



Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых

В.Т. Ивашкин¹, О.С. Ляшенко^{1,*}, О.М. Драпкина², О.П. Алексеева³, С.А. Алексеенко⁴, Д.Н. Андреев⁵, А.Ю. Барановский⁶, О.В. Голощапов⁷, Н.В. Железнова⁸, О.Ю. Зольникова¹, И.Л. Кляритская⁹, Н.В. Корочанская¹⁰, Т.Л. Лапина¹, И.В. Маев⁵, Р.В. Масленников¹, Р.Г. Мязин¹¹, П.В. Павлов¹, М.В. Перекалина¹², Н.А. Писаренко¹³, А.В. Повторейко¹⁴, Е.А. Полуэктова¹, Л.А. Секретарева¹⁵, А.В. Ткачев¹⁶, Ю.М. Трошкина¹⁷, А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, С.Г. Филатова¹⁸, В.В. Цуканов¹⁹, О.С. Шифрин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» комитета здравоохранения, Курская область, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

¹² ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

¹³ ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского», Петропавловск-Камчатский, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница», Псков, Российская Федерация

¹⁵ ГБУ РМЭ «Медсанчасть № 1», г. Йошкар-Ола, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Российская Федерация

¹⁸ ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», Тамбов, Российская Федерация

¹⁹ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация

Цель: в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей-терапевтов, врачей-инфекционистов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-колопроктологов, врачей-хирургов и врачей-эндоскопистов, представлены современные методы диагностики, профилактики и лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Основное содержание. *C. difficile*-ассоциированная болезнь — заболевание, развивающееся при снижении разнообразия кишечной микробиоты и избыточной колонизации *C. difficile*, токсины которой вызывают повреждение слизисто-эпителиального барьера с последующим развитием воспаления в стенке толстой кишки, а характерным клиническим проявлением служит диарея. Клиническая картина заболевания может варьировать от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи, купирующейся самостоятельно, до обильной водянистой диареи, псевдомембранозного колита с развитием жизнеугрожающих осложнений. Диагностика *C. difficile*-ассоциированной болезни основана на оценке клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного осмотра пациента и лабораторного обследования образцов кала. Тяжесть заболевания определяется клиническими симптомами и данными лабораторного обследования. К дополнительным диагностическим методам, выполняющимся по показаниям и способствующим оценке степени тяжести, относятся эндоскопическое исследование толстой кишки и методы визуализации брюшной полости. Лечение следует назначать в случаях характерной клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни и положительных результатов лабораторного тестирования образцов стула. Выбор препарата и схем лечения зависит от степени тяжести эпизода, наличия осложнений и того, является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией.

Заключение. Определение целевых групп пациентов для диагностики клостридиальной инфекции имеет важное значение в предотвращении гипердиагностики и последующего необоснованного лечения. Своевременная диагностика и лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни позволят избежать развития жизнеугрожающих осложнений и улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: *C. difficile*-ассоциированная болезнь, псевдомембранозный колит, кишечная микробиота, антибактериальная терапия, трансплантация фекальной микробиоты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Голощапов О.В., Железнова Н.В., Зольникова О.Ю., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Павлов П.В., Перекалина М.В., Писаренко Н.А., Повторейко А.В., Полуэктова Е.А., Секретарева Л.А., Ткачев А.В., Трошкина Ю.М., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Филатова С.Г., Цуканов В.В., Шифрин О.С. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ), Российской гастроэнтерологической ассоциации РГА и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults

Vladimir T. Ivashkin¹, Olga S. Lyashenko^{1,*}, Oksana M. Drapkina², Olga P. Alexeeva³, Sergei A. Alekseenko⁴, Dmitry N. Andreev⁵, Andrey Yu. Baranovsky⁶, Oleg V. Goloshchapov⁷, Natalia V. Zheleznova⁸, Oxana Yu. Zolnikova¹, Irina L. Klyaritskaia⁹, Natalya V. Korochanskaya¹⁰, Tatiana L. Lapina¹, Igor V. Maev⁵, Roman V. Maslennikov¹, Roman G. Myazin¹¹, Pavel V. Pavlov¹, Marina G. Perekalina¹², Nikita A. Pisarenko¹³, Anastasia V. Povtoreyko¹⁴, Elena A. Poluektova¹, Lada A. Sekretareva¹⁵, Alexander V. Tkachev¹⁶, Yuliya M. Troshkina¹⁷, Alexander S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Ulyanin¹, Svetlana G. Filatova¹⁸, Vladislav V. Tsukanov¹⁹, Oleg S. Shifrin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁶ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

⁹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹⁰ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

¹² Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

¹³ A.S. Lukashevsky Kamchatka Regional Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russian Federation

¹⁴ Pskov Regional Infectious Diseases Hospital, Pskov, Russian Federation

¹⁵ Medical Sanitary Unit No. 1, Yoshkar-Ola, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

¹⁸ V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital, Tambov, Russian Federation

¹⁹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: the clinical practice guidelines intended for gastroenterologists, internal medicine specialists, infectious disease specialists, general practitioners (family doctors), coloproctologists, surgeons and endoscopists present modern methods of diagnosis, prevention and treatment of *C. difficile*-associated disease.

Key points. *C. difficile*-associated disease is a disease that develops when the diversity of the intestinal microbiota decreases and *C. difficile* excessively colonizes the colon, the toxins of which damage the intestinal muco-epithelial barrier, followed by the development of inflammation in the colon wall, with diarrhea being a characteristic clinical manifestation. The clinical presentation of the disease can vary from asymptomatic carriage, mild to moderate diarrhea that resolves on its own, to profuse watery diarrhea and pseudomembranous colitis with development of life-threatening complications. The diagnosis of *C. difficile*-associated disease is based on an assessment of the clinical presentation, medical history, an objective examination of the patient and laboratory stool tests. The disease severity is determined by clinical symptoms and laboratory findings. Additional diagnostic methods that are used according to indications and contribute to the assessment of severity include endoscopy of the colon and abdominal cavity imaging methods. Treatment should be initiated in cases of characteristic clinical presentation of *C. difficile*-associated disease and positive laboratory stool testing. The choice of drug and treatment regimen depends on the severity of the episode, the presence of complications, and whether the episode is initial, recurrent, or reinfection.

Conclusion. Determination of target groups of patients for the diagnosis of clostridial infection is important in preventing overdiagnosis and subsequent unnecessary treatment. Timely diagnosis and treatment of *C. difficile*-associated disease help avoiding the development of life-threatening complications and improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: *C. difficile*-associated disease, pseudomembranous colitis, intestinal microbiota, antibiotic therapy, fecal microbiota transplant

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Baranovsky A.Yu., Goloshchapov O.V., Zheleznova N.V., Zolnikova O.Yu., Kiliaritskaia I.L., Korochanskaya N.V., Lapina T.L., Maev I.V., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Pavlov P.V., Perekalina M.G., Pisarenko N.A., Povtoreyko A.V., Poluektova E.A., Sekretareva L.A., Tkachev A.V., Troshkina Yu.M., Trukhmanov A.S., Ulyanin A.I., Filatova S.G., Tsukanov V.V., Shifrin O.S. Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Clostridioides difficile (*C. difficile*)-ассоциированная болезнь — заболевание, развивающееся при снижении разнообразия кишечной микрофлоры и избыточной колонизации *C. difficile*, токсины которой вызывают повреждение слизисто-эпителиального барьера с последующим развитием воспаления в стенке толстой кишки, а характерным клиническим проявлением служит диарея [1].

Псевдомембранозный колит — тяжелое неспецифическое воспалительное заболевание толстой кишки, возникающее в результате повреждения эпителия и снижения кровотока к слизистой

оболочке, характерным признаком которого служат фибринозно-гнойные наложения на слизистой оболочке толстой кишки [2–5].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основным этиологическим фактором развития *C. difficile*-ассоциированной болезни служит *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) — грамположительная облигатно-анаэробная спорообразующая бактерия. В 2016 г. проведена официальная реклассификация, согласно которой отдельно был выделен вид *Clostridioides difficile*, имеющий таксономические и филогенетические отличия от других представителей рода *Clostridium* [6, 7]. Описаны нетоксигенные и токсигенные штаммы *C. difficile*. Нетоксигенные принадлежат к риботипам 847 и 032 и не вызывают воспаления слизистой

оболочки толстой кишки. Токсигенные штаммы могут стать причиной развития *C. difficile*-ассоциированной болезни. Выделяют несколько токсигенных штаммов, принадлежащих к риботипам 014, 015, 078, 244 и 027. Среди них наиболее клинически значимыми и ассоциированными с развитием тяжелых форм клостридиальной инфекции являются риботипы 027 и 078 [8–10].

Основной путь передачи инфекции фекально-оральный, а потенциальные резервуары включают в себя бессимптомных носителей, инфицированных и уже получивших лечение пациентов, загрязненную окружающую среду, в том числе поверхности (мебель, телефоны) и медицинский инвентарь [1, 5, 10, 11].

Жизненный цикл *C. difficile* включает прорастание спор в вегетативные клетки, размножение с последующей продукцией токсинов и завершается обратным образованием спор, которые необходимы для передачи между хозяевами и сохранению во внешней среде. Споры способны выживать в течение нескольких месяцев и устойчивы к нагреванию, антибиотикам и кислым значениям pH желудочного сока (5 и менее). Вегетативные формы *C. difficile* могут выживать в желудочном содержимом только при pH равном или превышающем 5.

Созревание спор до вегетативных форм происходит в дистальных отделах тонкой кишки и толстой кишке за счет комбинированного воздействия солей первичных желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина. Вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая), наоборот, ингибируют созревание спор и образование токсинов. Ионы кальция (*in vivo*) способствуют активации сигнальных путей, запускающих процесс прорастания спор, а неэффективное всасывание кальция в кишечнике увеличивает риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [11, 12].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является естественной средой обитания токсигенных и нетоксигенных штаммов *C. difficile* у большинства новорожденных (15–70 %). Со временем, когда под воздействием естественных факторов формируется стабильный состав микробиоты, комменсальные микроорганизмы становятся преобладающими и обеспечивают защитную среду от токсигенных штаммов *C. difficile* за счет конкуренции за питательные вещества, синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), бактериоцинов, антимикробных пептидов и вторичных желчных кислот. Тем не менее около 5 % взрослого населения колонизированы токсигенными штаммами *C. difficile* [5, 11, 13].

Но колонизация *C. difficile* не всегда приводит к формированию клинических симптомов или развитию болезни, а может оставаться бессимптомной. Состав кишечной микробиоты у бессимптомных лиц аналогичен таковому у здоровых людей. Предполагается, что ежедневный риск

перехода от бессимптомной колонизации до развития *C. difficile*-ассоциированной болезни снижается с течением времени, что может быть опосредовано реакцией адаптивной иммунной системы, проявляющейся в повышении титра сывороточных антител против токсинов А и В [1, 5].

Факторы риска клостридиальной инфекции могут быть обусловлены состоянием пациента (например, иммунный статус, полиморбидность), возможностью инфицирования спорами *C. difficile* (госпитализация, пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания) и нарушением состава кишечной микробиоты (применение антибиотиков, других лекарственных средств, хирургические вмешательства).

Изменение состава кишечной микробиоты, в первую очередь при приеме антибактериальных препаратов, приводит к колонизации токсигенными штаммами *C. difficile* толстой кишки, что считается первым этапом инфекции. К другим факторам риска, ассоциированным с изменением состава кишечной микробиоты, относятся возраст > 65 лет, прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), сопутствующие заболевания (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет, ожирение) [5, 13]. Основные изменения в составе кишечной микробиоты заключаются в уменьшении ее разнообразия, снижении количества *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и увеличении количества *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Clostridium* spp., что увеличивает риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни в 10 раз [1]. Сам возбудитель не инвазивен, его вирулентность обусловлена продукцией токсинов А (TcdA) и В (TcdB), а также ферментами, такими как коллагеназа, гиалуронидаза и хондроитинсульфатаза [11]. Традиционно токсин А считался «энтеротоксином», который играет доминирующую роль, нарушая целостность слизисто-эпителиального барьера и позволяя токсину В, «цитотоксину», проникать в энтероциты и собственную пластинку, проявляя токсические эффекты. Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что оба токсина способны вызывать повреждение стенки толстой кишки за счет прямого разрушения эпителиоцитов и плотных контактов.

Повышение проницаемости слизисто-эпителиального барьера способствует активации иннатного иммунного ответа и продукции провоспалительных цитокинов с последующим апоптозом и некрозом эпителиоцитов. Нарушение кишечного барьера в сочетании с активацией иммунной системы стимулируют повышенную секрецию жидкости. Предполагается, что токсин В обладает более мощным провоспалительным действием и способен вызвать более тяжелую форму заболевания, чем токсин А, но оба токсина способны вызывать симптомы независимо друг от друга. Гипервирулентный штамм *C. difficile* NAP1/B1/027 характеризуется увеличенной выработкой

токсинов А и В, а также продуцирует особый бинарный токсин. Бинарный токсин считается «энтеротоксином» и способен увеличивать вирулентность *C. difficile* в присутствии токсинов А или В, индуцируя колонизацию патогена, продукцию провоспалительных цитокинов и подавляя защитную эозинофильную реакцию хозяина. Продукция данного токсина в дополнение к токсинам А и В *C. difficile* ассоциирована с тяжелым течением заболевания, более высокой смертностью и риском рецидива. Описаны случаи тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни, вызванной штаммом, продуцирующим только бинарный токсин [3, 5]. Считается, что нарушение иммунного ответа на токсины *C. difficile*, а также новый контакт со спорами способствуют развитию рецидивов заболевания [5, 8]. Штаммы *C. difficile*, связанные с развитием внутрибольничной и внебольничной инфекции, не отличаются [14, 15].

Токсигенная *C. difficile* является также наиболее известным этиологическим фактором псевдомембранозного колита, развитие которого происходит при более тяжелом течении *C. difficile*-ассоциированной болезни. При этом *C. difficile*-ассоциированная болезнь и псевдомембранозный колит не являются взаимозаменяемыми терминами. Возможными этиологическими факторами псевдомембранозного колита также могут быть другие инфекционные агенты (золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), кишечная палочка (*Escherichia coli*), цитомегаловирус, криптоспоридии), лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), химиотерапевтические препараты), некоторые заболевания толстой кишки (микроскопический колит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ишемический колит) и системные васкулиты (болезнь Бехчета). Заболевание развивается вследствие снижения оксигенации, повреждения эпителия толстой кишки и нарушения кровотока к слизистой оболочке с последующим образованием псевдомембран на слизистой оболочке, состоящих из некротизированных эпителиальных клеток, фибрина, слизи и лейкоцитов [2–5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

C. difficile служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц. В конце XX века заболеваемость *C. difficile*-ассоциированной болезнью возросла во многих странах мира, и в настоящее время данное заболевание относится к наиболее значимым нозокомиальным инфекциям [5].

Инфицирование *C. difficile* может проявляться широким спектром клинических признаков, от бессимптомного носительства до легкой или умеренной диареи и развития молниеносного жизнеугрожающего колита [15, 16].

В первые дни госпитализации частота инфицирования *C. difficile* с возможным развитием клинических симптомов заболевания колеблется от 2,1 до 20 % и растет с увеличением длительности пребывания в стационаре. После одного месяца пребывания в стационаре частота инфицирования может увеличиться до 50 %. При этом только у 25–30 % колонизированных пациентов развивается диарея [5]. Распространенность бессимптомного носительства среди здоровых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет < 2, 3–26 и 5–7 % соответственно [10]. Вероятность инфицирования *C. difficile* у неколонизированного здорового человека в медицинском учреждении составляет 2,3 %, в учреждениях длительного ухода 0,37 %, вне медицинского учреждения 0,12 %. Вероятность инфицирования здорового неколонизированного человека от пациента с *C. difficile*-ассоциированной болезнью вне медицинского учреждения составляет 0,1 %, а от бессимптомного колонизированного лица – 0,05 % [15].

Увеличение заболеваемости, развитие более тяжелых форм *C. difficile*-ассоциированной болезни и смертности в конце XX века обусловлены появлением эпидемического гипервирулентного штамма NAP1/B1/027, в то время как у бессимптомных носителей определялись другие штаммы [10, 15]. Риск рецидива инфекции составляет 10–35 % с последующим повышением риска повторных рецидивов до 65 % после каждого эпизода. До 75–85 % случаев рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни связаны с чрезмерным увеличением колониеобразующих единиц (КОЕ) того же штамма. Реинфекция вызывается новым штаммом [10, 15, 17].

В РФ инфекция *C. difficile* выявлена в 34,4 % случаев антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга [18].

В целом, в настоящее время отмечается снижение темпов и стабилизация общей заболеваемости *C. difficile*-ассоциированной болезнью во всем мире, что объясняется быстро снижающейся распространенностью гипервирулентного штамма NAP1/B1/027 на фоне улучшения алгоритмов диагностики и схем лечения, а также расширения программ рационального применения антибиотиков. Общее число случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни в мире снизилось с 476 400 в 2011 г. до 462 100 в 2017 г. В США за 2017 г. было зарегистрировано 223 900 случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни и 12 800 смертельных исходов. Тем не менее общая смертность непосредственно от *C. difficile*-ассоциированной болезни оценивается в 5 %, тогда как смертность вследствие развития осложнений достигает 15–25 %, а в отделениях интенсивной терапии – до 34 % [5, 13, 15].

Общее число случаев рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни также снизилось и остается стабильным. Так, в США этот показатель

снизился с 93 400 до 69 800 в период с 2011 по 2017 год. Однако за последнее десятилетие отмечен рост внебольничной инфекции *C. difficile* [8, 10, 19], которая составляет от 10 до 43 % зарегистрированных случаев *C. difficile*-инфекции [8, 10, 15]. Согласно последним данным, в США заболеваемость внебольничной *C. difficile*-ассоциированной болезнью увеличилась с 52,88 на 100 000 человек в 2012 г. до 65,93 на 100 000 человек в 2017 г. В Канаде этот показатель за период 2005–2015 гг. увеличился с 6,09 до 9,56 на 100 000 человек в год [15, 20]. Пациенты с внебольничной инфекцией, как правило, моложе (средний возраст 50 лет), имеют более низкие показатели смертности (0,07 %), а у значительной части (36 %) не было в анамнезе применения антибиотиков [15].

Таким образом, расширение групп риска инфицирования *C. difficile* как среди пациентов, так и среди здоровых лиц, возможное развитие осложнений, в том числе фатальных, сохраняющийся риск рецидивирования и реинфицирования, достаточно высокие показатели заболеваемости, смертности и рост внебольничной инфекции определяют актуальность изучения мер профилактики и лечения данного заболевания [15, 16].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации *C. difficile*-ассоциированной болезни не существует.

В зависимости от связи возникновения симптомов с оказанием медицинской помощи и/или нахождением в стационаре выделяют внебольничную и внутрибольничную инфекцию. Внутрибольничная инфекция *C. difficile* характеризуется появлением симптомов на 4-е сутки и далее после госпитализации. Внебольничная, соответственно, проявляется возникновением симптомов вне стационара. Возникновение симптомов в течение 4 недель после выписки считается внебольничной, связанной с оказанием медицинской помощи инфекцией *C. difficile*. Возникновение симптомов в течение первых 48 часов госпитализации или спустя не менее 4 недель после выписки считается спорадической внебольничной инфекцией *C. difficile*. Такое разграничение делает акцент на рисках развития клостридиальной инфекции, что важно с эпидемиологической точки зрения [8, 10].

В зависимости от наличия клинических симптомов, их выраженности и наличия осложнений

выделяют бессимптомное носительство *C. difficile*, легкое / умеренной тяжести и тяжелое/осложненное течение *C. difficile*-ассоциированной болезни [1, 5, 10, 21]. В настоящее время не существует валидированных критериев для оценки степени тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни [10, 21]. Легкое / умеренной тяжести течение *C. difficile*-ассоциированной болезни, как правило, характеризуется диареей без признаков системной инфекции [21]. Тяжелое/осложненное течение *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется наличием лихорадки ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), лейкоцитоза ($> 15 \times 10^9/\text{л}$) и повышения уровня креатинина ($> 1,5 \text{ мг/дл}$) [10]. В таблице 1 суммированы основные признаки, позволяющие выделить различные степени тяжести клостридиальной инфекции.

В зависимости от времени возникновения симптомов и их связью с предыдущими эпизодами клостридиальной инфекции выделяют первичный эпизод, рецидив и реинфекцию. Первичный эпизод *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется появлением симптомов в сочетании с положительным диагностическим тестом на токсины *C. difficile* и отсутствием признаков клостридиальной инфекции в течение предшествующих 8 недель [10]. Для рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни характерно появление симптомов и положительный результат теста после временного разрешения симптомов при стандартном лечении первичного эпизода в предыдущие 2–8 недель, но чаще всего в течение первой недели после лечения [10]. Реинфекция *C. difficile* – появление симптомов и положительный результат анализа кала на наличие токсинов при стандартном лечении первичного эпизода, ассоциированные с инфицированием новым штаммом *C. difficile*. Временной порог для различия между рецидивом и реинфекцией составляет от 8 до 20 недель [8, 10, 15].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни может варьировать от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи, купирующейся самостоятельно, до обильной водянистой диареи, псевдомембранозного колита с развитием жизнеугрожающих осложнений [5, 15, 16, 21]. (см. табл. 1).

Основным клиническим симптомом *C. difficile*-ассоциированной болезни считается диарея (≥ 3 эпизодов жидкого стула, по Бристольской шкале 6–7, в течение 24 часов) [8].

C. difficile может поражать любой отдел толстой кишки, но чаще локализуется в дистальных отделах [5]. Инкубационный период может длиться более одной недели (до 28 дней), в среднем составляет 2–3 дня. У большинства пациентов основным клиническим симптомом является легкая диарея (до 5 раз в сутки), спонтанное выздоровление происходит

Таблица 1. Проявления *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения [8, 10, 22–26]

Table 1. Manifestations of *C. difficile*-associated disease depending on its severity [8, 10, 22–26]

Течение заболевания Course of the disease	Основные критерии Main criteria	Дополнительные признаки** Secondary signs**
Бессимптомное носительство Asymptomatic carriage	Отсутствие диареи при носительстве токсигенного штамма <i>C. difficile</i> и/или наличии токсинов в образцах кала Absence of diarrhea when carrying a toxigenic <i>C. difficile</i> strain and/or presence of toxins in stool samples	
Легкое / умеренной тяжести Mild/moderate	Диарея (неоформленный стул ≥ 3 раз в сутки, тип 6–7 по Бристольской шкале), в том числе в сочетании с болью в животе Diarrhea (loose stools ≥ 3 times a day, type 6–7 on the Bristol stool chart), including those associated with abdominal pain	– примесь слизи в стуле, – лейкоциты $< 15 \times 10^9/\text{л}$, – креатинин $< 1,5$ мг/дл, – положительный тест на скрытую кровь в кале, – тошнота, – снижение аппетита, – может наблюдаться субфебрильная лихорадка, умеренная болезненность при пальпации живота, неспецифическая эритема при эндоскопическом исследовании – mucus in the stool – white blood cells $< 15 \times 10^9/\text{L}$ – creatinine < 1.5 mg/dL – positive fecal occult blood test – nausea – decreased appetite – low-grade fever may be observed, moderate tenderness on palpation of the abdomen, nonspecific erythema on endoscopic examination
Тяжелое Severe	Водянистая диарея в сочетании с двумя и более признаками: – гипоальбуминемия (альбумин сыворотки < 30 г/л), – лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9/\text{л}$), – лихорадка ($> 38,5$ °C), – креатинин $> 1,5$ мг/дл (или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина, или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25 % по сравнению с исходным уровнем), – абдоминальная боль и болезненность при пальпации Watery diarrhea with two or more of the following – hypoalbuminemia (serum albumin < 30 g/L) – leukocytosis $> 15 \times 10^9/\text{L}$ – fever (> 38.5 °C) – creatinine > 1.5 mg/dL (or more than 1.5 times baseline creatinine or 25 % decrease in glomerular filtration rate from baseline) – abdominal pain and tenderness on palpation	– тошнота, – общая слабость, – вздутие живота, – сухость слизистых оболочек, – снижение тургора кожи, – наличие псевдомембран при эндоскопическом исследовании – nausea – fatigue – bloating – dry mucous membranes – decreased skin turgor – presence of pseudomembranes in endoscopic examination
Осложненное Complicated	Критерии тяжелого течения* в сочетании с 1 и более признаком: – гипотензия, – шок, – илеус, – мегаколон, – изменение сознания, – уровень сывороточного лактата $> 2,2$ ммоль/л,	– тошнота, – вздутие живота, – ригидность мышц передней брюшной стенки, – повышение печеночных ферментов – nausea – bloating – anterior abdominal wall muscle stiffness – hepatic enzyme increase

Продолжение таблицы 1 / Continuation of the table 1

Осложненное Complicated	– органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность и др.) Criteria for severe disease* in combination with one or more signs: – hypotension – shock – ileus – megacolon – altered level of consciousness – serum lactate level > 2.2 mmol/L – organ failure (the need for artificial lung ventilation, renal insufficiency, etc.)	
----------------------------	--	--

Примечание. * – Водянистая диарея отсутствует у пациентов с илеусом и токсическим мегаколоном. ** – Суммированы дополнительные симптомы, которые могут возникать у пациентов с различной степенью тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Note. * – no watery diarrhea in patients with ileus and toxic megacolon; ** – summarizes additional symptoms that may develop in patients with varying severity of *C. difficile*-associated disease.

через 5–10 дней после отмены антибиотиков. Чаще всего диарея возникает во время или сразу после антибактериальной терапии [8, 10, 25].

Помимо диареи могут возникать боль в животе, лихорадка, тошнота и рвота, слабость, потеря аппетита. Анализ кала на скрытую кровь часто бывает положительным, хотя активное кишечное кровотечение наблюдается редко. В редких случаях могут быть признаки реактивного артрита. В наиболее тяжелых случаях в клинической картине заболевания на первый план выходят такие симптомы, как дегидратация, гипоальбуминемия с периферическими отеками и последующим гиповолемическим шоком. Тяжелые осложнения *C. difficile*-ассоциированной болезни включают токсический мегаколон, перфорацию толстой кишки, парез кишечника, почечную недостаточность, синдром системной воспалительной реакции, септицемию и смерть [5, 10].

Клиническая картина псевдомембранозного колита характеризуется диареей, схваткообразной болью в животе, лихорадкой. Заболевание может протекать с развитием осложнений, таких как электролитные нарушения, илеус, мегаколон, кишечные кровотечения, перфорация толстой кишки [2, 4, 5].

Стоит отметить, что у колонизированных пациентов также может быть диарея, не связанная с наличием *C. difficile*-ассоциированной болезни. Клинические признаки, указывающие на альтернативный диагноз, включают отсутствие ответа на лечение в нетяжелых случаях, атипичное течение (включая хроническую диарею), периодичность и отсутствие отрицательной динамики симптомов без лечения, чередование диареи и запоров в анамнезе [27].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика C. difficile-ассоциированной болезни основана на оценке клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного осмотра пациента и лабораторного обследования образцов кала. Определение целевых групп пациентов для диагностики клостридиальной инфекции имеет важное значение в предотвращении гипердиагностики и последующего необоснованного лечения: обследование на наличие C. difficile-ассоциированной болезни следует проводить только у пациентов с впервые возникшей в течение 24 часов диареей (жидкий стул тип 6–7 по Бристольской шкале, не менее 3-х раз в сутки) без другой очевидной причины диареи. При подозрении на кишечную непроходимость приемлемо получить образец ректального мазка. Важным диагностическим признаком является наличие доказанного фактора риска (в частности, недавняя антибактериальная терапия, пожилой возраст, пребывание в стационаре). Тяжесть заболевания определяется клиническими симптомами и данными лабораторного обследования. К дополнительным диагностическим методам, выполняющимся по показаниям и способствующим оценке степени тяжести, относятся эндоскопическое исследование толстой кишки и методы визуализации брюшной полости. При диагностике C. difficile-ассоциированной болезни необходимо оценить не только степень тяжести, но также является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией [5, 8, 10, 21, 25, 27].

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз и степень тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни устанавливаются на основании клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных.

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью жалобы описаны в таблице 1

(см. раздел 1.5 «Классификация») и разделе 1.6 «Клиническая картина».

• Рекомендуется тщательный сбор анамнеза для исключения других причин диареи и выявления факторов риска клостридиальной инфекции у пациентов с диареей для определения показаний к проведению лабораторной диагностики клостридиальной инфекции.

Уровень убедительности рекомендаций

В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: в первую очередь следует исключить прием слабительных в течение предшествующих 48 часов после появления симптомов. К другим неинфекционным причинам диареи относятся прием химиотерапевтических средств, энтеральное питание, хирургическое вмешательство на брюшной полости и сопутствующие заболевания, такие как ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК). При этом данные состояния и заболевания могут сами по себе быть факторами риска клостридиальной инфекции [8, 25]. Считается, что основными факторами риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни служат пожилой возраст, госпитализация в стационар и антибиотикотерапия. Применение антибиотиков — наиболее важный модифицируемый фактор риска, который напрямую влияет на состав кишечной микробиоты. Назначение почти всех классов антибиотиков связано с развитием *C. difficile*-ассоциированной болезни, но наибольший риск представляют клиндамицин, пенициллины, цефалоспорины третьего/четвертого поколений, карбапенемы и фторхинолоны, за которыми следуют макролиды и сульфаниламиды/триметоприм [16, 25]. Считается, что нарушение состава кишечной микробиоты под воздействием антибиотиков носит длительный характер, а риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни возрастает как во время терапии, так и в течение 3 месяцев после ее окончания. Во время терапии антибиотиками и в течение первого месяца после нее риск развития клостридиальной инфекции увеличивается в 7–10 раз и в 3 раза в последующие 2 месяца. Риск клостридиальной инфекции прямо пропорционален длительности приема и количеству антибиотиков. Тем не менее даже краткое воздействие антибиотика, например в качестве профилактической меры при хирургических вмешательствах, увеличивает риск колонизации *C. difficile* и развития симптомов у пациента [5, 8, 10, 13, 28]. К доказанным факторам риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни также относятся: иммунодефицитные состояния (ВЗК, ВИЧ, онкологические заболевания, состояния после трансплантации органов и, соответственно, прием иммуносупрессивных и химиотерапевтических препаратов), хирургические вмешательства на ЖКТ (особенно резекция толстой кишки), зондовое питание, наличие

конкурирующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, муковисцидоз, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем), снижение кислотности желудочного сока (в первую очередь прием ИПП, а также блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов) [5, 8, 10, 25]. Было показано, что длительный прием ИПП снижает разнообразие кишечной микробиоты и может в 2 раза увеличивать риск инфицирования *C. difficile*. Частота развития *C. difficile*-ассоциированной болезни у лиц, получающих ИПП, на 65–75 % выше, чем в популяции здоровых лиц. Однако этот фактор риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни остается спорным. Во-первых, диарея является одним из побочных эффектов приема ИПП. Во-вторых, в тех исследованиях и систематических обзорах, в которых была показана связь увеличения частоты клостридиальной инфекции у пациентов, получающих ИПП, не учитывались другие факторы, такие как пожилой возраст, сопутствующие заболевания и прием антибиотиков, что может исказить результаты [27]. К факторам риска рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни относятся назначение антибиотиков во время или после лечения первого эпизода, пожилой возраст (≥ 65 лет), женский пол, наличие в анамнезе эпизодов *C. difficile*-ассоциированной болезни (риск развития после первичного эпизода — 20 %, после двух эпизодов — 40 %, после трех — 65 %), сопутствующие заболевания (хронические заболевания почек, ВЗК), прием иммуносупрессивных препаратов, питание через назогастральный зонд, снижение кислотности желудочного сока (длительный прием ИПП, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов) [10, 15]. Прогностические факторы риска развития тяжелого/осложненного течения заболевания указаны в разделе 7 («Дополнительная информация»).

2.2. Физикальное обследование

Данные физикального обследования различаются в зависимости от степени тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни (табл. 1). В случае легкого / умеренной тяжести течения у пациентов может наблюдаться примесь слизи или крови в стуле, субфебрильная лихорадка, умеренная болезненность при пальпации живота. В случае тяжелого/осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни наблюдаются различные клинические симптомы, включая фебрильную лихорадку, диффузную боль в животе, вздутие живота, гиповолемию (сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи). При осмотре живота может определяться вздутие живота, при пальпации — диффузная болезненность, при перкуссии — тимпанит. Важно отметить, что у пациентов с тяжелым течением *C. difficile*-ассоциированной болезни может развиваться динамическая кишечная

непроходимость, клинически проявляющаяся не водянистой диареей, а, в том числе, отсутствием стула, в связи с чем диагностика может быть несвоевременной, что в случае прогрессирования состояния может привести к развитию токсического мегаколона или перфорации толстой кишки. Пациенты с осложненным течением заболевания гемодинамически нестабильны, могут определяться признаки гипотонии, шока, нарушения сознания, перитонита, синдрома системной воспалительной реакции [21, 25, 26].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Рекомендуется использовать для лабораторной диагностики только образцы жидкого стула (по Бристольской шкале 6–7) у пациентов с впервые возникшей в течение 24 часов диареей (≥ 3 эпизодов в стуки) неясного генеза для тестирования на клостридиальную инфекцию [5, 10, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: на практике не всегда удается исключить риск инфицирования *C. difficile* только по наличию или усугублению клинических проявлений диареи. Если у пациента наблюдается диарея, в том числе в сочетании с болью в животе, которая не может быть полностью объяснена наличием сопутствующего заболевания (ВЗК) или проводимым лечением (энтеральное зондовое питание, химиотерапия, прием слабительных), целесообразно проводить лабораторное обследование на наличие *C. difficile*. Исследование показано при сохранении симптомов на фоне отмены терапии (например, препаратов для химиотерапии, слабительных) или энтерального зондового питания [10, 25]. Пациентам с подозрением на кишечную непроходимость возможно проводить диагностику образцов ректального мазка [5, 27]. В случае приема пациентом с подозрением на клостридиальную инфекцию, но с отсутствием диареи на момент осмотра антидиарейных препаратов (например, лоперамида) целесообразно отменить препарат за 24 часа до исследования образцов стула.

• Не рекомендуется проводить лабораторное обследование на наличие *C. difficile* пациентам без диареи (бессимптомным) для предотвращения гипердиагностики и последующего необоснованного лечения [5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: нецелесообразно обследовать на клостридиальную инфекцию пациентов без диареи, за исключением эпидемиологических целей. Такой подход может быть уместен в целях инфекционного контроля, например перед поступлением в онкологический стационар или отделение трансплантологии [27].

• Рекомендуется проводить не менее 2 методов лабораторного тестирования образцов стула

у пациентов с диареей неясного генеза для диагностики клостридиальной инфекции [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: существует несколько лабораторных тестов, позволяющих определить наличие *C. difficile* в кале посредством выявления самого возбудителя, продуцируемых им токсинов или фермента глутаматдегидрогеназы (ГДГ). Эти тесты основаны на культуральном, молекулярно-генетическом или серологическом методах (табл. 2). Культуральный метод с использованием питательных сред позволяет не только определить наличие вегетативных клеток или спор *C. difficile*, но также оценить цитотоксичность путем обнаружения свободных токсинов *C. difficile* с использованием реакции нейтрализации на культуре клеток и определить чувствительность к антибактериальным препаратам. В основе молекулярно-генетического метода лежит ПЦР (полимеразная цепная реакция). Данный метод позволяет выявить гены, кодирующие токсины А, В и бинарный токсин, тем самым подтверждая наличие токсигенного штамма *C. difficile*. Серологический метод основан на иммунохимическом анализе (ИХА (иммунохроматографический анализ), ИФА (иммуноферментный анализ) и РАЛ (реакция агглютинации латекса) с использованием специфических антител, антигенами к которым служат ГДГ или токсины А и В *C. difficile*.

В настоящее время считается, что ни один из доступных лабораторных тестов не подходит в качестве отдельного инструмента для диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни. Каждый из них имеет свои особенности в проведении и интерпретации результатов, а также разную чувствительность, специфичность, и, соответственно, прогностическую ценность (табл. 3). Тесты на основе культурального метода считаются эталонными в диагностике клостридиальной инфекции. Метод выделения токсигенной культуры/спор обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Метод определения цитотоксичности в реакции нейтрализации на культуре клеток обладает высокой специфичностью, но для него отсутствует стандартизация в обработке образцов кала и интерпретации результатов, что снижает его чувствительность. Культуральный метод является трудоемким, длительным в исполнении, должен проводиться только в хорошо оснащенных лабораториях квалифицированным персоналом и, несмотря на надежность, редко используются в рутинной практике [8, 10]. В связи с этим эталонный метод заменен более простыми в использовании и быстрыми тестами, такими как ПЦР, ИФА, ИХА. Тесты с использованием РАЛ также относятся к тестам старого

Таблица 2. Методы диагностики *C. difficile* [8, 10, 25–27, 29, 30]Table 2. Methods for diagnosing *C. difficile* [8, 10, 25–27, 29, 30]

Метод Method	Анализ Assay	Время исследования Test time	Цель исследования Test purpose
Культуральный Culture	Выделение токсигенной культуры на питательной среде Isolation of toxigenic culture on a culture medium	48–72 часа 48–72 hours	Вегетативные клетки или споры <i>C. difficile</i> , токсины А и В Vegetative cells or spores of <i>C. difficile</i> , toxins A and B
	Определение цитотоксичности в реакции нейтрализации на культуре клеток Determination of cytotoxicity in a cell cytotoxicity neutralization assay	24–48 часов 24–48 hours	Токсины А и В Toxins A and B
Молекулярно-генетический Molecular genetic	ПЦР PCR	2–4 часа 2–4 hours	Гены, кодирующие токсины А, В, бинарный токсин Genes encoding toxins A, B, binary toxin
Серологический Serological	ИХА	15–30 минут	ГДГ, токсины А и В
	ИСА	15–30 минут	GDH, toxins A and B
	ИФА	1–4 часа	ГДГ, токсины А и В
	ELISA	1–4 часа	GDH, toxins A and B
	РАЛ ЛА	30 минут 30 minutes	ГДГ, токсины А и В GDH, toxins A and B

Примечание. ГДГ – фермент глутаматдегидрогеназа.

поколения и редко используются в рутинной практике.

Оценка наличия *C. difficile* методом ПЦР обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Данный тест позволяет подтвердить наличие токсигенного штамма *C. difficile*, но имеет ограничения в использовании, а именно высокую стоимость и трудности в интерпретации результатов. ПЦР является качественным методом (положительный или отрицательный) и не может характеризовать бактериальную нагрузку и жизнеспособность *C. difficile*. Выявление генов, кодирующих токсины, не всегда означает, что штамм продуцирует их в данный момент. Если диарея имеет другое происхождение, обнаружение такого штамма может ввести в заблуждение [5, 8, 27, 29]. Наиболее популярным в настоящее время считается серологический метод (ИФА, ИХА) ввиду его низкой стоимости и простоты выполнения. Его достоинства еще в том, что можно использовать минимальные объемы исследуемого материала, а также автоматизировать все этапы исследования, что важно в интерпретации данных. Недостатком является то, что данный тест может обладать высоким уровнем ложноположительных результатов и межлабораторными различиями. Имеются сообщения о том, что положительный результат анализа ИФА коррелирует с клиническими симптомами и исходами,

но может быть отрицательным на ранних стадиях (из-за меньшей бактериальной нагрузки) и у пациентов с осложненным течением заболевания.

При исследовании образца стула серологическим методом следует соблюдать правила транспортировки и хранения. После получения образца стула его следует хранить при температуре +4 °С (в холодильнике) и использовать для тестирования в течение следующих 24 часов. Это чрезвычайно важно, поскольку токсин, находящийся в образце, легко разлагается при комнатной температуре и примерно через 2 часа его нельзя обнаружить в полученном материале [5, 8, 10, 25, 27, 29]. Определить наличие ГДГ в стуле также возможно с использованием серологического метода, однако это не позволяет дифференцировать наличие у пациента именно токсигенного штамма, так как ГДГ – это фермент, продуцируемый, в том числе, нетоксигенными штаммами. Ввиду этого данный тест рекомендован только в качестве скрининга.

Разработаны коммерческие ИХА тест-системы для экспресс-анализа в виде пластиковых пластин с окнами для внесения материала, учета результата и контроля, позволяющие определить не только наличие ГДГ в стуле, но также токсинов А и В. Данные тесты просты в использовании, позволяют быстро получить результат и не требуют специально обученного

медицинского персонала, но по чувствительности уступают другим методам иммуноанализа и нет четких критериев для интерпретации данных [5, 8, 10, 27, 30, 31]. Отсутствие консенсуса в отношении наилучшего метода лабораторной диагностики связано также с тем, что в большей части литературных источников в качестве сравнительного стандарта или эталонного метода используется культуральный, который никогда не был стандартизован [10].

В настоящее время в России, по данным государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (www.roszdravnadzor.gov.ru), зарегистрирован 1 набор реагентов (экспресс-тест) для определения антигенов *S. difficile* ГДГ + токсина А + токсина В в образцах кала методом ИХА, 2 набора реагентов (экспресс-тест) для определения антигенов токсина А + токсина В в образцах кала методом ИХА, 4 набора реагентов для диагностики *in vitro* токсинов А и В методом ИФА, 1 набор реагентов для диагностики *in vitro* токсинов А и В с помощью ПЦР-анализатора. Также зарегистрированы питательные среды, добавки и компоненты питательных сред для микробиологической диагностики *S. difficile*.

• Рекомендуется использовать двух- или трехступенчатый алгоритм лабораторной диагностики образцов стула у пациентов с диареей и наличием факторов риска клостридиальной инфекции для увеличения диагностической ценности положительного результата лабораторного тестирования [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: стандартизованного алгоритма диагностики клостридиальной инфекции в настоящее время нет. Предполагается, что для оптимизации диагностики клинически значимой *S. difficile*-ассоциированной болезни, отличия колонизации от активной инфекции целесообразно использование двух- и трехступенчатых алгоритмов (см. приложение Б) [10, 25]. В качестве первичной ступени / скрининга целесообразно проводить тест с высокой прогностической ценностью отрицательного результата, то есть с высокой вероятностью отсутствия заболевания, если тест отрицательный (например, определение ГДГ (ИХА) или генов, кодирующих токсины А и В, бинарный токсин (ПЦР)). В случае отрицательного результата клостридиальная инфекция исключается. При получении положительного результата следующим этапом целесообразно провести тест с высокой прогностической ценностью положительного результата, то есть с высокой вероятностью наличия заболевания (токсины А и В (ИФА, ИХА)). Положительный результат второго теста подтверждает наличие клостридиальной инфекции. В случае отрицательного результата второго теста необходима клиническая оценка, такая лабораторная картина может быть в трех ситуациях: *S. difficile* с уровнем токсина ниже порога обнаружения, ложноотрицательный результат ИФА/ИХА на токсины А и В или носительство *S. difficile*. Образцы стула с отрицательным результатом на наличие ГДГ, но с положительным результатом на наличие токсинов должны

Таблица 3. Характеристики методов, используемых для диагностики *S. difficile* [8, 10, 26, 27, 29, 31]
Table 3. Characteristics of methods used to diagnose *S. difficile* [8, 10, 26, 27, 29, 31]

Тест Test	Чувствительность (%) Sensitivity (%)	Специфичность (%) Specificity (%)	Дифференциация колонизации от активной инфекции Differentiation of colonization from active infection
Культуральный метод: Выделение токсигенной культуры Culture method: Isolation of toxigenic culture	90–100	90–99	да yes
Определение цитотоксичности Determination of cytotoxicity	65–100	90–98	
ПЦ (гены, кодирующие токсины А, В, бинарный токсин) PCR (genes encoding toxins A, B, binary toxin)	77–100	87–100	нет no
ИФА (токсины А и В) ELISA (toxins A and B)	43–100	84–100	да yes
ИХА (ГДГ) ICA (GDH)	29–86	76–100	нет no
ИХА (токсины А и В) ICA (toxins A and B)	29–79	89–100	да yes

быть протестированы повторно, так как данный результат недействителен (схема 1, приложение Б) [5, 27].

Альтернативный алгоритм лабораторной диагностики клостридиальной инфекции основан на проведении серологического анализа (ИФА/ИХА) для определения токсинов А/В *C. difficile* в кале совместно с ГДГ или ПЦР для выявления генов токсинов А, В, бинарного токсина. При получении отрицательных результатов первых двух лабораторных тестов исключается клостридиальная инфекция, а при положительных результатах, соответственно, подтверждается. В том случае когда исследуются наличие ИФА/ИХА для определения токсинов А/В *C. difficile* в сочетании с ГДГ, но один из тестов отрицательный, а второй положительный, для подтверждения результата проводится исследование генов, кодирующих токсины А и В, бинарный токсин (ПЦР), результат которого подтверждает или исключает клостридиальную инфекцию, что является трехэтапным алгоритмом. У пациентов с подозрением на рецидивирующую инфекцию возможно проведение тестирования, включающего определение токсинов А/В *C. difficile* (ИФА, ИХА) (схема 2, приложение Б) [8, 10, 21, 25, 26].

• Рекомендуется проводить общий и биохимический анализы крови с оценкой уровня лейкоцитов, СРБ, креатинина, общего белка, альбумина, электролитов пациентам с подтвержденной клостридиальной инфекцией для определения степени тяжести и выявления осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: в зависимости от степени тяжести и наличия осложнений в общем анализе крови может наблюдаться повышение уровня лейкоцитов (лейкоцитоз), в биохимическом — повышение уровня С-реактивного белка, гипоальбуминемия, признаки острой почечной недостаточности. В случае легкого / умеренной тяжести течения *C. difficile*-ассоциированной болезни в анализах крови может наблюдаться лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$, уровень креатинина не более 1,5 мг/дл. При тяжелом/осложненном течении *C. difficile*-ассоциированной болезни в общем анализе крови признаки лейкоцитоза (более $15 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови могут быть выявлены признаки нарушения функции органов-мишеней, а именно повышение креатинина более 1,5 мг/дл или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня. У таких пациентов могут определяться признаки нарушения электролитного баланса, соответствующие гиповолемии, признаки лактоацидоза. В случае развития осложнений также могут быть признаки системного воспаления, такие как гипоальбуминемия. При развитии гипотензии могут наблюдаться признаки дисфункции органов-мишеней, вторичной по отношению

к гипоперфузии, например повышение печеночных ферментов [10, 25, 27].

• Не рекомендуется проводить повторное тестирование образцов стула у пациентов с диареей и первично отрицательным результатом лабораторного тестирования, выполненного для диагностики клостридиальной инфекции [5, 8, 10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: повторное тестирование в течение 7 дней после первоначального отрицательного результата не рекомендуется из-за высокого риска ложноположительных результатов, очень низкой диагностической ценности (2 %) и вероятности ненужного лечения [5, 8, 10, 25]. Повторное тестирование на наличие *C. difficile* можно рассматривать только в случае ухудшения состояния пациентов с характерной клинической картиной и отрицательными результатами первичного лабораторного тестирования [10].

• Не рекомендуется оценивать уровень фекальных биомаркеров воспаления (кальпротектин, лактоферрин) пациентам с подозрением на клостридиальную инфекцию для определения тяжести заболевания или риска рецидива [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: биомаркеры воспаления, такие как кальпротектин и лактоферрин, могут позволить отличить воспалительные причины диареи (например, ВЗК) от невоспалительных причин (например, СРК). Лактоферрин представляет собой железосвязывающий гликопротеин, обнаруженный в нейтрофилах, и его концентрация в стуле пропорциональна количеству нейтрофилов в нем. Кальпротектин — кальций-связывающий белок, обнаруженный в цитозоле нейтрофилов, его концентрация также пропорциональна степени выраженности воспаления в кишечнике [10]. Однако данные маркеры являются неспецифическими, поэтому их исследование не является информативным методом [8]. В настоящее время недостаточно данных для их применения в качестве дополнительного метода диагностики клостридиальной инфекции, что связано с небольшой когортой пациентов в исследованиях, небольшим количеством проспективных исследований и использованием различных методов лабораторного тестирования, что осложняет интерпретацию данных. Несмотря на это воспалительные биомаркеры могут служить дополнительным инструментом для выявления пациентов с высоким риском тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни [10, 25].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Рекомендуется проводить методы визуализации органов брюшной полости (рентгенографию,

ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ)) пациентам с клостридиальной инфекцией в случаях тяжелого/осложненного течения заболевания для своевременной диагностики состояния и выбора тактики лечения [5, 8, 25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: методы визуализации органов брюшной полости (рентгенография, УЗИ, МСКТ) не являются методом выбора при диагностике клостридиальной инфекции. У пациентов с легкой / умеренной тяжести течением *C. difficile*-ассоциированной болезни дополнительные методы визуализации не требуются. В случае проведения данных методов у таких пациентов могут определяться вздутие петель и утолщение стенки толстой кишки. Их использование имеет большое значение при диагностике осложненных. Ультразвуковая визуализация является особенно хорошим методом контроля ширины просвета толстой кишки. Обзорная рентгенография органов брюшной полости может выявить расширение петель тонкой и толстой кишок, наличие уровней жидкости и воздуха в петлях кишки, наличие свободного воздуха в брюшной полости. Компьютерная томография брюшной полости и таза с пероральным и внутривенным контрастированием полезна у пациентов с тяжелой клостридиальной инфекцией для определения токсического мегаколона, перфорации кишечника или других признаков, требующих хирургического вмешательства. Наличие утолщения стенки толстой кишки по данным МСКТ у пациентов с неотчетливой клинической картиной и неуверительными лабораторными данными обладает высокой прогностической ценностью.

• Рекомендуется проводить колоноскопию с биопсией и последующим морфологическим исследованием биоптатов слизистой толстой кишки в случаях отсутствия ответа на лечение, прогрессивного ухудшения состояния или подозрении на альтернативный диагноз для его уточнения и определения дальнейшей тактики лечения [5, 8, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: колоноскопия не показана пациентам с легким / умеренной тяжести течением *C. difficile*-ассоциированной болезни, подтвержденной лабораторными тестами, в качестве рутинного метода. Исследование показано при наличии трудностей с диагностикой *C. difficile*-ассоциированной болезни, а именно, при типичной клинической картине, но отрицательных результатах лабораторного тестирования образцов стула, при отсутствии ответа на стандартный курс лечения или при подозрении на альтернативный диагноз, когда необходима прямая визуализация и/или биопсия слизистой оболочки толстой

кишки. Колоноскопия может быть выполнена при резком ухудшении течения заболевания для определения срочности оперативного вмешательства, например при подозрении на кишечную непроходимость. Если выполняется исследование, то предпочтительна ограниченная гибкая ректороманоскопия с минимальной инсуффляцией воздуха или без нее, чтобы избежать перфорации воспаленной толстой кишки. Псевдомембраны, обнаруженные во время процедуры, представляют собой возвышающиеся бляшки белого или желтого цвета, обычно диаметром около 2 см, которые распределены неравномерно и разделены нормальной слизистой оболочкой. Они не удаляются при промывании стенок кишечника. Распределение псевдомембран может варьировать. Не у всех пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью выявляются псевдомембраны, и их отсутствие не исключает инфекции *C. difficile*. Например, псевдомембраны редко встречаются при рецидивирующей клостридиальной инфекции или у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. С другой стороны, псевдомембранозный колит может быть вызван целым рядом различных причин, таких как болезнь Бехчета, микроскопический колит, ВЗК, ишемический колит, а также другими инфекциями (например, цитомегаловирус (ЦМВ) или кишечная палочка). Морфологическое исследование слизистой толстой кишки не является обязательным условием диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни. Данное исследование может быть полезным при проведении дифференциального диагноза диареи, в частности у симптоматических колонизированных пациентов, для исключения других причин (например, микроскопический колит или ВЗК). При нормальных результатах как эндоскопического, так и морфологического исследования маловероятно, что колонизация *C. difficile* является причиной диареи.

2.5. Иные диагностические исследования

• Рекомендуется консультация инфекциониста у пациентов с диареей, в том числе при отсутствии ответа на лечение или наступления клинического рецидива после лечения для исключения другой инфекционной причины диареи.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: в таких случаях необходимо исключение альтернативной причины диареи, например наложения другой инфекции [26].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение следует назначать в случаях характерной клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни и при положительных

результатах лабораторного тестирования образцов стула. Пациенты с осложненным течением *C. difficile*-ассоциированной болезни должны получать лечение условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Назначение лечения эмпирически возможно в случаях характерной клинической картины, в том числе молниеносного начала и прогрессирования симптомов, но отрицательных результатах первичного лабораторного тестирования (ИФА) или невозможности вовремя провести диагностическое обследование. Эмпирическая терапия увеличивает риск ложноотрицательных анализов ПЦР через 1–3 дня после лечения [5, 8]. Выбор препарата и схем лечения зависит от степени тяжести эпизода, наличия осложнений и того, является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией (см. раздел 1.5 «Классификация»). Ранее препаратом выбора в качестве первой линии лечения выступал Метронидазол, второй — Ванкомицин. Однако в настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих эффективность Ванкомицина в качестве препарата первой линии лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни [32]. Помимо меньшей эффективности в достижении клинической ремиссии в сравнении с Ванкомицином, при лечении Метронидазолом зачастую необходимо пролонгирование лечения до 14 дней в связи с отсроченным ответом на лечение, чаще возникают рецидивы в течение 30 дней после лечения, а также могут наблюдаться различные побочные эффекты, в том числе нейротоксичность при повторном и длительном применении [8, 26]. Ванкомицин существует в двух лекарственных формах: капсулы и порошок для приготовления раствора. Все международные рекомендации по лечению клостридиальной инфекции основаны на применении капсул. Достоверной разницы в эффективности двух форм нет, но при использовании раствора для лечения *C. difficile*-ассоциированной инфекции требуется большая стандартная суточная доза (1000 мг). Кроме того, раствор Ванкомицина может быть использован у пациентов с невозможностью проглотить капсулу. Ограничением назначения капсул также является их стоимость [33]. В зарубежных рекомендациях препаратом первой линии лечения помимо Ванкомицина является Фидаксомин, однако данный препарат не зарегистрирован в РФ. Целью лечения является клиническое улучшение, нормализация лабораторных показателей, показателей методов визуализации брюшной полости (при наличии их изменений), эндоскопической картины (при псевдомембранозном колите) и предотвращение рецидива заболевания.

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Общие рекомендации

• Рекомендуется отмена принимаемой антибактериальной терапии, служащей фактором риска (см. пункт 2.1. «Анамнез»), у пациентов

с *C. difficile*-ассоциированной болезнью для улучшения клинического ответа на лечение и снижения риска рецидивов [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: ключевую роль в лечении клостридиальной инфекции любой тяжести занимает как можно более быстрая отмена принимаемых антибактериальных препаратов, имеющих причинно-следственную и временную связь с развитием клинических симптомов, так как их дальнейшее применение снижает клинический ответ на лечение и увеличивает риск рецидивов. Отмену антибактериальной терапии следует рассматривать у всех пациентов с клостридиальной инфекцией, если это не противоречит лечению других заболеваний и состояний. Пациенты с легкой диареей, нормальным уровнем лейкоцитов и креатинина, у которых отсутствуют факторы риска тяжелого/осложненного течения заболевания (см. пункт 7) могут находиться под наблюдением в течение нескольких дней для оценки необходимости назначения дополнительного лечения помимо отмены антибактериальной терапии [26].

• Рекомендуется начинать терапию *C. difficile*-ассоциированной болезни эмпирически при наличии характерных признаков тяжелого/осложненного течения заболевания или при отсутствии возможности быстрого лабораторного тестирования для своевременного оказания медицинской помощи [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: решение вопроса о назначении лечения клостридиальной инфекции эмпирически зависит от тяжести течения заболевания и возможности быстрого лабораторного тестирования. В случае характерной клинической картины, но отрицательного результата первичного лабораторного тестирования (ИФА) также возможно эмпирическое назначение лечения [5]. В остальных случаях антибактериальную терапию клостридиальной инфекции следует начинать после лабораторного подтверждения диагноза для предотвращения необоснованного приема антибиотиков и связанного с этим роста полирезистентных штаммов [10].

• Не рекомендуется использовать препараты, замедляющие моторику кишки (например, Лоперамид) у пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью для снижения риска развития осложнений [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: использование препаратов, замедляющих моторику толстой кишки, не рекомендуется ввиду риска развития осложнений, таких как дилатация толстой кишки, перфорация и, соответственно, повышение уровня смертности. Несмотря на то что по результатам

нескольких когортных исследований не было значимого повышения риска осложнений при применении данных препаратов, а также отсутствуют проспективные и рандомизированные исследования, в международных клинических рекомендациях не рекомендован прием препаратов, замедляющих моторику у пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью [34].

• Рекомендуется проведение регидратационной терапии пациентам с клостридиальной инфекцией при наличии признаков нарушения водно-электролитного баланса [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 5).

3.1.2. *C. difficile*-ассоциированная болезнь легкой/умеренной степени тяжести

• Рекомендуется назначение Ванкомицина (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни легкой степени в качестве препарата первой линии лечения [5, 10, 24, 27, 32, 35].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: в сравнении с Метронидазолом у Ванкомицина минимальная системная абсорбция, поэтому он может быть назначен беременным и кормящим женщинам. Пациентам с ВЗК, иммунодефицитными состояниями в качестве препарата первой линии рекомендован Ванкомицин в стандартной дозе. При этом при ВЗК длительность терапии должна составлять минимум 14 дней, и целесообразно рассмотреть вопрос об эскалации принимаемой иммуносупрессивной терапии при отсутствии клинического ответа на лечение клостридиальной инфекции [27].

• Рекомендуется назначение Метронидазола (500 мг 3 раза в день перорально в течение 10–14 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни легкой степени при отсутствии возможности назначить Ванкомицин в качестве препарата первой линии лечения [8, 10, 24, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: если Ванкомицин недоступен или противопоказан, Метронидазол можно использовать в качестве альтернативы только при нетяжелом течении заболевания и отсутствии факторов риска тяжелого течения (см. пункт 7).

• Не рекомендуется назначение Рифаксимины пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни легкой/умеренной степени тяжести в качестве первой линии терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Рифаксимин *in vitro* показал антимикробную активность в отношении *C. difficile*, в связи с чем считается возможным

альтернативным препаратом для лечения. Кроме того, не оказывает негативного влияния на состав кишечной микробиоты, способствует росту *Lactobacillus*. Однако в настоящее время недостаточно убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать его в качестве альтернативного препарата первой линии для лечения пациентов с клостридиальной инфекцией легкой/умеренной степени тяжести. Также не получено данных о его превосходстве над Ванкомицином или Метронидазолом [8]. По результатам одного поперечного исследования Рифаксимин показал эффективность у данной группы пациентов при отсутствии ответа на лечение Метронидазолом [36]. Необходимы дальнейшие качественные исследования.

3.1.3. *C. difficile*-ассоциированная болезнь тяжелого течения

• Рекомендуется назначение Ванкомицина (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения в качестве препарата первой линии лечения [5, 8, 10, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется назначение Метронидазола парентерально 500 мг 3 раза в день каждые 8 часов пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения при невозможности назначения пероральной формы Ванкомицина в качестве альтернативного препарата первой линии лечения [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: у пациентов с тяжелым течением клостридиальной инфекции и нарушением пассажа по тонкой кишке возможно назначение Метронидазола в/в, поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится через желчевыводящие пути в тонкую кишку.

3.1.4. *C. difficile*-ассоциированная болезнь осложненного течения

• Рекомендуется назначение Ванкомицина 500 мг перорально или через зонд 4 раза в день пациентам с осложненным течением клостридиальной инфекции в качестве первой линии консервативного лечения [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: на протяжении длительного времени Ванкомицин, назначаемый перорально в высоких дозах, был препаратом выбора у пациентов с осложненным течением клостридиальной инфекции, но, несмотря на это, отсутствуют доказательства высокого качества [10]. Это связано в первую очередь с отсутствием высококачественных рандомизированных исследований ввиду

того, что осложненное течение клостридиальной инфекции встречается редко [29].

- Рекомендуется назначение Ванкомицина ректально 500 мг в 100 мл физиологического раствора каждые 6 часов у пациентов с осложненной клостридиальной инфекцией при подозрении на кишечную непроходимость в качестве препарата первой линии консервативного лечения [8, 10, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Ванкомицин в виде клизм следует вводить с осторожностью ввиду риска перфорации толстой кишки [8]. Также не вполне изучено, выходит ли достаточное количество препарата за пределы левых отделов толстой кишки при таком способе введения [10].

- Рекомендуется назначение Метронидазола парентерально 500 мг 3 раза в день каждые 8 часов совместно с пероральным или ректальным Ванкомицином пациентам с осложненным течением клостридиальной инфекции в качестве первой линии консервативного лечения [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: при внутривенном введении Метронидазол может достигать лечебной концентрации в воспаленной стенке толстой кишки [10].

3.1.5. Рецидивирующая

***C. difficile*-ассоциированная болезнь**

Предполагается, что у четверти пациентов будет еще как минимум один эпизод после лечения Метронидазолом или Ванкомицином. Последующие эпизоды могут быть вызваны леченным ранее штаммом (рецидив) или колонизацией новым штаммом (реинфекция) при наличии факторов риска (см. раздел 2.1. «Анамнез»). Независимо от штамма лечение будет одинаковым [8, 26]. Для определения оптимальной тактики лечения важно дифференцировать первый рецидив от рецидивирующего течения с более чем одним эпизодом [29].

Лечение первого рецидива

***C. difficile*-ассоциированной болезни**

- Рекомендуется назначение Ванкомицина в режиме постепенного снижения дозы или пульс-режима (125 мг четыре раза в день в течение первых 10–14 дней, затем по 125 мг два раза в день в течение 7 дней, затем 125 мг один раз в день в течение 7 дней, а затем по 125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель) пациентам с первым рецидивом клостридиальной инфекции, если для лечения первого эпизода применялся стандартный курс Ванкомицина или Метронидазола [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: результаты нескольких исследований показали, что пульс-терапия и постепенное снижение дозы Ванкомицина у пациентов с рецидивом клостридиальной инфекции

обеспечивают эффективность лечения до 74 %, особенно если для лечения первого эпизода использовался стандартный курс Ванкомицина или Метронидазола в стандартных дозах в течение 10 дней [8, 37]. Назначение пролонгированной терапии Ванкомицином предполагает уничтожение вегетативных спор, находившихся в состоянии покоя при 10-дневном курсе лечения [8]. Назначение Метронидазола не рекомендуется для лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции, поскольку частота начального и устойчивого ответа ниже, чем для Ванкомицина [10].

- Рекомендуется назначение Ванкомицина стандартным 10-дневным курсом у пациентов с первым рецидивом клостридиальной инфекции, если для лечения первого эпизода применялся Метронидазол [10, 24, 26, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Лечение последующих рецидивов

***C. difficile*-ассоциированной болезни**

- Рекомендуется назначение Ванкомицина в режиме постепенного снижения дозы или пульс-режима для лечения пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [10, 24, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Рекомендуется назначение Ванкомицина стандартным 10-дневным курсом с последующим назначением Рифаксимины у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [10, 24, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: по результатам исследований предполагается, что назначение Рифаксимины после основного курса лечения может быть эффективной мерой снижения частоты рецидивов. Согласно международным рекомендациям Рифаксимин следует назначать после основного курса лечения в дозировке 400 мг три раза в день в течение 20 дней. Однако вопрос о целесообразности, дозировке и длительности остается спорным, особенно среди пациентов с высоким риском рецидива [38]. В небольшом РКИ пациенты получали Рифаксимин в дозе 400 мг три раза в день или плацебо в течение 20 дней сразу после завершения стандартной терапии. Рецидивы возникли у 5 из 33 (15 %) пациентов, получавших Рифаксимин, и у 11 из 35 (31 %) пациентов, получавших плацебо ($p = 0,11$) [39]. В другом исследовании 4-недельный курс приема Рифаксимины (400 мг три раза в день на протяжении 4 недель либо 400 мг три раза в день первые 2 недели, а далее 200 мг три раза в день в последующие 2 недели) достоверно снижал риск рецидивов в течение последующих 12 недель [38]. Необходимы дальнейшие исследования высокого качества. Одной из потенциальных проблем, связанных с использованием

Рифаксимина, является возможность возникновения резистентности [10, 40].

3.2. Хирургическое лечение

• Рекомендуется консультация хирурга пациентам с осложненным течением клостридиальной инфекции при отсутствии клинического улучшения или повышении уровня лактата ($\geq 2,2$ ммоль/л) или лейкоцитозе ($\geq 20 \times 10^9$ /л) для решения вопроса о хирургическом лечении [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: хирургическое вмешательство влияет на прогноз пациента с осложненным течением клостридиальной инфекции. Показаниями для хирургического лечения служат токсический мегаколон, илеус, перфорация толстой кишки, перитонит, септический шок, синдром системной воспалительной реакции. Дополнительными факторами, связанными с повышенной смертностью, и служащими дополнительными маркерами тяжести и показаниями к оперативному лечению, являются лейкоцитоз $\geq 25 \times 10^9$ /л и повышение уровня лактата ≥ 5 ммоль/л. Хирургическое лечение может быть рассмотрено в случаях неэффективности всех консервативных методов лечения [26]. В систематическом обзоре было показано, что самыми сильными предикторами послеоперационной смертности являются предоперационная интубация, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность и шок, требующий назначения вазопрессоров. Тотальная колэктомия с выведением илеостомы была связана с самыми низкими показателями смертности и повторных хирургических вмешательств. Однако менее обширные хирургические вмешательства могут быть рассмотрены для пациентов с ранней стадией заболевания [8].

• Рекомендуется субтотальная колэктомия с концевой илеостомой и сохранением ушитой культи прямой кишки у пациентов с осложненным течением клостридиальной инфекции для улучшения прогноза пациента [10, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: субтотальная колэктомия является общепринятым методом хирургического лечения у пациентов с мегаколоном, перфорацией толстой кишки, острым животом, а также у пациентов с септическим шоком и связанной с ним полиорганной недостаточностью, снижая риск смертности [10, 26]. Несмотря на значительный объем (удаление большей части инфицированной толстой кишки), данный метод хирургического лечения позволяет избежать анастомоза с оставшейся частью прямой кишки путем наложения илеостомы и в дальнейшей перспективе закрыть стому пациента [27].

• Рекомендуется в качестве альтернативного метода хирургического лечения проведение отводящей

петлевой илеостомии с интраоперационным антеградным промыванием толстой кишки и последующим внутрисветным введением Ванкомицина у пациентов осложненной клостридиальной инфекцией для улучшения результатов лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: данный альтернативный метод хирургического лечения был предложен не так давно, в 2011 г. Он включает в себя создание отводящей петлевой илеостомы с интраоперационным антеградным промыванием толстой кишки и последующим 10-дневным послеоперационным внутрисветным введением Ванкомицина через илеостому. Данный метод позволяет сохранить толстую кишку и является менее инвазивным (проводится лапароскопически). Несмотря на преимущества данного метода и его эффективность, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения его эффективности [10, 26, 41]. Были опубликованы результаты ретроспективного исследования, включившего 3201 пациента с *C. difficile*-ассоциированной болезнью, среди которых 613 перенесли петлевую илеостомию и 2408 — субтотальную колэктомию. Значимых различий в госпитальной летальности получено не было (25,96 и 31,18 %, соответственно, $p = 0,28$) [42]. Решение об объеме оперативного лечения принимает хирург.

3.3. Иное лечение

За последние несколько десятилетий благодаря многочисленным исследованиям приобрела популярность трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ), которая в настоящее время является быстро развивающейся отраслью терапии [8]. Фундаментальной концепцией является доставка физиологичной фекальной микрофлоры из стула здорового донора в кишечник пациента с клостридиальной инфекцией для коррекции нарушения состава кишечной микрофлоры. С момента его первого описания, датированного 1983 г., многочисленные систематические обзоры и РКИ продемонстрировали эффективность и безопасность данного метода лечения среди пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией. ТФМ была включена в более ранние международные клинические рекомендации по лечению рецидивирующей клостридиальной инфекции, а также предполагается ее эффективность у пациентов с тяжелым/осложненным течением, не отвечающим на стандартный курс терапии при невозможности проведения хирургического лечения [10, 24, 27]. Изучено несколько методов доставки образцов от здорового донора — через зонд (оро-, назогастральный, назодуоденальный, назоеюнальный, толстокишечный трансэндоскопический), инфузию с помощью колоноскопии, клизмы и пероральные капсулы с замороженной или лиофилизированной

микробиотой. Было показано, что все методы имеют хороший уровень безопасности и схожие показатели эффективности (от 82 до 95 % после одной или двух трансплантаций в большинстве исследований [8]).

Однако из опубликованных исследований не до конца ясно, какой путь введения более эффективен, так как отсутствуют рандомизированные исследования. Каждый из методов обладает своими преимуществами и недостатками. Например, низкая стоимость и отсутствие необходимости в седации, но невозможность осмотра слизистой толстой кишки при применении зонда, необходимость в седации и инвазивность, но возможность осмотра слизистой толстой кишки и взятия биопсии при использовании колоноскопии, простота и неинвазивность, но невозможность достичь левых отделов при использовании клизм, а также неинвазивность и простота, но высокая стоимость при использовании капсул.

Как правило, ТФМ хорошо переносится пациентами и имеет минимальные краткосрочные побочные эффекты, например боль в животе, вздутие живота, диарея, запор. Также описаны более тяжелые осложнения, связанные с переносом образцов стула, такие как микроперфорация толстой кишки, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), перитонит [43]. Долгосрочные последствия изменения микробиоты кишечника посредством ТФМ неизвестны. Учитывая разнообразие источников донорского стула, может наблюдаться рост бактерий, значение которых в настоящее время неизвестно, и некультивируемых бактерий, которые могут привести к непредвиденным последствиям для здоровья реципиента.

В 2012 г. было проведено исследование с участием 77 пациентов, в котором наблюдали за реципиентами ТФМ в течение 3 месяцев. У четырех из них (5 %) развились аутоиммунные или ревматологические заболевания. Однако нет достоверных доказательств причинно-следственной связи ТФМ с развитием этих заболеваний, что требует дальнейшего изучения [44]. Сложность проведения ТФМ заключается в отсутствии стандартизированных протоколов скрининга и отбора образцов стула, а также стандартизированных критериев выбора доноров. Тщательный отбор здорового донора является важнейшим шагом для предотвращения ятрогенной передачи инфекций [8, 43]. В настоящее время проводятся клинические исследования фазы III для дальнейшего изучения эффективности и возможности использования ТФМ в качестве первой линии лечения клостридиальной инфекции [8].

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам с тяжелым и осложненным течением клостридиальной инфекции, рефрактерностью к консервативному лечению и невозможностью проведения оперативного лечения [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: имеются убедительные данные, позволяющие рассматривать ТФМ для лечения пациентов с клостридиальной инфекцией тяжелого/осложненного течения, не отвечающих на стандартный курс лечения (в течение 48–72 часов) и которые не подходят для проведения хирургического лечения. ТФМ может способствовать не только увеличению эффективности лечения, но также снижению риска колэктомии, сепсиса и смертности. Для достижения стойкого ответа может быть недостаточно одной процедуры ТФМ, а требуются несколько последовательных процедур в короткой последовательности (каждые 3–5 дней). Четкого протокола по режимам проведения ТФМ в настоящее время нет. Имеются клинические данные о возможности возобновления терапии Ванкомицином между процедурами ТФМ в данной группе пациентов для увеличения эффективности лечения или проведения ТФМ в ранние сроки после установки диагноза на фоне основного курса лечения [27].

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам с рецидивирующей клостридиальной инфекцией при неэффективности стандартной антибактериальной терапии [8, 10, 24, 26, 27, 29, 45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: клинические исследования у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией показали значительное нарушение разнообразия кишечной микробиоты, а также относительной численности бактериальной популяции [10]. Было показано, что эффективность ТФМ превосходит стандартную антибактериальную терапию по клинической эффективности и более низкой частоте рецидивов [8, 46, 47]. Кроме того, назначение ТФМ после лечения Ванкомицином превосходит монотерапию Ванкомицином у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [8, 47].

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [10, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции с помощью колоноскопа или капсул с замороженной или лиофилизированной микробиотой [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции с помощью клизм при недоступности других методов введения для улучшения эффективности процедуры [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

• Рекомендуется проведение повторной ТФМ пациентам с рецидивом клостридиальной инфекции в течение 8 недель после первой трансплантации для улучшения эффективности процедуры и снижения риска последующих рецидивов [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).**3.4. Оценка эффективности лечения**

• Рекомендуется оценка клинических симптомов и, при наличии изменений, лабораторных данных и результатов инструментального обследования у пациентов, получающих лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни, для определения эффективности лечения [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: в зависимости от степени тяжести клостридиальной инфекции оценка эффективности лечения включает оценку динамики клинических симптомов (нормализация стула, купирование боли в животе, нормализация температуры тела, исчезновение признаков дегидратации), лабораторных показателей (в частности, нормализация уровня лейкоцитов), показателей дополнительного инструментального обследования (толщина стенки и просвета кишки по данным УЗИ, МСКТ). Неспецифические фекальные маркеры воспаления (кальпротектин, лактоферрин) не подходят в качестве инструмента для оценки эффективности лечения.

• Не рекомендуется проводить повторное тестирование образцов стула у получавших терапию по поводу клостридиальной инфекции с целью оценки эффективности лечения для предотвращения ложноположительных результатов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: повторное тестирование для оценки эффективности лечения не рекомендуется из-за высокого риска ложноположительных результатов, очень низкой диагностической ценности (2 %) и вероятности ненужного длительного лечения, поскольку более чем у 60 % пациентов могут быть положительные результаты даже после лечения из-за бессимптомного выделения спор в течение 6 недель [5, 8, 10, 25]. Также примерно в 25 % случаев после лечения клостридиальной инфекции может быть развитие постинфекционного синдрома раздраженного кишечника, диарейного или смешанного варианта [27].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений и нежелательных последствий хирургического лечения.

При легком или умеренном течении заболевания лечение проводится в амбулаторных условиях. Тяжелое или осложненное течение заболевания требуют госпитализации в круглосуточный стационар с отделением реанимации и интенсивной терапии.

У пациентов, которым потребовалось хирургическое лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни возможна реабилитация в три этапа.

1-й этап — ранняя реабилитация, осуществляется непосредственно после хирургического лечения со 2-х по 14-е сутки. Основной задачей данного этапа является восстановление нормального функционирования ЖКТ после хирургического вмешательства. Именно на этом этапе чаще всего выявляются и должны быть скорректированы нарушения мочеиспускания. Важная роль отводится также контролю гомеостаза, мероприятия, направленным на заживление послеоперационных ран, купированию послеоперационного болевого синдрома, активизации пациента. В данный период проводится контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы крови, общего анализа мочи.

2-й этап реабилитации начинается после 15 суток и продолжается по мере необходимости в последующем. Направлен на окончательное заживление послеоперационных ран с контролем за деятельностью ЖКТ и других систем организма. Данный этап возможно осуществлять как амбулаторно, так и в условиях стационара дневного или круглосуточного пребывания.

3-й этап реабилитации осуществляется в поздний реабилитационный период у пациентов перед реконструктивно-восстановительной операцией. Основной задачей на данном этапе является компенсация функции ЖКТ, мероприятия, направленные на выявление и коррекцию функции запирающего аппарата прямой кишки.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактические меры включают в себя предотвращение развития *C. difficile*-ассоциированной болезни (первичная профилактика) и рецидивов заболевания (вторичная профилактика). Учитывая то, что инфекция *C. difficile* является самой частой нозокомиальной инфекцией, а споры *C. difficile* обладают высокой контагиозностью, также выделяют профилактические меры распространения инфекции в стационаре при установленном случае заболевания.

5.1. Профилактика развития *C. difficile*-ассоциированной болезни (первичная профилактика)

• Рекомендуется рациональное использование антибактериальной терапии строго по показаниям для снижения риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [10, 25–27, 48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: рациональное использование антибиотиков, а именно минимизирование частоты, длительности и количества принимаемых препаратов, является основной мерой профилактики клостридиальной инфекции. Основные аспекты такого использования антибиотиков включают назначение их для лечения бактериальных, но не вирусных инфекций, строго по показаниям, прием антибиотика пациентом точно по назначению лечащего врача, а также предпочтителен выбор антибактериального препарата, действующего на определенный микроорганизм или группу микроорганизмов, но не широкого спектра действия [49]. В частности, следует ограничить прием фторхинолонов, клиндамицина и цефалоспоринов [10]. Также было показано, что частота клостридиальной инфекции увеличивается параллельно с увеличением количества принимаемых антибиотиков. Доказано, что рациональное использование антибиотиков является наиболее экономически эффективным методом значимого снижения заболеваемости клостридиальной инфекцией [8].

• Рекомендуется добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 пациентам, получающим антибактериальные препараты, для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни [50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: более ранний метаанализ и систематический обзор показал значительное снижение риска развития *C. difficile*-ассоциированной диареи на фоне приема антибиотиков, особенно у госпитализированных пациентов, при применении пробиотических штаммов *Lactobacillus*, *Saccharomyces* и смеси пробиотических штаммов [51]. В недавнем метаанализе оценили 19 РКИ, включивших 6261 пациента, получавших *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Streptococcus* spp, из них пробиотические штаммы *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., и *Streptococcus* spp. использовались отдельно или в комбинации. Исследование показало многообещающие результаты со снижением на > 50 % частоты клостридиальной инфекции у пациентов, получавших пробиотики одновременно с антибиотиками (без конкретизации пробиотического штамма). Причем эффективность была выше при назначении пробиотиков ближе к первой дозе антибиотика [52].

Прямым ингибирующим действием на токсины *C. difficile* обладает *Saccharomyces boulardii*

(*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745). Было показано, что этот пробиотический штамм ингибирует адгезию токсина А *C. difficile* к эпителиальным клеткам за счет продукции протеазы, инактивирующей рецептор для токсина А *C. difficile*, препятствует образованию биопленки *C. difficile* (in vitro) и стимулирует образование антител против токсина А *C. difficile*. Кроме того, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способствует нормализации состава кишечной микробиоты, увеличению продукции КЦЖК, снижению воспалительной реакции за счет ингибирования продукции провоспалительного цитокина ИЛ-8 и подавления ядерного фактора транскрипции κВ (NF-κВ), а также образования вторичных желчных кислот, способных ингибировать вегетативные формы *C. difficile* [53–56]. *Saccharomyces boulardii* стабилен в широком диапазоне рН, включая низкие значения, при воздействии солей желчных кислот и желудочно-кишечных ферментов, а также устойчив к действию антибактериальных препаратов, так как относится к виду грибов (дрожжей) [57].

Результаты большого метаанализа подтверждают положительный эффект *Saccharomyces boulardii* в профилактике первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни [58]. В недавнем крупном когортном исследовании с участием 8763 госпитализированных пациентов было показано, что у пациентов, получавших *Saccharomyces boulardii* одновременно с назначением антибиотиков, риск развития клостридиальной инфекции был ниже (ОШ = 0,57, 95 % ДИ 0,33–0,96) по сравнению с пациентами, не получавшими *Saccharomyces boulardii* ($p = 0,035$), при этом эффективность была достоверно выше при раннем назначении *Saccharomyces boulardii* [59].

На территории РФ в качестве лекарственного средства зарегистрирован пробиотик, в составе которого есть штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (по данным Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). Включен в Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых как лекарственное средство для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, *C. difficile*-ассоциированной болезни [50]. Рекомендуемая доза *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 — 5×10^9 КОЕ 2 раза в день. Ограничением приема данного пробиотика является возможная фунгемия у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с ЦВК (центральной венозной катетером) [57].

• Не рекомендуется прекращать лечение ИПП у пациентов при наличии показаний к их применению с целью снижения риска развития клостридиальной инфекции [10, 25].

Комментарии: несмотря на клинические данные, свидетельствующие о повышенном риске развития *C. difficile* при приеме ИПП, неоднородность данных, роль искажающих факторов, отсутствие взаимосвязи «доза — реакция» и другие методологические соображения существенно ограничивают их практическое применение. Как и любое другое лекарственное средство, ИПП должны назначаться строго по показаниям, особенно у пациентов высокого риска развития клостридиальной инфекции.

5.2. Профилактика рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни (вторичная профилактика)

• Рекомендуется выбор антибактериального препарата, связанного с более низким риском развития *C. difficile*-ассоциированной болезни пациентам, которым проведен успешный курс лечения первого эпизода Ванкомицином или Метронидазолом, но требуется дальнейшее лечение системными антибактериальными препаратами, для профилактики дальнейших рецидивов [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: использование дополнительных антибиотиков (кроме тех, которые используются для лечения клостридиальной инфекции) связано с повышенным риском длительной диареи и рецидива клостридиальной инфекции, поэтому их следует прекратить. Однако, если такая терапия необходима, предпочтительно выбирать антибиотики, которые связаны с более низким риском клостридиальной инфекции, такие как макролиды, аминогликозиды, сульфаниламиды, ванкомицин или тетрациклины.

• Рекомендуется эмпирическое назначение Ванкомицина перорально в низких дозах пациентам, получавшим лечение по поводу клостридиальной инфекции, в том числе с рецидивирующей клостридиальной инфекцией, и имеющим риск дальнейшего рецидивирования, но которым требуется дальнейшее назначение системных антибиотиков для профилактики дальнейших рецидивов клостридиальной инфекции [27, 60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: пациенты, которым требуется дальнейшее назначение системных антибиотиков сразу или через короткое время после лечения клостридиальной инфекции, подвержены повышенному риску рецидива клостридиальной инфекции и осложнений [10]. В таких случаях предполагается продление лечения Ванкомицином или назначение его эмпирически, но в более низких дозах (например, 125 мг в сутки). Однако

исследования немногочисленны и данные их противоречивы. В одном ретроспективном исследовании продление курса Ванкомицина более чем на 10–14 дней не показало положительных результатов в снижении риска рецидива [62]. Опубликовано два ретроспективных когортных исследования, в которых изучался риск рецидива клостридиальной инфекции после успешного лечения первого эпизода у пациентов, получавших последующее лечение антибиотиками в сочетании или без с приемом Ванкомицина, доза и режим приема которого различались, и без назначения данного препарата [63, 64]. Оба исследования показали снижение риска рецидива при эмпирическом назначении Ванкомицина при приеме антибиотиков в течение 90 дней или при повторной госпитализации в течение 1–22 месяцев после лечения эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни. Одно исследование показало снижение риска у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией, но не у пациентов с одним эпизодом в анамнезе [64]. В настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные исследования вторичной профилактики клостридиальной инфекции, которые могли бы послужить в качестве рекомендаций, но назначение Ванкомицина в малых дозах на фоне приема системных антибиотиков может быть целесообразным. Факторами, влияющими на необходимость такой профилактики, могут быть период времени между лечением эпизода клостридиальной инфекции и необходимостью назначения системных антибиотиков, количество и тяжесть предыдущих эпизодов, коморбидность пациента [10].

• Рекомендуется добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 к основному курсу лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [27, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: По результатам систематических обзоров и метаанализов *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 показал хорошие результаты в профилактике дальнейших рецидивов у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией при добавлении к основному курсу лечения [45, 65, 66]. Рекомендуемая доза *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 — 5×10^9 КОЕ 2 раза в день.

• Рекомендуется добавление пребиотика олигофруктозы к основному курсу лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: рекомендуемая доза олигофруктозы — 4 г 3 раза в день.

• Рекомендуется назначение Безлтоксумаба в сочетании со стандартным курсом лечения у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией или наличием факторов риска рецидива клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Безлтоксумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, нейтрализующее токсин *B. C. difficile*. Препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в 2016 г. для снижения риска рецидивов у пациентов из группы высокого риска, получающих лечение по поводу клостридиальной инфекции [8, 26]. Также препарат зарегистрирован в РФ (по данным Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). В двух многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы было показано, что у пациентов, получавших Безлтоксумаб, наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни после 12 недель лечения. Хотя большинство пациентов получали препарат в течение 6 дней после начала стандартного лечения антибиотиками, не было никаких различий в частоте рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от времени инфузии безлтоксумаба [67]. Препарат вводят в дозе 10 мг/кг в виде инфузии в течение 60 минут без необходимости корректировки дозы при почечной или печеночной недостаточности. Несмотря на хорошую переносимость, у 10 % пациентов были отмечены побочные инфузионные реакции, препарат нужно с осторожностью применять у пациентов с сердечной недостаточностью [8]. Результаты исследований показали, что применение Безлтоксумаба снижает не только риск рецидивов, но также необходимость в проведении ТФМ (трансплантации фекальной микробиоты), способствует сокращению повторных госпитализаций в течение 30 дней у пациентов с одним или несколькими факторами риска рецидива и сокращению сроков госпитализаций [68, 69]. Эффективность данного препарата в снижении риска рецидива клостридиальной инфекции не зависит от выбора антибактериального препарата, стандартного курса лечения, времени постановки диагноза и времени инфузии [70]. Несмотря на многообещающие свойства препарата, необходимы дальнейшие исследования для сравнения с ТФМ, стандартным курсом антибактериальной терапии в отношении эффективности, безопасности и стоимости [8, 29].

• Не рекомендуется прекращать лечение ИПП у пациентов с клостридиальной инфекцией

при наличии показаний к их применению с целью снижения риска рецидива [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: пациенты с клостридиальной инфекцией должны быть оценены на предмет целесообразности назначения антисекреторной терапии. Терапия должна быть продолжена при наличии соответствующих показаний.

5.3. Профилактика распространения *C. difficile* в стационаре

• Рекомендуется размещать пациентов с диагностированной клостридиальной инфекцией в отдельных палатах с отдельным туалетом для предотвращения дальнейшей передачи инфекции в стационаре [5, 10, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: в случае ограниченного количества одноместных палат с отдельным туалетом предпочтение следует отдавать пациентам с недержанием кала. Помимо этого, должна быть обеспечена доступность для мытья рук и душа, чтобы уменьшить количество спор на коже пациента. В случае невозможности размещения в отдельной палате следует избегать контактов между пациентами (например, чтение одних и тех же книг/журналов, использование одного и того же телефона), у пациента должна быть отдельная мебель.

• Рекомендуется группировать пациентов, инфицированных *C. difficile*, и размещать их отдельно от пациентов, инфицированных другими микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (например, метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* или ванкомицин-резистентным штаммом *Enterococcus*), для предотвращения дальнейшей перекрестной передачи инфекции в стационаре [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется использование перчаток и халатов медицинскими работниками при входе в палату и оказании медицинской помощи пациенту с *C. difficile*-ассоциированной болезнью для предотвращения риска дальнейшего распространения инфекции [5, 10, 25–27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: ношение перчаток в сочетании с гигиеной рук должно снизить концентрацию *C. difficile* на руках медицинского персонала. Следует также соблюдать осторожность, чтобы предотвратить загрязнение рук при снятии перчаток. Использование халатов, желативно одноразовых, было рекомендовано из-за потенциального загрязнения *C. difficile* рабочей формы медицинского персонала и высокого качества доказательств снижения передачи других

кишечных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

• Рекомендуется соблюдать превентивные меры предосторожности при контакте с пациентом с подозрением на клостридиальную инфекцию до получения результатов лабораторного обследования [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется продолжить соблюдать меры предосторожности при контакте с пациентом с диагностированной *C. difficile*-инфекцией в течение минимум 48 часов после купирования диареи [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Рекомендуется соблюдать гигиену рук после контакта с пациентом с клостридиальной инфекцией или после снятия перчаток для предотвращения риска дальнейшего распространения инфекции [5, 10, 25–27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: гигиена считается основной мерой профилактики распространения инфекции и включает мытье рук под проточной водой с мылом или средством на спиртовой основе. Однако споры *C. difficile* обладают высокой устойчивостью к спирту, в связи с чем во время вспышки клостридиальной инфекции или при возможным контакте с образцами стула пациента предпочтение следует отдать обработке рук водой с мылом до и после ухода за пациентом. Также было показано, что антисептик, содержащий Хлоргексидин, более эффективен, чем мыло, для устранения спор *C. difficile* с рук медицинского персонала. Однако качественных клинических исследований проведено не было. Считается, что степень загрязнения поверхностей спорами *C. difficile* в медицинском учреждении коррелирует со степенью загрязнения рук медицинского персонала.

• Рекомендуется тщательная очистка и дезинфекция многоразового медицинского оборудования после его использования у пациента с клостридиальной инфекцией для предотвращения распространения инфекции [10, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: по возможности рекомендовано использовать одноразовое медицинское оборудование. Медицинское оборудование многоразового применения следует размещать в палате пациента. Очистку и дезинфекцию многоразового оборудования следует проводить после каждого контакта с пациентом с клостридиальной инфекцией. Для этих целей предпочтительно использовать спороцидное дезинфицирующее средство, которое совместимо с использованным оборудованием.

• Рекомендуется проводить уборку палаты спороцидным средством при вспышках клостридиальной инфекции в стационаре или при повторных случаях в одной и той же палате [5, 10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: ежедневную уборку со спороцидным средством следует рассматривать в сочетании с другими мерами по предотвращению клостридиальной инфекции во время вспышек или при наличии данных о повторных случаях в одном и том же помещении. Растворы на основе хлора обычно рекомендуются для очистки окружающей среды, при этом концентрация хлора 1000 частей на миллион является эффективной, а концентрация 5000 частей на миллион является наиболее оптимальным выбором. После выписки палата больного должна быть тщательно продезинфицирована.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в стационар: ввиду того что заболевание является острым, госпитализация в круглосуточный стационар проводится в экстренном порядке при наличии следующих клинических ситуаций:

- 1) непереносимость пероральных препаратов для лечения,
- 2) обезвоживание,
- 3) наличие факторов риска тяжелого/осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни,
- 4) госпитализация или перевод в отделение интенсивной терапии показаны при тяжелом течении заболевания или развитии осложнений (септический шок, сепсис, токсический мегаколон, перитонит, тяжелая дегидратация с гипотонией и дисфункцией органов-мишеней).

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) уменьшение выраженности клинических симптомов (нормализация стула, температуры тела, купирование боли в животе),
- 2) нормализация лабораторных показателей,
- 3) нормализация результатов инструментальных методов исследования, в том числе визуализации органов брюшной полости (толщина стенок толстой кишки) и эндоскопического исследования (исчезновение псевдомембран по данным колоноскопии при псевдомембранозном колите),
- 4) нормализация функции других органов и систем, вовлеченных в патологический процесс при осложненном течении заболевания (например, почек при развитии почечной недостаточности и т. д.),
- 5) отказ пациента или его законного представителя от получения медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара,

6) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогностические факторы тяжелого/осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни

включают: пожилой возраст (≥ 65 лет), лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9/\text{л}$), гипоальбуминемию (альбумин сыворотки < 30 г/л), повышение уровня креатинина в сыворотке крови ($> 1,5$ мг/дл или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина, или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25 % по сравнению с исходным уровнем), инфицирование гипервирулентным штаммом NAP1/V1/027. Здесь важно отметить, что у пациентов со злокачественными новообразованиями и гематологическими заболеваниями количество лейкоцитов и креатинина могут иметь тенденцию к снижению. В связи с этим не все вышеперечисленные факторы могут быть применимы для данной группы пациентов и необходим персонализированный подход [10, 29].

Приложение А. Методология разработки клинических рекомендаций

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ No.	Критерии оценки качества Quality assessment criteria	Оценка выполнения (да/нет) Performed (Yes/No)
1	Проведены лабораторные тесты на наличие инфекции <i>C. difficile</i> у пациента с диареей (не менее 2-х) Laboratory tests for <i>C. difficile</i> infection in a patient with diarrhea performed (at least 2)	Да/нет Yes/No
2	Проведены общий (клинический) анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, глюкоза, натрий, калий, С-реактивный белок) Complete blood count, blood chemistry tests (total protein, albumin, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, sodium, potassium, C-reactive protein) performed	Да/нет Yes/No
3	Выполнено УЗИ органов брюшной полости Abdominal ultrasonography performed	Да/нет Yes/No
4	Выполнено МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием при тяжелом течении заболевания Abdominal MSCT with intravenous contrast-enhancement performed in case of severe disease	Да/нет Yes/No
5	Выполнена колоноскопия с биопсией слизистой толстой кишки (при наличии показаний) Colonoscopy with biopsy of the colon mucosa performed (if indicated)	Да/нет Yes/No
6	Выполнено морфологическое исследование биоптатов слизистой толстой кишки (при наличии показаний) Morphological examination of biopsies of the colon mucosa performed (if indicated)	Да/нет Yes/No
7	Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости (при наличии показаний) Plain abdominal radiography performed (if indicated)	Да/нет Yes/No
8	Назначен Ванкомицин Vancomycin prescribed	Да/нет Yes/No
9	Назначен Метронидазол Metronidazole prescribed	Да/нет Yes/No
10	Назначена адекватная коррекция водно-электролитного баланса Adequate correction of water and electrolyte balance prescribed	Да/нет Yes/No
11	Проведена консультация хирурга (при наличии показаний) Surgeon consulted (if indicated)	Да/нет Yes/No
12	Проведены меры профилактики распространения инфекции <i>C. difficile</i> в стационаре Measures taken to prevent the spread of <i>C. difficile</i> infection in the hospital	Да/нет Yes/No

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе *C. difficile*-ассоциированной болезни, познакомить с применяющимися в настоящее время алгоритмами диагностики, оценки степени тяжести, методах профилактики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-гастроэнтерологи,
- 2) врачи-терапевты,
- 3) врачи-инфекционисты,
- 4) врачи общей практики (семейные врачи),
- 5) врачи-колопроктологи,
- 6) врачи-хирурги,
- 7) врачи-эндоскописты.

В предлагаемых клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данному заболеванию

Таблица 1 (Приложение А). Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1 (Appendix A). Grading of Levels of Evidence (GLE for diagnostic methods (diagnostic interventions))

УДД GLE	Расшифровка Explanation
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Systematic reviews of studies with reference method control or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Individual studies with reference method control or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, excluding randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Studies without sequential control with a reference method or studies with a reference method that is not independent of the study method or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая Non-comparative studies, case reports
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов There is only a rationale for the mechanism of action or expert opinion

Таблица 2 (Приложение А). Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2 (Appendix A). Grading of Levels of Evidence (GLE) for prevention, treatment and rehabilitation methods (preventive, curative, rehabilitative interventions)

УДД GLE	Расшифровка Explanation
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа Systematic review of RCTs using meta-analysis
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа Individual RCTs and systematic reviews of studies of any design, excluding RCTs, using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай — контроль» Non-comparative studies, case reports or case series, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов There is only a rationale for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion

Таблица 3 (Приложение А). Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3 (Appendix A). Grading of Recommendations (GoR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР GoR	Расшифровка Explanation
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) Strong recommendation (all efficacy measures (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Conditional recommendation (not all efficacy measures (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their findings are inconsistent for the outcomes of interest)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Weak recommendation (lack of good quality evidence (all efficacy measures (outcomes) considered are unimportant, all studies are of low methodological quality and their conclusions are inconsistent for the outcomes of interest)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Статья 76 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в части разработки и утверждения медицинскими профессиональными некоммерческими организациями клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи;

2. Приказ от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гастроэнтерология”»;

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.12.2015 № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритмы лабораторного обследования образцов стула для диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни

Схема 1.

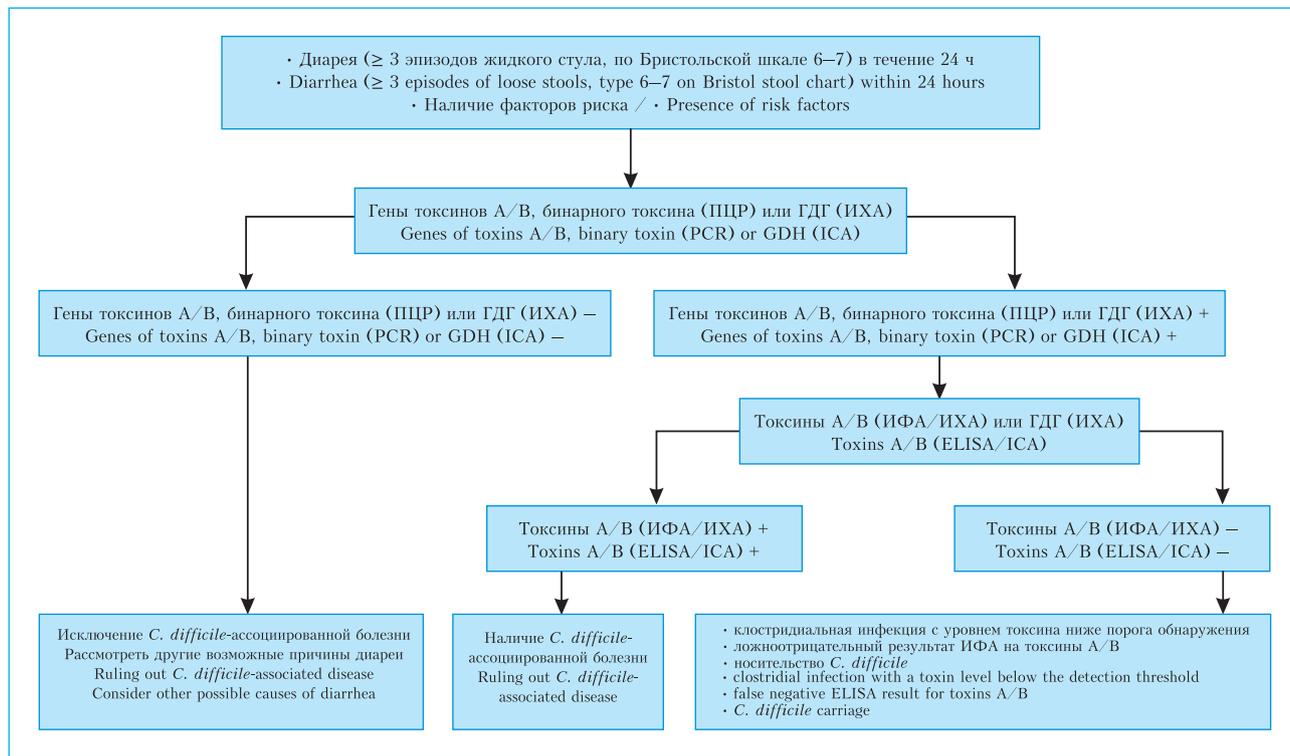
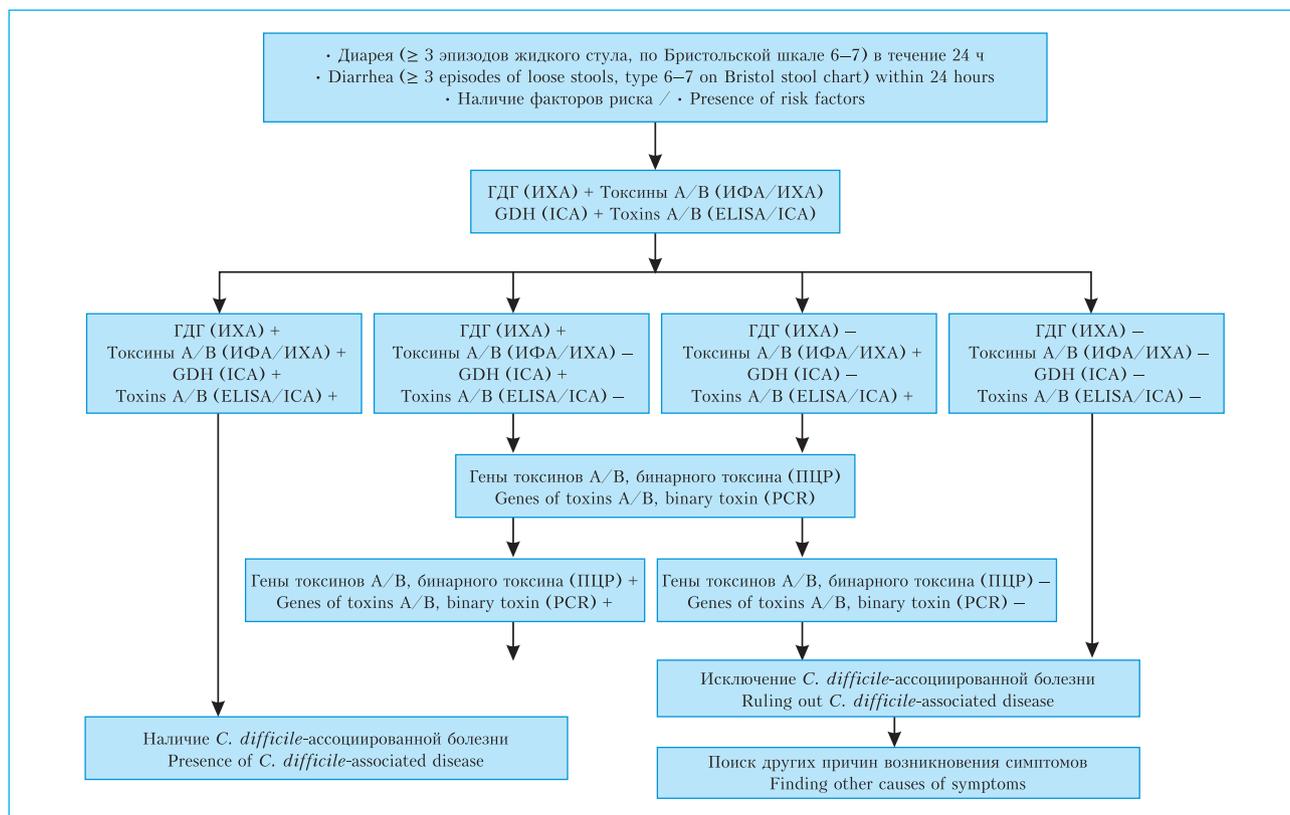


Схема 2.



Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! *C. difficile* может обитать в кишечнике здорового человека в небольшом количестве в составе нормальной микробиоты. Споры этой бактерии могут находиться на любой поверхности и попадать в желудочно-кишечный тракт путем их проглатывания. Поэтому одной из профилактических мер служит соблюдение правил гигиены (например, мыть руки перед приемом пищи, особенно после посещения медицинских организаций, не употреблять в пищу немытые продукты). Но даже наличие бактерии в кишечнике или попадание ее спор в желудочно-кишечный тракт не приведет к развитию заболевания, если нет факторов, способствующих чрезмерному ее росту. Основным фактором изменения нормального состава микробиоты служит прием антибиотиков. Чрезвычайно важно принимать антибиотики, когда это действительно необходимо и только по назначению врача, так же как и другие лекарственные средства. Если у вас появилась диарея, то необходимо обратиться к врачу для решения вопроса о необходимом дообследовании и получения рекомендаций по лечению. Не нужно заниматься самолечением. Вовремя начатое и правильное лечение позволяет полностью излечиться от заболевания и избежать развития осложнений.

Литература / References

- Martinez E., Taminau B., Rodriguez C., Daube G. Gut microbiota composition associated with *Clostridioides difficile* colonization and infection. *Pathogens*. 2022;11(7):781. DOI: 10.3390/pathogens11070781
- Tagliaferri A.R., Murray K., Michael P. A case of pseudomembranous colitis of unknown etiology. *Cureus*. 2022;14(2):e21914. DOI: 10.7759/cureus.21914
- Chandrasekaran R., Lacy D.B. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(6):723–50. DOI: 10.1093/femsre/fux048
- Abdul Jabbar S., Sundaramurthi S., Elamurugan T.P., Gonneppanavar M., Nelamangala Ramakrishnaiah V.P. An unusual presentation of pseudomembranous colitis. *Cureus*. 2019;11(4):e4570. DOI: 10.7759/cureus.4570
- Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A., et al. *Clostridium difficile* infection: Review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
- De Roo A.C., Regenbogen S.E. *Clostridium difficile* infection: An epidemiology update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):49–57. DOI: 10.1055/s-0040-1701229
- Lawson P.A., Citron D.M., Tyrrell K.L., Finegold S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95–9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008
- Khurana S., Kahl A., Yu K., DuPont A.W. Recent advances in the treatment of *Clostridioides difficile* infection: The ever-changing guidelines. *Fac Rev*. 2020;9:13. DOI: 10.12703/b/9-13
- Couturier J., Franconeri L., Janoir C., Ferraris L., Syed-Zaidi R., Youssef A., et al. Characterization of non-toxigenic *Clostridioides difficile* strains isolated from preterm neonates and in vivo study of their protective effect. *J Clin Med*. 2020;9(11):3650. DOI: 10.3390/jcm9113650
- McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):987–94. DOI: 10.1093/cid/ciy149
- Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D., Horning B.V.H., Corver J., Kuijper E.J., et al. Mechanistic insights in the success of fecal microbiota transplants for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1242. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01242
- Kochan T.J., Somers M.J., Kaiser A.M., Shoshiev M.S., Hagan A.K., Hastie J.L., et al. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):e1006443. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006443
- Sehgal K., Khanna S. Gut microbiome and *Clostridioides difficile* infection: A closer look at the microscopic interface. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821994736. DOI: 10.1177/1756284821994736
- Thornton C.S., Rubin J.E., Greninger A.L., Peirano G., Chiu C.Y., Pillai D.R. Epidemiological and genomic characterization of community-acquired *Clostridium difficile* infections. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):443. DOI: 10.1186/s12879-018-3337-9
- Fu Y., Luo Y., Grinspan A.M. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211016248. DOI: 10.1177/17562848211016248
- Gazzola A., Panelli S., Corbella M., Merla C., Comandatore F., De Silvestri A., et al. Microbiota in *Clostridioides difficile*-associated diarrhea: Comparison in recurrent and non-recurrent infections. *Biomedicines*. 2020;8(9):335. DOI: 10.3390/biomedicines8090335
- Singh T., Bedi P., Bumrah K., Singh J., Rai M., Seelam S. Updates in treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Clin Med Res*. 2019;11(7):465–71. DOI: 10.14740/jocmr3854
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. *Медицинский алфавит*. 2021;(20):35–7. [Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V. Antibiotic-associated diarrhea in a hospital setting: Incidence and prevention issues. *Medical alphabet*. 2021;(20):35–7 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37
- Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G., Lohnston H., Olson D., Farley M.M., et al. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215
- Centers for Disease Control and Prevention. 2018 Annual report for the emerging infections program for *Clostridioides difficile* infection. Atlanta, GA: CDC; 2020.
- Baker S.J., Chu D.I. Physical, laboratory, radiographic, and endoscopic workup for *Clostridium difficile* colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):82–6. DOI: 10.1055/s-0039-3400474
- Czepiel J., Biesiada G., Drózd M., Gdula-Argasińska J., Żurańska J., Marchewka J., et al. The presence of IL-8+781 T/C polymorphism is associated with the parameters of severe *Clostridium difficile* infection. *Microb Pathog*. 2018;114:281–5. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.066
- Kwon J.H., Reske K.A., Hink T., Burnham C.A.D., Dubberke E.R. Evaluation of correlation between pretest probability for *Clostridium difficile* infection and *Clostridium difficile* enzyme immunoassay results. *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):596–605. DOI: 10.1128/JCM.02126-16

24. Johnson S., Lavergne V., Skinner A.M., Gonzales-Luna A.J., Garey K.W., Kelly C.P., 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: 10.1093/cid/ciab718
25. Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Regula J., Ryzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Prz Gastroenterology*. 2020;15(1):1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629
26. Guh A.Y., Kutty P.K. *Clostridioides difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):ITC49–ITC64. DOI: 10.7326/AITC201810020
27. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., LaPlante K., Stewart D.B., Limketkai B.N., et al. ACG clinical guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–47. DOI: 10.14309/ajg.000000000001278
28. Mamieva Z., Poluektova E., Svistushkin V., Sobolev V., Shifrin O., Guarner F., et al. Antibiotics, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: What are the relations? *World J Gastroenterol*. 2022;28(12):1204–19. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1204
29. Kampouri E., Croxatto A., Prod'hom G., Guery B. *Clostridioides difficile* infection, still a long way to go. *J Clin Med*. 2021;10(3):389. DOI: 10.3390/jcm10030389
30. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов П.С. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диарей (CDI). *Колопроктология*. 2018;65(3):7–23. [Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S., et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian Association of Coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). *Koloproktologia*. 2018;65(3):7–23 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23
31. Carroll K.C., Mizusawa M. Laboratory tests for the diagnosis of *Clostridium difficile*. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):73–81. DOI: 10.1055/s-0039-3400476
32. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
33. Bass S.N., Lam S.W., Bauer S.R., Neuner E.A. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*. 2015;28(2):183–8. DOI: 10.1177/0897190013515925
34. Kuon C., Wannier R., Sterken D., Fang M.C., Wolf J., Prasad P.A. Are antimotility agents safe for use in *Clostridioides difficile* infections? Results from an observational study in malignant hematology patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(6):792–800. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.06.005
35. Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., Cornely O.A., Chasan-Taber S., Fitts D., et al.; Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345–54. DOI: 10.1093/cid/ciu313
36. Waqas M., Mohib K., Saleem A., Lnu M., Arjumand S., Khalil H.H.U.R., et al. Rifaximin therapy for patients with metronidazole-unresponsive *Clostridium difficile* infection. *Cureus*. 2022;14(4):e24140. DOI: 10.7759/cureus.24140
37. Sirbu B.D., Soriano M.M., Manzo C., Lum J., Gerding D.N., Johnson S. Vancomycin taper and pulse regimen with careful follow-up for patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1396–9. DOI: 10.1093/cid/cix529
38. Major G., Bradshaw L., Boota N., Sprange K., Diggle M., Montgomery A., et al.; RAPID Collaboration Group. Follow-on Rifaximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): A randomised placebo controlled trial. *Gut*. 2019;68(7):1224–31. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316794
39. Garey K.W., Ghantaji S.S., Shah D.N., Habib M., Aroora V., Jiang Z.D., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(12):2850–5. DOI: 10.1093/jac/dkr377
40. Ng Qin X., Loke W., Foo N.X., Yin M., Yeo W.S., Soh A.Y.S. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019;55:35–9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.011
41. Neal M.D., Alverdy J.C., Hall D.E., Simmons R.L., Zuckerbraun B.S. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: An alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011;254(3):423–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822ade48
42. Juo Y.Y., Sanaiha Y., Jabaji Z., Benharash P. Trends in diverting loop ileostomy vs total abdominal colectomy as surgical management for *Clostridium difficile* colitis. *JAMA Surg*. 2019;154(10):899–906. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.2141
43. Wang J.W., Kuo C.H., Kuo F.C., Wang Y.K., Hsu W.H., Yu F.J., et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1):S23–31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
44. Brandt L.J., Aromiadis O.C., Mellow M., Kanatkar A., Kelly C., Park T., et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1079–87. DOI: 10.1038/ajg.2012.60
45. Madoff S.E., Urquiaga M., Alonso C.D., Kelly C.P. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe*. 2020;61:102098. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102098
46. Hvas C.L., Dahl Jørgensen S.M., Jørgensen S.P., Storgaard M., Lemming L., Hansen M.M., et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
47. Peng Z., Ling L., Stratton C.W., Li C., Polage C.R., Wu B., et al. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):15. DOI: 10.1038/s41426-017-0019-4
48. Baur D., Gladstone B.P., Burkert F., Carrara E., Foschi F., Dobebe S., et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990–1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
49. Moore S.C. *Clostridium difficile*: More challenging than ever. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):41–53. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.004
50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков,

- синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
51. Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
 52. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents Clostridium difficile infection: A systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1889–900. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 53. Valdés-Varela L., Gueimonde M., Ruas-Madiedo P. Probiotics for prevention and treatment of Clostridium difficile infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:161–76. DOI: 10.1007/978-3-319-72799-8_10
 54. Gaisawat M.B., MacPherson C.W., Tremblay J., Piao A., Iskandar M.M., Tompkins T.A., et al. Probiotic supplementation in a Clostridium difficile-infected gastrointestinal model is associated with restoring metabolic function of microbiota. *Microorganisms*. 2020;8(1):60. DOI: 10.3390/microorganisms8010060
 55. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., Malet-Vilmagne J., Nicolas V., Janoir C. Inhibition of *in vitro* Clostridioides difficile biofilm formation by the probiotic yeast Saccharomyces boulardii CNCM I-745 through modification of the extracellular matrix composition. *Microorganisms*. 2022;10(6):1082. DOI: 10.3390/microorganisms10061082
 56. Kelly C.P., Chong-Nguyen C., Palmieri L.J., Pallav K., Dowd S.E., Humbert L., et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 modulates the fecal bile acids metabolism during antimicrobial therapy in healthy volunteers. *Front Microbiol*. 2019;10:336. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00336
 57. Kazmierczak-Siedlecka K., Ruszkowski J., Fic M., Folwarski M., Makarewicz W. Saccharomyces boulardii CNCM I-745: A non-bacterial microorganism used as probiotic agent in supporting treatment of selected diseases. *Curr Microbiol*. 2020;77(9):1987–96. DOI: 10.1007/s00284-020-02053-9
 58. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
 59. Wombwell E., Patterson M.E., Bransteitter B., Gilen L.R. The effect of Saccharomyces boulardii primary prevention on risk of hospital-onset Clostridioides difficile infection in hospitalized patients administered antibiotics frequently associated with C. difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2512–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa808
 60. Maraolo A.E., Mazzitelli M., Zappulo E., Scotto R., Granata G., Andini R., et al. Oral vancomycin prophylaxis for primary and secondary prevention of Clostridioides difficile infection in patients treated with systemic antibiotic therapy: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):183. DOI: 10.3390/antibiotics11020183
 61. Tariq R., Laguio-Vila M., Waqas Tahir M., Orenstein R., Pardi D.S., Khanna S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of Clostridioides difficile infection: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821994046. DOI: 10.1177/1756284821994046
 62. Kaki R., Brooks A., Main C., Jayaratne P., Mertz D. Does extending Clostridium difficile treatment in patients who are receiving concomitant antibiotics reduce the rate of recurrence? *Internet J Infect Dis*. 2016;15(1):1–5. DOI: 10.5580/IJID.37585
 63. Van Hise N.W., Bryant A.M., Hennessey E.K., Cranage A.J., Khoury J.A., Manian F.A. Efficacy of oral vancomycin in preventing recurrent Clostridium difficile infection in patients treated with systemic antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):651–3. DOI: 10.1093/cid/ciw401
 64. Carignan A., Poulin S., Martin P., Labbe A.C., Valiquette L., Ali-Bachari H., et al. Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1834–40. DOI: 10.1038/ajg.2016.417
 65. McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:124. DOI: 10.3389/fmed.2018.00124
 66. Raseen T., Devvrat Y., Muhammad Waqas T., Kaniika S., Darrell P., Sahil K. S136 efficacy of Saccharomyces boulardii for prevention of Clostridioides difficile infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:S59–60. DOI: 10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb
 67. Alonso C.D., Mahoney M.V. Bezlotoxumab for the prevention of Clostridium difficile infection: A review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1–9. DOI: 10.2147/IDR.S159957
 68. Gerding D.N., Kelly C.P., Rahav G., Lee C., Dubberke E.R., Kumar P.N., et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):649–56. DOI: 10.1093/cid/ciy171
 69. Basu A., Prabhu V.S., Dorr M.B., Golan Y., Dubberke E.R., Cornely O.A., et al. Bezlotoxumab is associated with a reduction in cumulative inpatient-days: Analysis of the hospitalization data from the MODIFY I and II clinical trials. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy218. DOI: 10.1093/ofid/ofy218
 70. Hengel R.L., Ritter T.E., Nathan R.V., Van Anglen L.J., Schroeder C.P., Dillon R.J., et al. Real-world experience of bezlotoxumab for prevention of Clostridioides difficile infection: A retrospective multicenter cohort study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa097. DOI: 10.1093/ofid/ofaa097

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой профилактики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
 Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ляшенко Ольга Сергеевна* — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: olga-ljashenko@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России; директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: drapkina@bk.ru
101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического центра Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alexeev@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Санкт-Петербургского государственного университета; главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу; председатель общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Санкт-Петербурга.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Голощупов Олег Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»; заведующий ОРИТ № 3 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

Контактная информация: golocht@yandex.ru
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

Olga S. Lyashenko* — Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: olga-ljashenko@rambler.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Chief External Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Contact information: drapkina@bk.ru;
101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, bld. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Gastroenterological Center of the Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al_op@mail.ru;
603126, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alexeenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alexeev@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Andrey Y. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, St. Petersburg University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia of the Northwestern Federal District, Chairman of the St. Petersburg Scientific Society of Gastroenterologists, Hepatologists, Nutritionists.

Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, St. Petersburg, Korablestroitelei str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Oleg V. Goloshchapov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov University; Head of ICU No. 3, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.

Contact information: golocht@yandex.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6–8,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Железнова Наталья Валерьевна — главный внештатный гастроэнтеролог Комитета здравоохранения Курской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница». Контактная информация: navaVen@mail.ru; 305007, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8640-6510>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); главный внештатный гастроэнтеролог Центрального федерального округа. Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru; 295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач общей практики ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения г. Москва». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Natalia V. Zheleznova — Chief External Gastroenterologist of the Health Committee of the Kursk Region, Head of the Gastroenterological Department, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital. Contact information: navaVen@mail.ru; 305007, Kursk, Sumskaya str., 45a. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8640-6510>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Gastroenterologist of the Central Federal District of the Russian Federation. Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Contact information: klira3@yandex.ru; 295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalya V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: igormaev@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); General Practitioner of the Consultative and Diagnostic Center No. 2 of Moscow City Health Department. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Мязин Роман Геннадиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: naclo@mail.ru; 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета; заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Перекалина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУСК «Ставропольская клиническая больница»; главный внештатный гастроэнтеролог Ставропольского края. Контактная информация: marina-perekalina@yandex.ru; 355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, д. 208.

Писаренко Никита Александрович — врач-эндоскопист, гастроэнтеролог ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского». Контактная информация: nikitapisarenko1994@gmail.com; 683003, Камчатский край, г. Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, д. 112. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2796-1942>

Повторейко Анастасия Викторовна — главный пульмонолог Псковской области; главный врач ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница». Контактная информация: povtoreiko07@gmail.com; 180016, г. Псков, ул. Майора Доставалова, д. 14.

Полужкова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Секретарева Лада Анатольевна — главный гастроэнтеролог Республики Марий Эл, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУ РМЭ «Медсанчасть № 1», г. Йошкар-Ола. Контактная информация: lada6sla@yandex.ru; 424037, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, д. 83-б.

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tkachev@aaanet.ru; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University. Contact information: naclo@mail.ru; 400131, Volgograd, Pavshih Bortsov sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Marina V. Perekalina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterological Department, Stavropol Regional Clinical Hospital; Chief External Gastroenterologist of the Stavropol Territory. Contact information: marina-perekalina@yandex.ru; 355002, Stavropol, Lermontov str., 208.

Nikita A. Pisarenko — Endoscopist, Gastroenterologist, A.S. Lukashovsky Kamchatka Regional Hospital. Contact information: nikitapisarenko1994@gmail.com; 683003, Kamchatka, Petropavlovsk-Kamchatsky, Leningradskaya str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2796-1942>

Anastasia V. Povtoreyko — Chief Pulmonologist of the Pskov Region; Chief Physician, Pskov Regional Infectious Diseases Hospital. Contact information: povtoreiko07@gmail.com; 180016, Pskov, Mayora Dostavalova str., 14.

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Lada A. Sekretareva — Chief Gastroenterologist of the Republic of Mari El; Head of the Gastroenterology Department, Medical Sanitary Unit No. 1. Contact information: lada6sla@yandex.ru; 424037, Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, Vodoprovodnaya str., 83B.

Alexander V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov State Medical University. Contact information: tkachev@aaanet.ru; 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Трошкина Юлия Михайловна — главный внештатный гастроэнтеролог Тульской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница».

Контактная информация: u.troshkina71@gmail.com;
300053, г. Тула, ул. Яблочкова, д. 1а.

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Ульянин Анатолий Игоревич — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Филатова Светлана Григорьевна — главный внештатный гастроэнтеролог Тамбовской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко».

Контактная информация: sg.filatova@ya.ru;
392023, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6830-6472>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера; главный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Yuliya M. Troshkina — Chief External Gastroenterologist of the Tula Region; Head of the Gastroenterology Department, Tula Regional Clinical Hospital.

Contact information: u.troshkina71@gmail.com;
300053, Tula, Yablochkova str., 1a.

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Svetlana G. Filatova — Chief External Gastroenterologist of the Tambov Region, Head of the Gastroenterology Department, V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital.

Contact information: sg.filatova@ya.ru;
392023, Tambov, Moskovskaya str., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6830-6472>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal District.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 12.03.2023 Принята: 01.06.2023 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 12.03.2023 Accepted: 01.06.2023 Published: 30.06.2023