DOI: 10.56871/UTJ.2023.40.38.005
УДК 616.98+579.852.13+616.34-008.87-008.314.4-07-08-092+615.06+615.33+615.281

ИНФЕКЦИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

© Наталья Яковлевна Дзеранова, Дмитрий Дмитриевич Зотов, Владимир Анатольевич Исаков, Елена Валентиновна Вютрих

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Наталья Яковлевна Дзеранова — к.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: slon1501@rambler.ru

Поступила: 20.07.2022 ***Одобрена: 13.11.2022*** ***Принята к печати: 01.12.2022***

РЕЗЮМЕ. Цель этой статьи — ознакомить врачей с современными научными знаниями об инфекции *Clostridium difficile* (CDI), включая новые подходы к лечению антибиотиками, иммунопрепаратами, а также трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Частота и тяжесть инфекции CDI с начала XXI века постоянно возрастают, и в настоящее время CDI является одной из самых распространенных нозокомиальных инфекций. Более половины случаев CDI вызывается эпидемическими гипервирулентными штаммами. Заболевание передается контактным путем от зараженного пациента. К основным факторам риска CDI относят возраст старше 65 лет, госпитализацию и лечение антибиотиками. Патогенез обусловлен продукцией микроорганизмом энтеро- и цитотоксинов. Степень диареи при CDI варьирует. Бессимптомное носительство и легкие формы диареи встречаются часто. Псевдомембранозный колит является тяжелым жизнеугрожающим вариантом течения заболевания. Для подтверждения диагноза CDI чаще всего используется определение глютаматдегидрогеназы и токсинов *Clostridium difficile* в кале иммуноферментным методом. Молекулярно-генетические и прямые бактериологические методы используются реже. Диагноз CDI не может быть подтвержден на основании одного теста. Он базируется на положительных результатах как минимум двух разных тестов. Препаратами выбора в лечении являются ванкомицин, фидаксомицин и метронидазол. Пробиотики, препарат моноклональных антител, инактивирующих токсин B (безлотоксумаб), и ТФМ рассматриваются как дополнительные средства, снижающие риск рецидивирования CDI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Clostridium difficile*; антибиотик-ассоциированная диарея; псевдомембранозный колит; ванкомицин; фидаксомицин; безлотоксумаб; трансплантация фекальной микробиоты.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Natal' ja Ia. Dzeranova, Dmitry D. Zotov, Vladimir A. Isakov, Elena V. Vyutrikh

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Natal'ja J. Dzeranova — PhD, MD, Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: slon1501@rambler.ru

Received: 20.07.2022 ***Revised: 13.11.2022*** ***Accepted: 01.12.2022***

SUMMARY. The goal of this article is to update physicians on current scientific knowledge of *Clostridium difficile* infection, including new approaches to antibiotics treatment, immunotherapy and on fecal microbiota transplantation. The frequency and severity of CDI has steadily increased

since the beginning of the XXI century, and CDI is currently one of the most common nosocomial infections. More than half of CDI cases are caused by epidemic hypervirulent strains. The disease is transmitted by contact from an infected patient. Major risk factors for CDI include age over 65, hospitalization, and antibiotic treatment. The pathogenesis is due to the production of entero- and cytotoxins by the microorganism. The degree of diarrhea in CDI varies. Asymptomatic carriage and mild diarrhea are common. Pseudomembranous colitis is the severe life-threatening variant of the course of the disease. Determination of glutamate dehydrogenase and *Clostridium difficile* toxins in feces by enzyme immunoassay is most often used to confirm the diagnosis of CDI. Molecular genetics and direct bacteriological methods are used less frequently. The diagnosis of CDI cannot be confirmed based on a single test. It is based on positive results from at least two different tests. The preparations of choice in treatment are vancomycin, fidaxomicin, and metronidazole. Probiotics, toxin B-inactivating monoclonal antibodies (bezlotoxumab), and FMT are considered as additional agents to reduce the risk of recurrence of CDI.

KEY WORDS: *Clostridium difficile*; antibiotic-associated diarrhea; colitis pseudomembranous; probiotics; vancomycin; fidaxomicin; fecal microbiota transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России и других развитых странах доля *Clostridium difficile* (*C. difficile*) в структуре внутрибольничных инфекций неуклонно возрастает. Если до середины прошлого века этот микроорганизм считался представителем нормальной микрофлоры кишечника, типичным для детей первых лет жизни и гораздо реже встречающимся у взрослых, то начиная примерно с 1970-х годов с ним стали увязывать развитие диареи и появление псевдомембран в кишечнике у пациентов, получавших антибиотики. С тех пор его ведущая роль в развитии антибиотик-ассоциированных диарей в России и за рубежом была неоднократно подтверждена, и в наши дни *C. difficile* считается одним из наиболее значимых возбудителей нозокомиальных инфекций, встречающимся в отделениях различного профиля [2, 4, 6, 15, 16, 32, 37, 46, 49].

Инфекция, вызываемая *C. difficile* (CDI), является следствием нарушений кишечного микробиома, приводящих к избыточной колонизации этой бактерии, вырабатывающей токсины, которые вызывают повреждение и воспаление толстой кишки [7, 11, 12].

Среди причин возрастания встречаемости CDI следует назвать увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в связи с увеличением общей продолжительности жизни населения, в возрасте старше 65 лет риск развития CDI увеличивается в 5–10 раз. Большинство случаев CDI по-прежнему связано с длительным пребыванием в стационаре или доме престарелых, однако растет и внебольничная заболеваемость, достигая в ряде популяций 30% от всех случаев. К факторам риска относят также более широкое назначение антибиотиков, нередко в сочетании с ингибиторами протонной помпы [8, 19, 43, 45, 56].

Кроме того, нарастание заболеваемости и тяжести CDI связано с распространением с начала XXI века токсигенных эпидемических штаммов *C. difficile* (BI/NAP1/027), характеризуемых большей продукцией токсинов, интенсивным образованием спор и повышенной вирулентностью. В наши дни доля CDI, вызываемых токсигенными штаммами, в России и других развитых странах превышает 50% и продолжает увеличиваться [6, 32].

Фоновыми состояниями, способствующими развитию CDI, могут являться воспалительные процессы в кишечнике, медицинские манипуляции или хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, а также иммунная недостаточность, возникающая при различных заболеваниях либо индуцированная приемом иммуносупрессоров [8, 29, 45].

Определенную роль в увеличении выявляемости, несомненно, играет совершенствование и более широкое распространение специфических методов диагностики CDI.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ CDI

Споры *C. difficile* широко распространены, устойчивы во внешней среде к воздействию тепла, кислот, спиртов и многих антибиотиков и передаются контактным путем от зараженного пациента через предметы быта или через медицинский персонал.

Основным барьером к прорастанию спор и колонизации является нормальный микробиом толстой кишки, главным образом, бактероиды и фирмикуты, оказывающие стимулирующее действие на иммунную функцию

слизистой оболочки. Помимо этого, индуктором прорастания спор *C. difficile* служат нереабсорбированные в конечной части тонкой кишки первичные жирные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая, а нормальная микрофлора ингибирует этот процесс, метаболизируя первичные желчные кислоты во вторичные — дезоксихолевую и литохолевую [28, 44].

Изменение баланса кишечной микробиоты, чаще всего развивающееся на фоне проводимой антибиотикотерапии, может приводить к доминированию *C. difficile*, что позволяет микроорганизму колонизировать толстую кишку, но без дальнейшей инвазии в ее стенку. Вирулентность *C. difficile* обусловлена токсигенностью штамма, то есть его способностью к выработке специфических токсинов, в отсутствие которых инфекция не вызывает болезнь. Бессимптомное носительство возможно и при заражении токсигенным штаммом в случае достаточной продукции организмом нейтрализующих токсины антител. Причем доля таких пациентов весьма высока и достигает в некоторых стационарах и домах престарелых 50% и более от общего числа случаев выявления *C. difficile* [7, 14, 45].

Токсигенная *C. difficile* вырабатывает два токсина — A и B. Первый обладает в большей степени энтеротоксическим действием, второй — цитотоксическим. Некоторые штаммы, включая BI/NAP1/027, способны продуцировать и третий вид токсина — бинарный токсин, представляющий особую форму фермента трансферазы, характеризуемую и энтеро- и цитотоксическим эффектом. Определенное значение в патогенезе CDI имеют и другие ферменты, продуцируемые возбудителем, такие как коллагеназа, гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза [3, 21, 23].

Под воздействием названных агентов возникает повреждение цитоскелета эпителиальных клеток кишечника, что приводит к возникновению воспалительной реакции, нарушению плотных соединений, секреции жидкости и адгезии нейтрофилов. В результате развивается нарушение целостности кишечного барьера с потерей его функциональности. Транспорт токсинов в цитоплазму клеток кишечного эпителия усиливает процесс.

Морфологически картина слизистой оболочки толстой кишки при CDI может выглядеть в зависимости от тяжести по-разному: неизмененная при визуальном осмотре слизистая оболочка; незначительная эритема и отек слизистой оболочки; выраженная эритема, зернистость, отечность, появление геморрагий; в тяжелых случаях на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений возможно образование участков некроза клеток эпителия слизистой оболочки. Эти участки носят название псевдомембран и представляют собой фибринозные пленки, содержащие клетки погибшего эпителия и лейкоциты и покрывающие область микроизъязвлений слизистой оболочки.

Псевдомембраны являются морфологическим признаком одной из наиболее тяжелых форм CDI — псевдомембранозного колита. Макроскопически они выглядят как бледные серовато-желтые бляшки размером 0,5–2,0 см в диаметре на слегка приподнятом основании. Как правило, они распределены неравномерно. В большей степени поражается прямая и сигмовидная кишка. Нередки случаи распространения процесса выше на нисходящую кишку и далее вплоть до тотального вовлечения толстой кишки, а иногда и тонкой [7, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ CDI

У большинства пациентов CDI проявляется в форме легкой диареи с частотой стула около 5 раз в сутки (иногда с небольшими болями или ощущением дискомфорта в животе), развивающейся непосредственно во время или сразу по окончании антибактериальной терапии и заканчивающейся спонтанным выздоровлением в течение 5–10 дней.

При среднетяжелой форме частота стула учащается до 10–15 раз в сутки. Диарея может сопровождаться лихорадкой, вздутием, болями в животе, потерей аппетита, а в более тяжелых случаях — тошнотой и рвотой, изредка болями в суставах. Стул носит водянистый характер с примесями слизи, иногда оказывается положительной реакция кала на скрытую кровь, но активное кровотечение наблюдается редко.

Тяжелая CDI — это случаи заболевания, протекающие с профузной диареей, выраженными болями в животе, явлениями интоксикации, водно-электролитными нарушениями, обезвоживанием, особенно типичным для больных старше 65 лет [7, 46].

Заболевание склонно к рецидивам, до 25% пациентов в течение недели после завершенного эффективного лечения переносят повторный эпизод.

Тяжелые формы заболевания могут осложняться переходом воспалительного процесса

на тонкую кишку, парезом кишечника, иногда с развитием токсического мегаколона, перфорацией толстой кишки или кишечной непроходимости.

Местные проявления при тяжелом течении обычно сопровождаются системными реакциями, которые иногда развиваются молниеносно (фульминантное течение). Наблюдаются обезвоживание различной степени, гипоальбуминемические отеки, гиповолемия, лактатацидоз и снижение артериального давления вплоть до развития циркуляторного шока. Типично острое почечное повреждение с нарастанием симптомов почечной недостаточности. Эпизоды бактериемии могут послужить причиной возникновения сепсиса. Таких больных необходимо немедленно госпитализировать в палаты интенсивной терапии [7, 19, 46, 54].

АЛГОРИТМЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Обследование на CDI необходимо проводить во всех случаях развития диареи (3 эпизода жидкого стула за сутки и более). В отсутствие диареи обследование может назначаться по эпидемиологическим показаниям. Полезность скрининга бессимптомных носителей в настоящее время не доказана [7, 32].

Диагноз CDI устанавливается при получении по крайней мере двух положительных результатов различных тестов. Наибольшее распространение получили простые в исполнении и дешевые методы иммуноферментного (ИФА) или иммунохроматографического анализа (ИХА) на глютаматдегидрогеназу и токсины A и B, продуцируемые *C. difficile*. Время на выполнение одного такого анализа не превышает 2 часов, что является еще одним достоинством экспресс-диагностики [1, 13, 18, 24, 51].

Предпочтительнее других при первичном обследовании выглядит ИФА на глютаматдегидрогеназу, так как он обладает высокой специфичностью, приближающейся к 100%, и позволяет с высокой долей уверенности исключить CDI при получении отрицательного результата [10, 18, 24, 51].

Ложноотрицательные результаты ИФА (ИХА) на токсины встречаются несколько чаще, как правило, из-за нарушений правил забора и хранения проб. Токсины A и B неустойчивы во внешней среде и разлагаются при комнатной температуре, поэтому для получения корректных результатов необходимо использовать свежий жидкий стул; в экстренных случаях, например, при подозрении на кишечную непроходимость, возможно использование ректального мазка. Анализ желательно выполнить в течение 2 часов после забора. При невозможности уложиться в указанные сроки образец может храниться до 24 часов при температуре +4 °C [18, 24, 51].

Чувствительность ИФА ниже и, следовательно, единственный положительный тест не позволяет достоверно подтвердить CDI, что требует проведения второго, а иногда и третьего этапа диагностики (двухэтапный или трехэтапный алгоритм). Кроме того, при получении положительного теста на глютаматдегидрогеназу не исключается вероятность, что в кишечнике пациента персистирует штамм клостридий, не продуцирующий токсины, а диарея имеет иное происхождение. ИФА (ИХА) на токсины A и B здесь логично дополняет предыдущий анализ и при положительном результате подтверждает манифестную CDI, а при отрицательном свидетельствует о вероятном носительстве *C. difficile* [10, 13, 18, 24, 51].

Альтернативой являются молекулярно-генетические методы, в частности, обнаружение участков генома *C. difficile*, кодирующих токсинообразование, с использованием полимеразной цепной реакции. Могут применяться и другие тесты на амплификацию различных нуклеиновых кислот, присущих *C. difficile*. Все они характеризуются более высокими показателями чувствительности и специфичности, чем ИФА (ИХА), но обладают более высокой стоимостью, а их результаты имеют в ряде случаев особенности интерпретации. Например, обнаружение гена, кодирующего продукцию токсинов, не подтверждает его экспрессию, а значит, и наличие токсина в кишечнике в момент исследования. Тем не менее применение этих методов на втором этапе вкупе с другими позволяет с высокой вероятностью подтвердить или опровергнуть наличие CDI [10, 18, 30, 44, 52].

Прямой бактериологический метод, хотя и относится к «золотому стандарту» диагностики, ввиду необходимости использования специального оборудования, значительных временных и трудозатрат в практической медицине применяется только на третьем этапе диагностики, если первые два дают противоречивые результаты.

Исследования цитопатического действия и реакций нейтрализации токсинов на культурах клеток не стандартизованы и применяются мало. Из-за низкой специфичности

и чувствительности не рекомендовано к использованию применявшееся в прошлые годы определение глютаматдегидрогеназы методом агглютинации на латексе [7, 10, 13, 18, 45, 46].

Инструментальные методы обследования показаны при подозрении на развитие осложнений. При ультразвуковой или рентгеновской визуализации органов брюшной полости обнаруживается растяжение петель толстой кишки, нередко с утолщением стенки. К косвенным признакам псевдомембранозного колита по ультразвуковым данным можно отнести слоистость, снижение эхогенности стенки толстой кишки, сглаженность гаустр, отек параколической клетчатки, инфильтрацию и неоднородность эхоструктуры брыжейки сигмовидной кишки. Компьютерная томография с пероральным или внутривенным контрастированием назначается при подозрении на состояния, требующие хирургического вмешательства [9, 48, 51, 54].

Эндоскопическое исследование оказывается более полезным при необходимости проведения дифференциального диагноза, в том числе у пациентов с типичной клинической картиной, но противоречивыми результатами лабораторных тестов или с отсутствием клинического эффекта от стандартного курса антибиотикотерапии CDI, а также с подозрением на альтернативное заболевание в случае необходимости прямой визуализации и взятия биопсии слизистой оболочки кишки [7, 35].

Желательно ограничиться ректороманоскопией с минимальной инсуффляцией воздуха или без нее во избежание перфорации воспаленной стенки толстой кишки. Воспалительные изменения слизистой оболочки — от очаговых участков гиперемии до изъязвлений и псевдомембран — локализуются в первую очередь в ректосигмоидном отделе. Псевдомембраны имеют вид желто-белых округлых очагов диаметром до 2 см, возвышающихся над нормальной слизистой оболочкой и не удаляемых при промывании, а при попытке их механического удаления обнажаемая поверхность кровоточит. При прогрессировании процесса очаги сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки [7, 35]. Отсутствие псевдомембран не исключает CDI, а их обнаружение наряду с CDI может встречаться при инфекционном процессе в толстой кишке иной этиологии, вызванном цитомегаловирусом или энтерогеморрагическим штаммом кишечной палочки (O157:H7), а также быть проявлением неинфекционных воспалительных поражений кишечника — при микроскопическом коллагеновом колите, болезни Бехчета и др. [20, 35, 36, 38].

В анализах крови обнаруживаются нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом в сторону молодых форм, гипоальбуминемия, повышение С-реактивного белка, креатинина. В копрограмме обнаруживаются слизь, эритроциты, увеличение количества лейкоцитов, иногда выявляются кристаллы Шарко–Лейдена. Эти и другие лабораторные данные в совокупности с клиническими проявлениями могут использоваться в оценке тяжести CDI. К числу признаков тяжелого течения, по данным разных источников, можно отнести появление крови в стуле, лихорадку 38,5 °C и выше, лейкоцитоз 15×10^9/л и выше, сывороточный альбумин ниже 30 г/л, повышение креатинина в 1,5 раза или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25% в сравнении с исходными значениями.

Кроме того, к тяжелому течению относятся пациенты с CDI при развитии любых осложнений, поступившие в отделение интенсивной терапии по поводу гипотензии, при лактатацидозе (уровень лактата выше 2,2 ммоль/л), при нарушениях сознания и признаках органной недостаточности. При этом дополнительно выделяется тяжелая осложненная или фульминантная форма. К сожалению, из-за различий в трактовке перечисленных признаков единых критериев оценки тяжести состояния больных CDI на сегодняшний день не принято [7, 31, 32].

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ CDI

Лечение проводится только пациентам с наличием клинических проявлений. Бессимптомные положительные тесты, включая тесты на токсины *C. difficile*, не требуют назначения антибактериальных средств. В отдельных случаях возможно назначение эмпирической терапии при обоснованном подозрении на первичную CDI у пациента с отсутствием положительного результата теста.

Рекомендовано отменить антибактериальные препараты (фторхинолоны, цефалоспорины, пенициллины), на фоне применения которых появились симптомы, из-за увеличения риска продолжительности диареи и рецидива. При легком течении после их отмены возможна пауза на 24–48 часов с дальнейшим назначением лекарственной терапии в отсутствие положительной динамики.

Стандартная схема лечения CDI включает ванкомицин по 125 мг 4 раза в день или фидаксомицин по 200 мг 2 раза в день перорально в течение 10 дней.

При отсутствии названных препаратов возможно пероральное применение метронидазола по 500 мг 3 раза в день [7, 32, 46].

Диоктаэдрический смектит как дополнительное средство, нейтрализующее активность токсинов *C. difficile*, может применяться параллельно [7].

При необходимости лечения интеркуррентной инфекции следует рассмотреть возможность внутривенного введения ванкомицина или метронидазола. В случае иного выбора предпочтение отдается препаратам с более низким риском развития CDI, например тетрациклинам, которые назначаются на 7–10 дней, а прием ванкомицина через рот продлевается еще на неделю после окончания курса другого антибиотика [9, 32, 40, 47].

При тяжелом течении и тем более при молниеносных формах или развитии осложнений используется комбинация антибактериальных средств, а доза препаратов должна быть увеличена. Например, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день перорально или через назогастральный зонд, а при развитии кишечной непроходимости — в клизмах, в течение 10–14 дней плюс метронидазол по 500 мг 3 раза в день внутривенно [7, 32, 46].

Об эффективности лечения судят по динамике клинических проявлений. Контрольные тесты на *C. difficile* не проводятся, поскольку они могут сохраняться положительными после выздоровления [26, 50, 51].

Лечение рецидива желательно проводить со сменой препарата по стандартной схеме. Если первый эпизод лечился фидаксомицином или метронидазолом, препарат заменяют на ванкомицин, если ванкомицином — на фидаксомицин. Возможно и повторное назначение ванкомицина по 125–250 мг в зависимости от тяжести симптомов 4 раза в день на 10–14 дней. В совместных рекомендациях Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) в отличие от российских предлагается продленное лечение рецидива — препарат не отменяется сразу, а каждые 2 недели кратность приема сокращается последовательно до 2 и 1 раза в сутки, а затем иногда и до 1 раза в 2 дня. Общая продолжительность курса, таким образом, составляет 6–8 недель. При повторных рецидивах лечение проводится по пролонгированной схеме, в отечественных и зарубежных рекомендациях имеются лишь небольшие вариации в дозах и сроках приема ванкомицина, но всеми исследователями отмечается его меньшая эффективность [7, 18, 46].

В связи с этим в литературе рассматриваются вопросы применения других антибиотиков (рифаксимина, тигециклина, тейкопланина, бацитрацина и нитазоксанида), проявляющих активность в отношении *C. difficile*, и рекомендации допускают возможность их применения, несмотря на достаточно слабый уровень доказательности.

Альтернативой ванкомицина в пролонгированной терапии рецидива может служить рифаксимин по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 недель.

При тяжелом или тяжелом осложненном течении как первичной инфекции, так и рецидива вместо метронидазола предлагается использовать внутривенное введение тигециклина по 50 мг [32, 46, 56].

Определенные успехи достигнуты в области иммунотерапии CDI. Как показали исследования, введение безлотоксумаба (препарата моноклональных антител, инактивирующих токсин B) у больных с CDI вместе с проводимой антибиотикотерапией существенно снижало риск рецидива. В связи с этим безлотоксумаб включен в последние европейские рекомендации как дополнительное средство лечения при рецидиве CDI и при первичной CDI у пациентов старше 65 лет. Убедительные данные в отношении актоксумаба (препарата моноклональных антител, инактивирующих токсин A) отсутствуют [56, 57].

Вместе с тем рецидивирующее течение CDI, несомненно, связано с подавлением защитной функции нормальной кишечной микробиоты, количество которой может быть снижено на несколько месяцев даже после краткосрочной антибиотикотерапии, что при контакте со спорами *C. difficile* способно быстро вызвать рецидив, замыкая порочный круг дисбиоза [28].

В качестве перспективного метода лечения второго и последующего рецидива у таких больных в настоящее время рассматривается процедура трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Стандарты ТФМ как в России, так и за рубежом в настоящее время отработаны не полностью — остаются не до конца определенными минимальное эффективное количество фекалий, оптимальная форма и способ введения трансплантата, кратность

введения, ограничения к проведению процедуры. В исследованиях донорский стул, как правило, смешивают с физиологическим раствором, гомогенизируют и фильтруют, чтобы отделить твердые части и получить жидкий материал, который в последующем может быть подвергнут лиофилизации. Трансплантат можно вводить с помощью пероральных капсул или через назоеюнальный зонд, но перспективнее, по-видимому, введение посредством клизм или при колоноскопии [5, 7, 17, 22, 49, 53, 55].

При необходимости трансплантат замораживают и хранят при температуре –80 °C от нескольких месяцев до двух лет, что позволяет организовать банки донорских фекалий [25, 32, 53].

Эффективность ТФМ вместе с назначением ванкомицина или фидаксомицина в лечении рецидивирующей CDI, по данным разных авторов, несколько разнится в зависимости от способа введения и вида использованного трансплантата (свежего, лиофилизированного или замороженного) и составляет 70–90%, иногда и превышая эти показатели. Столь обнадеживающие результаты при малом количестве осложнений предполагают, что в ближайшие годы методики ТФМ будут отработаны и обоснованно включены в схемы лечения CDI [10, 27, 39, 55, 56].

ПРОФИЛАКТИКА CDI

Согласно данным, приведенным в ряде научных работ, при назначении антибиотиков для первичной профилактики CDI с положительным эффектом могут использоваться пробиотики. Однако проведенные исследования имеют крайнюю неоднородность в отношении доз и типов пробиотиков, штаммов *C. difficile*, доз и типов антибиотиков, времени терапии. Кроме того, в некоторых из них количество CDI было очень низким во всех изученных группах. Рандомизированные должным образом исследования с плацебо-контролем по применению пробиотиков для первичной и вторичной профилактики CDI еще недостаточны. Тем не менее российские и зарубежные источники включают в свои рекомендации пробиотики (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomices boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*) после завершения курса лечения CDI антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев [7, 10, 14, 16, 17, 33, 34, 41, 42, 46].

Стратегии вторичной профилактики CDI сводятся к соблюдению санитарно-эпидемиологических норм — использованию больным с любой диареей индивидуальных предметов мебели и обихода, регулярной их обработке содержащими хлор антисептиками, использованию одноразовых перчаток и халатов при любом контакте с пациентом, мытью рук с мылом. Механическое удаление спор проточной водой предотвращает их распространение, тогда как использование антисептиков на спиртовой основе не оказывает на них влияния [26, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 20 лет CDI стала одной из самых опасных внутрибольничных инфекций, преимущественно поражающей госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. Младшему и среднему медицинскому персоналу и, конечно, врачам во всех лечебных учреждениях необходимо применять такие меры профилактики CDI, как мытье рук, ношение перчаток, надлежащую дезактивацию медицинского оборудования и окружающей среды пациента. Эти меры должны сочетаться с рациональным применением антибиотиков. Перспективные подходы к лечению CDI наряду с использованием новых антибиотиков, активных в отношении *C. difficile*, включают развитие методов иммунотерапии и процедуры трансплантации фекальной микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 2.
2. Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макарчук П.А., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции Clostridium difficile в больничных условиях. Альманах клинической медицины. 2014; 33: 71–6.
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер; 2003.
4. Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В. и др. Распространенность Clostridium difficile-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19(4): 268–74.
5. Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В. Трансплантация фекальной микробиоты: прошлое, настоящее

и будущее. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2019; 8(2): 160–5. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-160-165.
6. Захарова Н.В., Филь Т.С. Антибиотикоассоциированная диарея: стратификация факторов риска развития инфекции Clostridium difficile в многопрофильном стационаре. Фарматека. 2016; S5: 60–4.
7. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(5): 56–65.
8. Королев М.П., Спесивцев Ю.А., Федотов Л.Е. и др. Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым нарушением мозгового кровообращения. Педиатр. 2019; 10(5): 43–50. DOI.org/10.17816/PED10543-50.
9. Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения Clostridium difficile-инфекции (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(1): 34–42. DOI: 10.293413/ABS.2018-3.1.5.
10. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотик-ассоциированная диарея в поликлинической практике: оптимизация тактики ведения и прогнозирования лечения. Hi-Med. 2022; 1(69): 48–56.
11. Сантимов А.В., Колобов А.В., Карев В.Е. и др. Экспрессия CD68 и Fas-лиганда в слизистой толстой кишки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника как прогностические маркеры канцерогенеза. Педиатр. 2016; 7(3): 42–8. DOI: 10.17816/PED7342-48.
12. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И. Clostridium difficile инфекция: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). Колопроктология. 2017; 2: 80–8.
13. Сухина М.А., Сафин А.Л. Современное состояние лабораторной диагностики Clostridium difficile-ассоциированных диарей; методы детекции токсигенных штаммов Clostridium difficile (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(10): 635–40.
14. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
15. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. Медицинский алфавит. 2021; 20: 35–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37.
16. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3): 24–35. DOI.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35.
17. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению нарушений микробиоты при заболеваниях пищеварительной системы. University therapeutic journal. 2021; 3(4): 155–65.
18. Фоминых Ю.А., Соусова Я.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению антибиотикоассоциированной диареи. University therapeutic journal. 2021; 3(3): 159–65.
19. Эйльбарт В.Л., Галустян А.Н., Акимов А.А. Распространенность геликобактерной инфекции у больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Забайкальском крае. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 241–4.
20. Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 4(5): 589–600. DOI: 10.1586/egh.10.55.
21. Androga G.O., Hart J., Foster N. F. et al. Infection with Toxin A-Negative, Toxin B-Negative, Binary Toxin-Positive Clostridium difficile in a Young Patient with Ulcerative Colitis. J Clin Microbiol. 2015; 53(11): 3702–4. DOI: 10.1128/JCM.01810-15.
22. Bafeta A., Yavchitz A., Riveros C. et al. Methods and Reporting Studies Assessing Fecal Microbiota Transplantation: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017; 167(1): 34–9. DOI: 10.7326/M16-2810.
23. Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D. et al. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of Clostridium difficile Infections. Front Microbiol. 2018; 9: 1–15. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01242.
24. Bartlett J.G. Detection of Clostridium difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31 (Suppl 1): S35–7. DOI: 10.1086/655999.
25. Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 9(2): 88–96. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244.
26. Boyce J.M., Havill N.L., Otter J.A. et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on Clostridium difficile environmental contamination and transmission in a healthcare setting. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29(8): 723–9. DOI: 10.1086/589906.
27. Cammarota G., Masucci L., Ianiro G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(9): 835–43. DOI: 10.1111/apt.13144.
28. Chilton C.H., Pickering D.S., Freeman J. Microbiologic factors affecting Clostridium difficile recurrence.

Clin Microbiol Infect. 2018; 24(5): 476–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.017.
29. Chitnis A.S., Holzbauer S.M., Belflower R.M. et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med. 2013; 173(14): 1359–67. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.7056.
30. Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009; 15(12): 1053–66. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x.
31. Czepiel J., Biesiada G., Dróżdż M. 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.
32. Czepiel J., Dróżdż M., Pituch H. et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(7): 1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6.
33. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(Suppl 2): 1–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418.
34. Evans C.T., Johnson S. Prevention of Clostridium difficile Infection With Probiotics. Clin Infect Dis. 2015; 60(Suppl 2): S122–8. DOI: 10.1093/cid/civ138.
35. Farooq P.D., Urrunaga N.H., Tang D.M., von Rosenvinge E.C. Pseudomembranous colitis. Dis Mon. 2015; 61(5): 181–206. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.01.006.
36. Goodhand J.R., Alazawi W., Rampton D. S. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33(4): 428–41. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.
37. Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G. et al. Emerging Infections Program Clostridioides difficile Infection Working Group. Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile Infection and Outcomes. N Engl J Med. 2020; 382(14): 1320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215.
38. Hookman P., Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol. 2009; 15(13): 1554–80. DOI: 10.3748/wjg.15.1554.
39. Hota S.S., Sales V., Tomlinson G. et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent Clostridium difficile Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2017; 64(3): 265–71. DOI: 10.1093/cid/ciw731.
40. Hu M.Y., Katchar K., Kyne L. et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. Gastroenterology. 2009; 136(4): 1206–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.038.
41. Johnson S., Maziade P. J., McFarland L.V. et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis. 2012; 16(11): e786–92. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.005.
42. Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: asystematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157(12): 878–88. DOI: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563.
43. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L. et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2012; 107(1): 89–95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398.
44. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13(9): 508–16. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98. Epub 2016 Jun 22.
45. Leffler D.A., Lamont J.T. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015; 372(16): 1539–48. DOI: 10.1056/NEJMra1403772.
46. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. 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.
47. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K. et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis. 2011; 53(5): 440–7. DOI: 10.1093/cid/cir404.
48. Paláu-Dávila L., Lara-Medrano R., Negreros-Osuna A.A. et al. Efficacy of computed tomography for the prediction of colectomy and mortality in patients with clostridium difficile infection. Ann Med Surg (Lond). 2016; 12: 101–5. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.11.002.
49. Sandhu A., Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile, safety, and pitfalls. Therap Adv Gastroenterol. 2021; 14: 1–10. DOI: 10.1177/17562848211053105.
50. Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M. et al. Persistence of skin contamination and environmental shedding of Clostridium difficile during and after treatment of C. difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(1): 21–7. DOI: 10.1086/649016.
51. Simor A.E. Diagnosis, management, and prevention of Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(8): 1556–64. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x.
52. Su W.Y., Mercer J., Van Hal S.J., Maley M. Clostridium difficile testing: have we got it right? J Clin Micro-

biol. 2013; 51(1): 377–8. DOI: 10.1128/JCM.02189-12.
53. Terveer E.M., van Beurden Y.H., Goorhuis A. et al. How to: Establish and run a stool bank. Clin Microbiol Infect. 2017; 23(12): 924–30. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.015.
54. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. Indian J Med Res. 2010; 131: 487–99.
55. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013; 368(5): 407–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
56. van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E. H. et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(Suppl 2): S1–21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
57. Wilcox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R. et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2017; 376(4): 305–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2013; 2. (in Russian).
2. Volchkova E.V., Belousova E.A., Makarchuk P.A., Velikanov E.V. Chastota vyyavleniya infektsii Clostridium difficile v bol'nichnykh usloviyakh [Prevalence of clostridium difficile infection in hospitalized patients]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2014; 33: 71–6. (in Russian).
3. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ., 2003. (in Russian).
4. Dmitrieva N.V., Klyasova G.A., Bakulina N.V. i dr. Rasprostranennost' Clostridium difficile-assotsiirovannoy diarei u gospitalizirovannykh bol'nykh (rezul'taty rossiyskogo prospektivnogo mnogotsentrovogo issledovaniya) [A prevalence of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study)]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2017; 19(4): 268–74. (in Russian).
5. Evdokimova N.V., Chernen'kaya T.V. Transplantatsiya fekal'noy mikrobioty: proshloe, nastoyashchee i budushchee. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Fecal microbiota transplantation: the past, present and future]. Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo. 2019; 8(2): 160–5. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-160-165 (in Russian).
6. Zakharova N.V., Fil' T.S. Antibiotikoassotsiirovannaya diareya: stratifikatsiya faktorov riska razvitiya infektsii Clostridium difficile v mnogoprofil'nom statsionare [Antibiotic-associated diarrhea: stratification of risk factors for development of clostridium difficile infection in multidisciplinary hospital]. Farmateka. 2016; S5: 60–4. (in Russian).
7. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu Clostridium difficile-assotsiirovannoy bolezni [Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26(5): 56–65. (in Russian).
8. Korolev M.P., Spesivtsev Yu.A., Fedotov L.E. i dr. Diagnostika i lechenie krovotecheniy iz verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya [Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute cerebrovascular accident]. Pediatr. 2019; 10(5): 43–50. DOI.org/10.17816/PED10543-50. (in Russian).
9. Nikolaeva I.V., Shestakova I.V., Murtazina G.Kh. Sovremennye strategii diagnostiki i lecheniya Clostridium difficile-infektsii (obzor literatury) [Current strategies for diagnosis and treatment of clostridium difficile-infection (literature review)]. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(1): 34–42. DOI: 10.293413/ABS.2018-3.1.5. (in Russian).
10. Osadchuk M.A., Svistunov A.A. Antibiotik-assotsiirovannaya diareya v poliklinicheskoy praktike: optimizatsiya taktiki vedeniya i prognozarovaniya lecheniya [Antibiotic-associated diarrhea in outpatient practice: optimization of management tactics and course prediction]. Hi-Med. 2022; 1(69): 48–56. (in Russian).
11. Santimov A.V., Kolobov A.V., Karev V.E. i dr. Ekspressiya CD68 i Fas-liganda v slizistoj tolstoj kishki u bol'nyh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika kak prognosticheskie markery kancerogeneza [Expression of CD68 and Fas ligand in colon mucosa in patients with inflammatory bowel diseases as prognostic markers of carcinogenesis]. Pediatr. 2016; 7(3): 42–8. DOI: 10.17816/PED7342-48. (in Russian).
12. Safin A.L., Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I. Clostridium difficile infektsiya: klinika, diagnostika i lechenie (obzor literatury) [Clostridium difficile infection: clinic, diagnostics and treatment (review)]. Koloproktologiya. 2017; 2: 80–8. (in Russian).
13. Sukhina M.A., Safin A.L. Sovremennoe sostoyanie laboratornoy diagnostiki Clostridium difficile-assotsiirovannykh diarey; metody detektsii toksigennykh

shtammov Clostridium difficile (obzor literatury). [The actual condition of laboratory diagnostic of Clostridium difficile-associated diarrhea; the methods of detection of toxigenic strains (review of publications)]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2017; 62(10): 635–40. (in Russian).
14. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Pitanie, mikrobiocenoz i intellekt cheloveka [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ., 2006. (in Russian).
15. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Antibiotik-assotsiirovannaya diareya v usloviyakh statsionara: chastota vstrechaemosti i voprosy profilaktiki [Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis]. Meditsinskiy alfavit. 2021; 20: 35–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37. (in Russian).
16. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotiki i ikh mesto v sovremennom mire [Probiotics in the Modern World]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(3): 24–35. DOI.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35. (in Russian).
17. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Prakticheskie rekomendatsii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu narusheniy mikrobioty pri zabolevaniyakh pishchevaritel'noy sistemy. [Practical recommendations for therapists to diagnosis and treat microbiota disorders in diseases of the digestive system]. University Therapeutic Journal. 2021; 3(4): 155–65. (in Russian).
18. Fominykh Yu.A., Sousova Ia.V. Prakticheskie rekomendatsii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu antibiotic-associirovannaia diareia. [Practical recommendations for therapists to diagnosis and treat of antibiotic-associated diarrhea]. University Therapeutic Journal. 2021; 3(4): 159–65. (in Russian)
19. Eyl'bart V.L., Galustyan A.N., Akimov A.A. Rasprostranennost' gelikobakternoy infektsii u bol'nykh s zabolevaniyami gastroduodenal'noy zony v Zabaykal'skom krae [Prevalence of gelicobacter infection in patients with diseases of the gastroduodenal zone in the baykal region]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 241–4. (in Russian).
20. Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 4(5): 589–600. DOI: 10.1586/egh.10.55.
21. Androga G.O., Hart J., Foster N.F. et al. Infection with Toxin A-Negative, Toxin B-Negative, Binary Toxin-Positive Clostridium difficile in a Young Patient with Ulcerative Colitis. J Clin Microbiol. 2015; 53(11): 3702–4. DOI: 10.1128/JCM.01810-15.
22. Bafeta A., Yavchitz A., Riveros C. et al. Methods and Reporting Studies Assessing Fecal Microbiota Transplantation: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017; 167(1): 34–9. DOI: 10.7326/M16-2810.
23. Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D. et al. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of Clostridium difficile infections. Front Microbiol. 2018; 9: 1–15. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01242.
24. Bartlett J.G. Detection of Clostridium difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31 (Suppl 1): S35–7. DOI: 10.1086/655999.
25. Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 9(2): 88–96. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244.
26. Boyce J.M., Havill N.L., Otter J.A. et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on Clostridium difficile environmental contamination and transmission in a healthcare setting. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29(8): 723–9. DOI: 10.1086/589906.
27. Cammarota G., Masucci L., Ianiro G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(9): 835–43. DOI: 10.1111/apt.13144.
28. Chilton C.H., Pickering D.S., Freeman J. Microbiologic factors affecting Clostridium difficile recurrence. Clin Microbiol Infect. 2018; 24(5): 476–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.017.
29. Chitnis A.S., Holzbauer S.M., Belflower R.M. et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med. 2013; 173(14): 1359–67. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.7056.
30. Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009; 15(12): 1053–66. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x.
31. Czepiel J., Biesiada G., Dróżdż M. 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.
32. Czepiel J., Dróżdż M., Pituch H. et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(7): 1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6.
33. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(Suppl 2): 1–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418.
34. Evans C.T., Johnson S. Prevention of Clostridium difficile Infection With Probiotics. Clin Infect Dis. 2015; 60(Suppl 2): S122–8. DOI: 10.1093/cid/civ138.

35. Farooq P.D., Urrunaga N.H., Tang D.M., von Rosenvinge E.C. Pseudomembranous colitis. Dis Mon. 2015; 61(5): 181–206. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.01.006.
36. Goodhand J.R., Alazawi W., Rampton D. S. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33(4): 428–41. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.
37. Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G. et al. Emerging Infections Program Clostridioides difficile Infection Working Group. Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile Infection and Outcomes. N Engl J Med. 2020; 382(14): 1320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215.
38. Hookman P., Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol. 2009; 15(13): 1554–80. DOI: 10.3748/wjg.15.1554.
39. Hota S.S., Sales V., Tomlinson G. et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent Clostridium difficile Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2017; 64(3): 265–71. DOI: 10.1093/cid/ciw731.
40. Hu M.Y., Katchar K., Kyne L. et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. Gastroenterology. 2009; 136(4): 1206–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.038.
41. Johnson S., Maziade P. J., McFarland L.V. et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis. 2012; 16(11): e786–92. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.005.
42. Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: asystematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157(12): 878–88. DOI: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563.
43. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L. et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2012; 107(1): 89–95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398.
44. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13(9): 508–16. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98. Epub 2016 Jun 22.
45. Leffler D.A., Lamont J.T. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015; 372(16): 1539–48. DOI: 10.1056/NEJMra1403772.
46. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. 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.
47. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K. et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis. 2011; 53(5): 440–7. DOI: 10.1093/cid/cir404.
48. Paláu-Dávila L., Lara-Medrano R., Negreros-Osuna A.A. et al. Efficacy of computed tomography for the prediction of colectomy and mortality in patients with clostridium difficile infection. Ann Med Surg (Lond). 2016; 12: 101–5. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.11.002.
49. Sandhu A., Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile, safety, and pitfalls. Therap Adv Gastroenterol. 2021; 14: 1–10. DOI: 10.1177/17562848211053105.
50. Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M. et al. Persistence of skin contamination and environmental shedding of Clostridium difficile during and after treatment of C. difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(1): 21–7. DOI: 10.1086/649016.
51. Simor A.E. Diagnosis, management, and prevention of Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(8): 1556–64. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x.
52. Su W.Y., Mercer J., Van Hal S.J., Maley M. Clostridium difficile testing: have we got it right? J Clin Microbiol. 2013; 51(1): 377–8. DOI: 10.1128/JCM.02189-12.
53. Terveer E.M., van Beurden Y.H., Goorhuis A. et al. How to: Establish and run a stool bank. Clin Microbiol Infect. 2017; 23(12): 924–30. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.015.
54. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. Indian J Med Res. 2010; 131: 487–99.
55. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013; 368(5): 407–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
56. van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E.H. et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(Suppl 2): S1–21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
57. Wilcox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R. et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2017; 376(4): 305–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615.