A04.7), псевдомембранозный колит (K52.8) и мегаколон (K59.3).

Критерии не включения в исследование: пациенты с диареей без установленного диагноза; наличие признаков психических и поведенческих расстройств, не позволяющих осуществить сбор жалоб и анамнеза; иммунодефицитные состояния, в том числе ВИЧ-инфекция, трансплантация костного мозга или внутреннего органа или первичный иммунодефицит; сопутствующее заболевание, требующее госпитализации и/или хирургического вмешательства, или заболевание, которое считается угрожающим жизни, в течение 30 дней до и/или на момент включения в исследование по оценке исследователя; наличие в анамнезе тяжёлой алкогольной, лекарственной или наркотической зависимости.

Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России (протокол № 2022/05/31 от 31.05.2022).

Всем пациентам, включённым в исследование, было выполнено бактериологическое исследование кала, определение в кале ДНК *C. difficile* и генов, кодирующих токсины А и В (*tcdA*, *tcdB*), методом ПЦР. У пациентов с клиническими признаками бактериальной кишечной инфекции (сохранение фебрильной лихорадки на фоне проводимого лечения лихорадки более 3 сут, лейкоцитоз с наличием нейтрофильного сдвига лейкоцитарной формулы, появлением патологических примесей в стуле — крови, слизи) дополнительно было выполнено исследование крови на С-реактивный белок (СРБ).

Анализ кала на ДНК *C. difficile* и определение генов токсинов А и В

Для обеспечения стандартизации биоматериала (кал) для исследования на *C. difficile* забирали в первые 24 ч после поступления пациента в гастроэнтерологическое отделение стационара. Экстракцию ДНК из кала выполняли с использованием набора реагентов для выделения нуклеиновых кислот «НК-СОРБЕНТ» (НПФ «Литех»). До проведения ПЦР выделенная ДНК хранилась при –20°C.

Выявление и дифференциацию ДНК *C. difficile* и генов токсинов А и В выполняли с использованием набора реагентов «Флуороплекс *Clostridioides difficile* + Toxin A + Toxin B» (НПФ «Литех») методом РВ-ПЦР на амплификаторе «CFX96» («Bio-Rad Laboratories»). Для контроля качества выделения ДНК, а также предотвращения возникновения ложноотрицательных результатов в наборе использовался внутренний экзогенный контроль (детектируемый по каналу HEX), который вносится в исследуемые образцы на этапе экстракции ДНК. РВ-ПЦР проводили в следующем режиме: 80°C — 2 мин, 95°C — 1 мин 30 с, затем 40 циклов: 95°C — 15 с, 60°C — 30 с, 72°C — 40 с. Всего было протестировано 547 образцов ДНК.

Бактериологический посев кала

Анализ проводили согласно методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза» (утв. 14.04.1977) и ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Один грамм нативного образца кала гомогенизировали в 9 мл физиологического раствора (1/10), оставляли при комнатной температуре на 10–15 мин. Из исходного разведения (10¹) готовили ряд последующих разведений до 10⁸. Далее полученную суспензию высевали на пи-

тательные среды для культивирования различных групп микроорганизмов.

Бактериологический анализ оценивали:

- через 20–22 ч на средах Эндо, кровяной агар, SS- и XLD-агар;
- через 48 ч на средах Сабуро, желточно-солевой агар и молочно-ингибиторной;
- через 72 ч на средах Блаурокк, МРС-2, железосульфитный агар.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «SPSS Statistics v. 27» («IBM»). Для анализа оценки распространённости токсигенных и нетоксигенных штаммов использовали такие показатели, как частота выявленной заболеваемости и структура заболеваемости (удельный вес). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению. Частоту встречаемости признака в группе описывали в виде процентного содержания. Для представления данных использовали методы описательной статистики (абсолютные значения, проценты). Ввиду описательного характера анализа динамики показателей мониторинга за 2021–2023 гг. расчёт статистической значимости различий не проводили.

Результаты

Основные результаты исследования

В проведённом нами исследовании по результатам РВ-ПЦР ДНК *C. difficile* была выявлена у 65 пациентов (34 — мужского пола, 31 — женского), что составило 11,9%, при этом гены токсинов А и В обнаружены у 32 (5,9%) пациентов. Нетоксигенные штаммы *C. difficile* преимущественно обнаружены у мужчин (55%) в возрасте до 40 лет. Токсигенные штаммы *C. difficile* (несущие гены токсинов А и В) с одинаковой частотой встречались у мужчин и женщин в возрасте до 40 лет.

Анализ частоты встречаемости инфекции в 2021–2023 гг. показал рост количества пациентов с

C. difficile с 6,6 до 7,9%. Частота обнаружения токсигенных штаммов *C. difficile* также увеличилась с 5,2 до 7,9% (таблица).

Соотношение частоты различных заболеваний среди пациентов с установленной инфекцией *C. difficile* представлено на рисунке.

Нетоксигенные штаммы *C. difficile* ($n = 33$) выявлены в группе пациентов с энтероколитом, вызванным *C. difficile*, у 7 (21,2%) пациентов с болезнью Крона, 5 (15,2%) пациентов с язвенным колитом, 4 (12,1%) пациентов с синдромом раздражённого кишечника. В 10 (30,3%) случаях нетоксигенные штаммы *C. difficile* были выявлены у пациентов с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая язвенный колит, хронический панкреатит, стеатогепатит, язву желудка и др.

Токсигенные штаммы *C. difficile* ($n = 32$) выявлены у 17 (53,1%) пациентов с установленным диагнозом энтероколита, вызванного *C. difficile*, 5 (15,6%) пациентов с болезнью Крона, у 4 (12,5%) пациентов с язвенным колитом. Также токсигенные штаммы *C. difficile* были выявлены у 6 (18,8%) пациентов с язвенными поражениями отделов толстого кишечника.

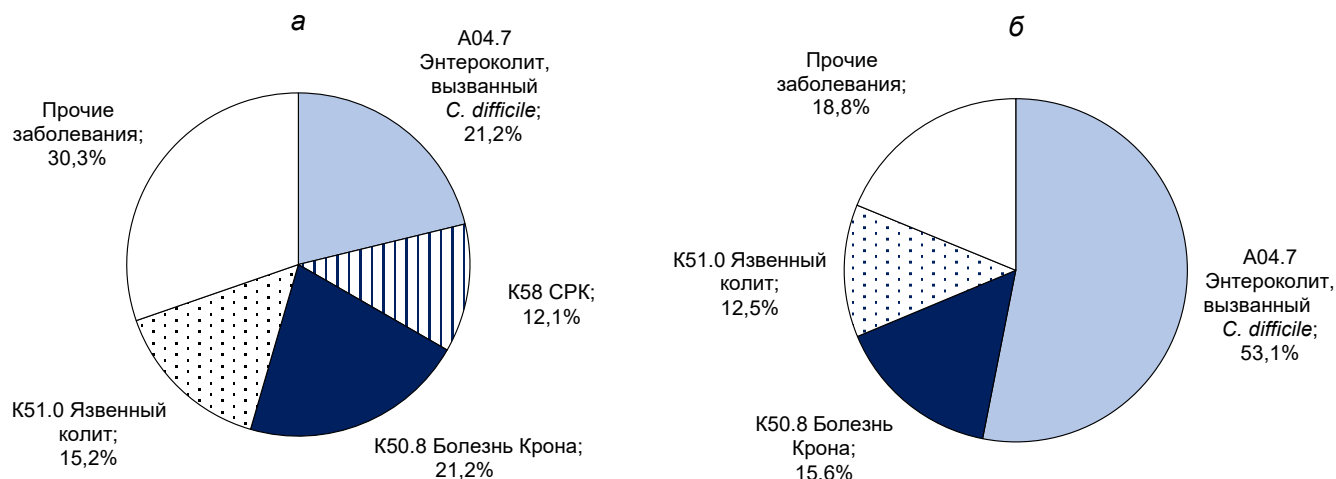
Биохимические показатели крови

Биохимическое исследование крови на СРБ было выполнено 49 из 65 пациентов, у которых выявлены штаммы *C. difficile*. СРБ выше нормальных показателей (0–5 мг/л) диагностирован у 22 пациентов (группа с токсигенными штаммами *C. difficile* — 11 человек, из них 8 мужчин и 3 женщины; группа с нетоксигенными штаммами *C. difficile* — 11 человек, из них 6 мужчин и 5 женщин) и находится в пределах 6,53–240,9 мг/л. Высокий уровень СРБ наблюдался у пациентов мужского пола: преобладающее заболевание (45%) — среди пациентов (мужчин) с токсигенным штаммом — энтероколит, вызванный *C. difficile* (5 из 11 человек в возрасте старше 40 лет), в группе с нетоксигенными штаммами наибольшее количество мужчин (36,4%) имели диагноз язвенный колит (4 из 11 человек в возрасте 40–60 лет). Данные результаты свиде-

Выявляемость токсигенных и нетоксигенных штаммов *C. difficile* у пациентов в период наблюдения 2021–2023 гг. (на 547 обследованных)

Анализ	2021 г.		2022 г.		2023 г.		Итого пациентов
	количество пациентов	%	количество пациентов	%	количество пациентов	%	
Выявлены нетоксигенные штаммы <i>C. difficile</i>	14	6,6	6*	3,5	13	7,9	33
Выявлены токсигенные штаммы <i>C. difficile</i> (токсины А и В)	11*	5,2	8	4,7	13	7,9	32
Не обнаружены штаммы <i>C. difficile</i>	186	88,2	157	91,8	139	84,2	482
Всего пациентов	211		171		165		547

Примечание. *Один пациент госпитализирован дважды: первый раз — в 2021 г., затем независимо второй раз в 2022 г.



Распределение подтверждённых диагнозов в группе пациентов с диагностированными нетоксигенными (а) и токсигенными (б) штаммами *C. difficile*.

тельствуют о том, что воспалительный процесс чаще развивается у пациентов старше 40 лет при различных формах колитов.

Бактериологический анализ кала

Развёрнутый бактериологический анализ на дисбиоз кишечника по клиническим показаниям был выполнен 36 (55,4%) пациентам с положительным ПЦР-анализом на *C. difficile*. У всех пациентов наблюдались выраженные нарушения баланса микрофлоры кишечника (нормофлоры): снижение облигатно-анаэробной микрофлоры (рода бифидо- и лактобактерий в ряде случаев снижены значительно), сдвиг соотношения лактозопозитивных и лактозонегативных кишечных палочек в сторону последних, появления гемолитически активной кишечной палочки, снижение общего количества энтерококков. В ходе микробиологического исследования обсеменённость сульфитредуцирующими анаэробами рода клостридий выявлена выше нормы ($\leq 10^6$) у 20 (55,6%) пациентов. У 18 (50%) пациентов выявлена повышенная обсеменённость условно-патогенной микрофлорой, в том числе *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*. При этом у 13 (36%) пациентов обнаружена повышенная представленность грибов рода *Candida*, что свидетельствует о нарушениях баланса кишечной микрофлоры, вызванных в том числе антибиотикотерапией.

Лечение *C. difficile*-ассоциированной инфекции в стационаре

Из 65 пациентов гастроэнтерологического отделения, включённых в исследование, у которых была выявлена ДНК *C. difficile*, 24 (36,9%) в качестве препарата 1-й линии антибактериальной терапии был назначен ванкомицин в дозировке 1 г/сут перорально в течение 10–14 дней. Из пациентов,

получающих данную схему терапии, 18 имели токсигенные штаммы *C. difficile*, 6 — нетоксигенные.

Для лечения рецидивирующей инфекции *C. difficile* 6 пациентам (4 женщины и 2 мужчин в возрасте до 60 лет) с диагнозом «энтероколит, вызванный *C. difficile*», была выполнена трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) в терминальный отдел двенадцатиперстной кишки через инструментальный канал эндоскопа.

Повторные обращения (рецидивы заболевания)

Повторная госпитализация пациентов, включённых в микробиологический мониторинг в 2021–2023 гг., с выявленной ДНК *C. difficile* зафиксирована у 9 (13,8% — 6 женщин и 3 мужчин) из 65 наблюдаемых. Среди них у 5 пациентов первично выявлены нетоксигенные штаммы *C. difficile*, у 4 — токсигенные. Повторное обращение в стационар было у пациентов с болезнью Крона (3 пациента с нетоксигенными штаммами, 1 — с токсигенным), язвенным колитом (2 пациента с нетоксигенными штаммами, 2 — с токсигенными), энтероколитом, вызванным токсигенным штаммом (1 пациент).

Обсуждение

Обобщение результатов исследования

Включение в исследование пациентов гастроэнтерологического отделения с синдромом диареи позволило нам сформировать выборку лиц с признаками активной инфекции *C. difficile*. Выбранная нами тактика согласуется с международным опытом тестирования на инфекцию *C. difficile* в стационаре. Так, по мнению ACG, необходимо тестировать лиц с указанием в анамнезе на 3 или более неоформленных стула в течение 24 ч, в том числе с высоким индексом коморбидности (пациентов онкологических, гематологических отделений и отделений транс-

плантологии), а также пациентов с признаками кишечной непроходимости [6, 7]. Результаты проведённого нами исследования свидетельствуют об увеличении числа случаев регистрации инфекции *C. difficile* в гастроэнтерологическом отделении стационара в 2021–2023 гг. с 6,6 до 7,9%, в том числе доля образцов, положительных на гены токсинов А и В *C. difficile*, увеличилась с 5,2 до 7,9%. Увеличение числа случаев регистрации инфекции *C. difficile* в 2021–2023 гг. может быть обусловлено пандемией новой коронавирусной инфекции. В исследовании Т. Zuo и соавт. сделан вывод о неблагоприятном воздействии течения коронавирусной инфекции на микрофлору кишечника, снижении колонизационной резистентности против *C. difficile* [8].

Особые опасения вызывает включение *C. difficile* в группу ESKAPE-патогенов и способность формировать госпитальные штаммы (клоны). Кроме заболеваний, напрямую связанных с *C. difficile*, таких как энтероколит, вызванный *C. difficile*, псевдомембранозный колит и мегаколон, существуют и другие нозологии, при которых присоединение инфекции *C. difficile* может служить отягчающим фактором, например, болезнь Крона, язвенный колит [9]. Таким образом, актуальным является эпидемиологический и микробиологический мониторинг встречаемости *C. difficile* у пациентов гастроэнтерологического отделения как с признаками синдрома диареи, так и при наличии факторов риска. Развитие инфекции *C. difficile* у пациентов может быть связано с эндогенными причинами (развитие клинических признаков заболевания у бессимптомных носителей при избыточной колонизации *C. difficile* и продукции токсинов), а также с оказанием медицинской помощи [10]. М. Sartelli и соавт. сообщают, что за последние 20 лет наблюдается рост внебольничных случаев инфекции (до 25–28% случаев *C. difficile*-ассоциированной инфекции) [11].

Выявление токсигенных и нетоксигенных штаммов

Являясь частью нормальной микрофлоры кишечника, *C. difficile* может не вызывать заболевание. В нашем исследовании, поскольку все пациенты имели синдром диареи, выявление исключительно нетоксигенных штаммов *C. difficile* (без генов токсинов) интерпретировалось как свидетельство того, что текущий эпизод диареи, вероятно, не связан с *C. difficile*, а вызван иными причинами (другими инфекционными агентами, обострением основного заболевания, лекарственными воздействиями и др.). Обнаружение нетоксигенных штаммов не всегда ассоциировано с наличием инфекционного заболевания, но имеются сведения о бессимптомном носительстве *C. difficile* как предрасполагающем факторе к развитию клинически развёрнутой ин-

фекции *C. difficile* [12]. Выявлены географические различия частоты бессимптомного носительства *C. difficile* у взрослых госпитализированных пациентов от 4,4 до 23,2% [13]. Обнаружение токсигенных штаммов *C. difficile* у поступивших пациентов связано с почти в 6 раз более высоким риском развития клинически развернутой инфекции. Частота обнаружения токсигенных штаммов *C. difficile* у госпитализированных в стационар в многоцентровом исследовании I.M. Zacharioudakis и соавт. составила 8,1% [14]. В проведённом нами исследовании частота обнаружения токсигенных штаммов *C. difficile* в гастроэнтерологическом отделении многопрофильного стационара в 2023 г. составила 7,9%.

Исследование уровня СРБ

Использование стандартных лабораторных тестов в диагностике инфекции *C. difficile* и определении степени её тяжести, таких как маркеры системного воспалительного ответа, включая СРБ, позволяет определить группу пациентов с возможным развитием тяжёлого течения и неблагоприятным прогнозом.

Бактериологический анализ кала

В исследование нами были включены пациенты со взрослым состоянием микрофлоры кишечника, что предполагает наличие у неё основных характеристик: разнообразия, устойчивости, способности достигать стабильности. Сообщается о значительном снижении разнообразия и устойчивости кишечной микрофлоры при инфекции *C. difficile*, а также снижении количества представителей облигатной микробиоты (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*) [15, 16]. Кроме того, отмечено преобладание количества протеобактерий (особенно *Enterobacteriaceae*). По результатам бактериологического исследования кала в нашем исследовании отмечено наличие дисбаланса кишечной микрофлоры, в том числе преобладание количества *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*.

Лечение *C. difficile*-ассоциированной инфекции в стационаре

Выбор антиклостридиальной терапии согласно российским клиническим рекомендациям осуществляется в соответствии со степенью тяжести заболевания. Для лечения первого нетяжёлого эпизода у пациентов с благоприятным прогнозом (молодой возраст пациента, отсутствие признаков иммунодефицитного состояния и хронических заболеваний) может быть использован метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Для лечения первого нетяжёлого эпизода инфекции *C. difficile* у других групп пациентов рекомендуется использо-

вать ванкомицин в дозе 250 мг 4 раза в день в течение 10 дней.

ТФМ имеет все ещё низкий уровень достоверности доказательств и слабый уровень убедительности рекомендаций, но рекомендована к применению при тяжёлой и фульминантной формах инфекции *C. difficile*, резистентной к стандартной антибактериальной терапии. Имеющиеся результаты обсервационных исследований позволяют использовать алгоритмы ТФМ [17]. Так, в случае тяжёлого или фульминантного течения инфекции, рефрактерного к терапии ванкомицином в комбинации с внутривенным введением метронидазола в течение 5 дней, пациенту показана ТФМ с использованием видеоколоноскопии. Результаты рандомизированного клинического исследования, выполненного G. Ianigo и соавт., свидетельствуют об эффективном использовании данного алгоритма в комбинации с 14-дневным курсом ванкомицина, что позволило достигнуть излечения в 75% случаев при проведении даже одного курса ТФМ и в 100% случаев — при выполнении нескольких процедур ТФМ [18]. Однако проведение ТФМ возможно при наличии доступа к банку замороженных образцов фекальной микробиоты.

В нашем исследовании 24 (36,9%) из 65 пациентов гастроэнтерологического отделения, включённых в исследование, у которых была выявлена ДНК *C. difficile*, проведена антибактериальная терапия ванкомицином в дозировке 1 г/сут перорально. При отсутствии положительной клинико-лабораторной динамики для лечения рецидивирующей инфекции *C. difficile* 6 пациентам была выполнена ТФМ. Клинический эффект достигнут у всех пациентов, повторных обращений в отделение стационара не регистрировалось. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что метод ТФМ является крайне перспективным для лечения инфекций *C. difficile*, что согласуется в том числе с данными литературы [19–21].

Заключение

В результате трёхлетнего мониторинга установлено увеличение доли пациентов с *C. difficile* с 6,6 до 7,9%. Доля образцов, положительных на гены токсинов А/В *C. difficile*, также увеличилась с 5,2 до 7,9%. Таким образом, необходимо проводить профилактические мероприятия для уменьшения влияния факторов риска развития инфекции *C. difficile*-ассоциированной инфекции в стационаре.

Выявление инфекции *C. difficile* среди пациентов различных нозологических групп свидетельствует о необходимости проведения исследования на инфекцию *C. difficile* всем пациентам с синдромом диареи. Для повышения диагностической точности и установления окончательного этиологического диагноза диареи необходимо использовать комби-

нацию методов идентификации. Единственный диагностический метод, который можно использовать без комбинации с другими методами, — это ПЦР, который на сегодня является самым высокочувствительным и приоритетным методом диагностики инфекции *C. difficile*. Включение ПЦР в клинические рекомендации по инфекции *C. difficile* и критерии качества по оказанию медицинской помощи больным с инфекцией *C. difficile* будет способствовать своевременному установлению клинического диагноза, точному применению и выбору схем антиклостридиальной терапии, снижению общей заболеваемости и смертности от ИСМП в стационаре.

Отдельным вопросом эпидемиологического и микробиологического мониторинга в медицинской организации остаётся мониторинг за отсутствием признаков заболевания или латентной инфекции у медицинских работников, осуществляющих профессиональную деятельность, а также за объектами внешней среды (аппаратура для диагностики и лечения, зонды для кормления и др.), которые могут быть контаминированы *C. difficile*, что особенно актуально для гастроэнтерологических отделений и будет учтено в первую очередь при планировании наших дальнейших, более детальных исследований в области эпидемиологии и профилактики инфекции *C. difficile* в стационаре.

Исключение факторов риска *C. difficile*-ассоциированной инфекции, в первую очередь разумное применение схем антибактериальной терапии в лечении пациентов, является главным профилактическим мероприятием, а основным способом профилактики рецидивов — поддержка диспозиционных свойств пациента, в частности, повышение колонизационной резистентности кишечника.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2021;116(6):1124–47. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001278>
2. Khuvis J., Alsoubani M., Mae Rodday A., Doron S. The impact of diagnostic stewardship interventions on *Clostridioides difficile* test ordering practices and results. *Clin. Biochem.* 2023;117:23–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.03.009>
3. Solanky D., Juang D.K., Johns S.T., et al. Using diagnostic stewardship to reduce rates, healthcare expenditures and accurately identify cases of hospital-onset *Clostridioides difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2021;42(1):51–6. DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.375>
4. Doll M., Marra A.R., Apisarnthanarak A., et al. Prevention of *Clostridioides difficile* in hospitals: a position paper of the International Society for Infectious Diseases. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;102:188–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.039>
5. Johnson S., Laverne V., Skinner A.M., et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin. Infect. Dis.*

- 2021;73(5):e1029–44.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
6. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2021;116(6):1124–47. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001278>
7. Захаренко С.М. *Clostridioides difficile*: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние. *Альманах клинической медицины.* 2022;50(6):377–91. Zakharenko S.M. *Clostridioides difficile* – a new name, the old problems with diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):377–91. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-048> EDN: <https://elibrary.ru/dqvpmmx>
8. Zuo T. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944–55.e8.
DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
9. Zaver H.B., Moktan V.P., Harper E.P., et al. Reduction in health care facility-onset *Clostridioides difficile* infection: a quality improvement initiative. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2021;5(6):1066–74.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.09.004>
10. Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А. и др. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. *Альманах клинической медицины.* 2014;(33):71–6. Volchkova E.V., Belousova E.A., Makarchuk P.A., et al. Frequency of detection of *Clostridium difficile* infection in hospital conditions. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(33):71–6. EDN: <https://elibrary.ru/sxyjwn>
11. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V., et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:8.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3>
12. Solbach P., Chhatwal P., Woltemate S., et al. Microbiota-associated risk factors for *Clostridioides difficile* acquisition in hospitalized patients: a prospective, multicentric study. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73(9):e2625–34.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa871>
13. Hung Y.P., Lee J.C., Lin H.J., et al. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2015;48(3):241–8.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.04.011>
14. Zacharioudakis I.M., Zervou F.N., Pliakos E.E., et al. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015;110(3):381–90.
DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.22>
15. Amrane S., Hocquart M., Afouda P., et al. Metagenomic and culturomic analysis of gut microbiota dysbiosis during *Clostridium difficile* infection. *Sci. Rep.* 2019;9(1):12807. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49189-8>
16. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients.* 2020;12(5):1474.
DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
17. Fischer M., Kao D., Kassam Z., et al. Stool donor body mass index does not affect recipient weight after a single fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;16(8):1351–3.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.007>
18. Ianiro G., Masucci L., Quaranta G., et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection—single versus multiple infusions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;48(2):152–9.
DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14816>
19. Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В. и др. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(2):12–22. Akinshina A.I., Smirnova D.V., Zagaynova A.V., et al. Prospects of using microbiota correction methods in the treatment of inflammatory bowel disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):12–22.
DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22> EDN: <https://elibrary.ru/zgxuip>
20. Щербakov П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). *Доктор.Ру.* 2019;(3):40–6. Scherbakov P.L., Belova N.D., Generezov E.V., et al. Faecal transplant in gut treatment (pilot clinical experience). *Doctor.Ru.* 2019;(3):40–6.
DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46> EDN: <https://elibrary.ru/bsrsts>
21. Woodworth M.H., Carpentieri C., Sitchenko K.L., Kraft C.S. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: a review. *Gut Microbes.* 2017;8(3):225–37. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1286006>

Информация об авторах

Господарик Алина Владимировна[✉] — канд. биол. наук, н. с. Центра молекулярной медицины и диагностики ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, alina.gospodaryk@rcpcm.org, <https://orcid.org/0009-0003-7870-1106>

Прохорова Наталья Дмитриевна — м. н. с. Центра молекулярной медицины и диагностики ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, yfnecz510@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6485-1056>

Куликова Виктория Кирилловна — лаборант-исследователь Центра молекулярной медицины и диагностики ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, v.k.kulikova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-7592-9108>

Калачнюк Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, зав. отд. гастроэнтерологии ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, ktn-25@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6953-6818>

Хромых Николай Иванович — биолог Центра молекулярной медицины и диагностики ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, khromykh.nikolya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6806-3548>

Information about the authors

Alina V. Gospodaryk[✉] — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Center for molecular medicine and diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, alina.gospodaryk@rcpcm.org, <https://orcid.org/0009-0003-7870-1106>

Natalya D. Prokhorova — junior researcher, Center for molecular medicine and diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, yfnecz510@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6485-1056>

Victoria K. Kulikova — laboratory researcher, Center for molecular medicine and diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, v.k.kulikova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-7592-9108>

Tatiana N. Kalachnuck — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of gastroenterology Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, ktn-25@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6953-6818>

Nikolay I. Khromykh — biologist, Center for molecular medicine and diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, khromykh.nikolya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6806-3548>

Кудрявцева Юлия Витальевна — лаборант-исследователь Центра молекулярной медицины и диагностики ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, vitolga10@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6713-5140>

Беспярых Юлия Андреевна — канд. биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярной медицины, рук. Центра молекулярной медицины и диагностики ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, juliabes@rcpcm.org, <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

Вклад авторов: *Господарик А.В., Прохорова Н.Д.* — анализ клинических данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; *Куликова В.К.* — анализ результатов, *Калачнюк Т.Н.* — клиническое ведение пациентов с назначением и контролем лечения; *Хромых Н.И.* — анализ данных по бактериологическому исследованию кала пациентов; *Кудрявцева Ю.В.* — формирование метаданных; *Беспярых Ю.А.* — концепция исследования, финальное редактирование текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Статья поступила в редакцию 22.07.2025;
принята к публикации 01.10.2025;
опубликована 31.10.2025

Julia V. Kudriavtseva — laboratory researcher, Center for molecular medicine and diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, vitolga10@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6713-5140>

Julia A. Bespyatykh — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor; Head, Laboratory of molecular medicine, Head, Center for molecular medicine and diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, juliabes@rcpcm.org, <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

Author contribution: *Gospodarik A.V., Prokhorova N.D.* — clinical data analysis, manuscript writing, literature review; *Kulikova V.K.* — clinical data analysis; *Kalachnuck T.N.* — clinical management of patients with prescription and monitoring of treatment, *Khromykh N.I.* — analysis of data on bacteriological examination of patient stool; *Kudryavtseva J.V.* — metadata formation; *Bespyatykh J.A.* — study concept, final manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

The article was submitted 22.07.2025;
accepted for publication 01.10.2025;
published 31.10.2025