

# Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, Н.Д. Ющук<sup>2</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, О.С. Шифрин<sup>1</sup>, А.С. Тertychny<sup>1</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>, Е.К. Баранская<sup>1</sup>, О.С. Ляшенко<sup>1</sup>, К.В. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Diagnosics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, N.D. Yushchuk<sup>2</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, Ye.A. Poluektova<sup>1</sup>, O.S. Shifrin<sup>1</sup>, A.S. Tertychny<sup>1</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, Ye.K. Baranskaya<sup>1</sup>, O.S. Lyashenko<sup>1</sup>, K.V. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal state educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель публикации.** Ознакомить практикующих врачей с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных с *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью.

**Основные положения.** *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь — заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины

**Aim of publication.** To present with clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on *Clostridium difficile*-associated disease management to practical doctors.

**Summary.** *Clostridium difficile*-associated disease develops at disorders of intestinal microbiome with excessive colonization of *C. difficile* which toxins cause colonic inflammation and damage. *C. difficile* toxins A and B are major virulence factors causing damage

**Лапина Татьяна Львовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Lapina Tatyana L** — MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: lapinata@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

**Полуэктова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Poluektova Yelena A.** — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital No 2, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Поступила: 15.10.15 / Received: 15.10.15

которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки. Основными факторами вирулентности *C. difficile* являются токсины А и В, вызывающие повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов. Современные эпидемиологические тенденции *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуются увеличением внутри- и внебольничной заболеваемости, расширением групп риска, ростом более тяжелых форм заболевания, в том числе обусловленных более вирулентным штаммом BI/NAP1/027, склонностью к рецидивированию, ростом летальности. Инфекция *C. difficile* — наиболее частая причина внутрибольничной диареи, приводящая к значительному числу смертельных исходов. Факторами риска *C. difficile*-ассоциированной болезни служат антибактериальная терапия, госпитализация, пожилой возраст, наличие сочетанных заболеваний, а также лечение иммуносупрессивными препаратами. В настоящее время предлагается несколько лабораторных методов для диагностики клостридиальной инфекции (ИФА для определения токсинов А и В в кале, ПЦР, исследование глутаматдегидрогеназы *C. difficile*).

Эндоскопическим маркером тяжелой *C. difficile*-ассоциированной болезни — псевдомембранозного колита — служит выявление при эндоскопическом исследовании плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых и/или кремовых наложений (псевдомембран).

Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют ванкомицин и метронидазол, выбор препарата и дозы зависит от степени тяжести заболевания. Обсуждается значение сорбентов и пробиотиков в ведении пациентов.

Для профилактики развития заболевания рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов, сокращение, по возможности, сроков пребывания в стационаре, своевременная диагностика, а также соблюдение санитарно-эпидемиологических правил в медицинских учреждениях.

**Заключение.** Эпидемиологический рост, возможность осложненного течения сделали *C. difficile*-ассоциированную болезнь социально значимым заболеванием. Настоящие рекомендации нацеливают врача на правильный диагноз и адекватное лечение инфекции *C. difficile*.

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика.

of intestinal wall and inflammation due to damage of intestinal epithelial barrier, induction of proinflammatory cytokines, apoptosis and a necrosis of epithelial cells. Current epidemiologic trends of *C. difficile*-associated disease are characterized by growth of both inpatient and community-acquired morbidity, expansion of risk groups, increase in number of more severe cases including those, caused by more virulent BI/NAP1/027 strain, tendency to relapsing, increase in lethal outcomes. *C. difficile* infection is the most common cause of intra-hospital diarrhea leading to significant mortality. Risk factors of *C. difficile*-associated include antibacterial therapy, hospital admission, elderly age, comorbidity and immunosuppressive treatment.

At the present time several laboratory methods for diagnosis of Clostridial infection exist: fecal ELISA test for toxins A and B, PCR, test for *C. difficile* glutamate dehydrogenase.

Detection of densely adhered to underlying mucosa greenish or creamy deposits (pseudomembranes) is the endoscopic marker of severe *C. difficile*-associated disease i.e. pseudomembranous colitis.

*C. difficile*-associated disease treatment includes vancomycin and metronidazole, the choice of drug and dose depends on disease severity. Significance of sorbents and probiotics in patient management is under discussion.

Prophylaxis requires rational application of antibiotics, decrease, whenever possible, of terms of hospital stay, timely diagnosis and observance of sanitary and epidemiologic rules in medical institutions.

**Conclusion.** Epidemiologic growth, risk of significant morbidity made *C. difficile*-associated disease a socially important disease. The present guidelines direct the doctor to correct diagnosis and adequate treatment of *C. difficile* infection.

**Key words:** *Clostridium difficile* disease, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, prophylaxis.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny A.C., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):56-65

**For citation:** Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(5):56-65

## Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

– доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE, eLibrary. Глубина поиска составляла 10 лет.

### Методы, использованные для оценки уровня (табл. 1) и силы (табл. 2) доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

### Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

### Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать

Таблица 1

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полужекспериментальном исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай–контроль)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований оцененных как 2+

прежде всего точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций, а также ясность и четкость изложения. Авторы рекомендаций тщательно систематизировали и обсудили комментарии, полученные от экспертов.

### Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был представлен для дискуссии в предварительной версии на 21-й Российской гастроэнтерологической неделе в 2015 г.

### Определение

*Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь — заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [1–5].

Псевдомембранозный колит — колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки [5, 6].

### Код по МКБ-10

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

### Эпидемиология

*C. difficile* служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц и оценивается как наиболее частая нозокомиальная инфекция. С начала XXI века во многих странах мира отмечается стремительный рост числа таких больных [5–9]. Так в США в 2011 г. было зафиксировано 453 000 случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни и 29 300 случаев смерти от нее [10]. В госпиталях 20 стран Европы частота заболеваний составила 7,0 на 10 000 койко-дней (в зависимости от страны 0,7–28,7 на 10 000 койко-дней) [11]. Наряду с увеличением значимости проблемы внутрибольничной инфекции *C. difficile* регистрируется рост внебольничной инфекции. Инфекция *C. difficile* считается внебольничной, если ее симптомы возникают вне стационара, в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или спустя более 12 недель после выписки [12].

Современные эпидемиологические тенденции *C. difficile*-ассоциированной болезни, характеризуются увеличением внутри- и внебольничной заболеваемости, расширением групп риска, ростом более тяжелых форм заболевания, в том числе обусловленных более вирулентным штаммом BI/NAP1/027, склонностью к рецидивированию, ростом летальности [5].

В России многочисленные данные свидетельствуют об угрожающем росте этого заболевания. Так, в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга по данным определения токсинов А и В методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) инфекция *C. difficile* обнаружена в 47,7% случаев антибиотико-ассоциированной диареи, при этом *полимеразная цепная реакция* (ПЦР) не выявила гены, кодирующие BI/NAP1/027 и бинарный токсин ни у одного из заболевших [13].

### Патогенез

*C. difficile* — облигатно анаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксинпродуцирующая бактерия. Определяется в составе кишечного микробиома в количестве не более  $10^7$  КОЕ/мл у 3–15% взрослых индивидуумов. При этом бессимптомное носительство среди здоровых взрослых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 3–15, 20–30 и 50% соответственно [3, 14]. Основной путь передачи инфекции в стационаре — фекально-оральный, в результате загрязнения поверхностей и медицинского инвентаря как медицинским персоналом, так и инфицированными пациентами.

Споры бактерии могут выживать в неблагоприятных условиях внешней среды, а также при применении распространенных методов стерилизации — высоких температур, ультрафиолетового излучения и химических веществ. Кроме того, споры устойчивы к воздействию антибиотиков, могут сохраняться в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ) человека длительное время и в дальнейшем привести к рецидиву заболевания даже после эрадикации вегетативных форм инфекции. Созревание спор до вегетативных форм происходит в анаэробной среде толстой кишки за счет воздействия солей желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина [3, 5, 15, 16].

Прием антибиотиков или другие негативные факторы приводят к нарушению состава микробиома толстой кишки, что снижает колонизационную резистентность и обеспечивает формирование «ниши» для колонизации *C. difficile* [17, 18]. Основными факторами вирулентности инфекции служат токсины А (TcdA) и В (TcdB). Воздействие токсинов вызывает повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов. Гипервирулентный штамм *C. difficile*, получивший название от способа его типирования NAP1 (North American pulsed-field gel electroforesis type 1), характеризуется увеличенной выработкой токсинов А и В,

Таблица 3

Проявления *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения

Течение заболевания	Критерии
Легкое/умеренной тяжести	Диарея (неоформленный стул три или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе
Тяжелое	Водянистая диарея с кровью Гипоальбуминемия $< 30$ г/л в сочетании с одним из следующих симптомов: – лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$ /л – болезненность при пальпации живота
Осложненное	Водянистая диарея с кровью Один из нижеперечисленных симптомов: – гипотензия – лихорадка $\geq 38,5$ °С – илеус – изменение сознания – лейкоциты $> 25 \times 10^9$ /л или $< 2 \times 10^9$ /л – органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность и др.)
Рецидив болезни	Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии

а также продуцирует особый бинарный токсин [19–22].

### Клиническая картина

Клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни представлена значительным разнообразием – от легкой диареи до осложненного течения со смертельным исходом. Признаки, позволяющие выделить различные степени тяжести клостридиальной инфекции, приведены в табл. 3 [5, 15, 23].

### Факторы риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни

Факторы риска развития клостридиальной инфекции могут быть обусловлены состоянием пациента (например, иммунный статус, полиморбидность), возможностями инфицирования спорами *C. difficile* (госпитализация, пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания) и нарушением кишечного микробиома (применение антибиотиков, других лекарственных средств, хирургические вмешательства) [23].

**Основными факторами риска** клостридиальной инфекции служат антибиотикотерапия и госпитализация в стационар. Риск заболевания повышается в 7–10 раз во время проведения курса лечения антибиотиками и на протяжении месяца после их отмены и остается повышенным в 2–3 раза на протяжении 3 месяцев после завершения антибиотикотерапии. Любой антибактериальный препарат может спровоцировать *C. difficile*-ассоциированную болезнь, но наиболее скомпро-

тированы клиндамицин, цефалоспорины третьего поколения, пенициллины и фторхинолоны. Каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8% [24–26].

**К доказанным факторам риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни** относят:

- пожилой возраст ( $> 65$  лет) [27];
- наличие конкурирующей патологии, в том числе воспалительных заболеваний кишечника, ВИЧ, сахарного диабета [28–31]. В Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и болезнью Крона исследование токсинов А и В *C. difficile* названо обязательным для пациентов при обострении болезни без очевидных причин, после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре [32, 33];
- хирургические вмешательства на органах ЖКТ [23];
- энтеральное питание, в том числе через назогастральный зонд [34];
- снижение кислотности желудочного сока, в первую очередь при приеме *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [35–38];
- прием иммуносупрессивных (глюкокортикостероиды, такролимус) и противоопухолевых препаратов [29, 39–41].

**Прогностические факторы тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни:**

- возраст  $\geq 65$  лет;
- лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9$ /л, гипоальбуминемия ( $< 30$  г/л), повышение уровня креатинина крови ( $\geq 133$  мкмоль/л или  $\geq 1,5$  раз от преморбидного уровня);
- сопутствующая тяжелая патология [42, 43].

Инфицирование высоковирулентным штаммом BI/NAIP1/027 связано с более тяжелым развитием заболевания и смертельным исходом у пациентов всех возрастов [44, 45].

Рецидив *C. difficile*-ассоциированной болезни — это повторный эпизод развития симптомов заболевания менее чем через 8 недель после начала предыдущего эпизода при завершении инициального лечения [6, 42]. Рецидив наблюдается в 10–30% случаев, что представляет проблему в ведении указанных больных. У некоторых пациентов рецидив наступает неоднократно на протяжении ряда лет [46–50].

**Факторы риска рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни:**

- возраст  $\geq 65$  лет;
- продолжение применения антибиотиков не для лечения клостридиальной инфекции после установления диагноза и/или после ее лечения;
- тяжелые сопутствующие заболевания, например почечная недостаточность;
- наличие клостридиальной инфекции в анамнезе (более одного рецидива);
- одновременное применение антисекреторных препаратов (ИПП);
- тяжелое течение первого эпизода заболевания [46–50].

## Диагностика

Диагностика *C. difficile*-ассоциированной болезни основана на анализе характерных симптомов и выявлении токсинов *C. difficile* или токсигенных штаммов бактерии в испражнениях больных. Обнаружение токсинов *C. difficile* проводят в фекалиях пациентов с диареей (сила рекомендаций А) [15, 23].

В настоящее время предлагается несколько лабораторных методов для диагностики клостридиальной инфекции, однако ответ на вопрос, какой из них можно считать «золотым стандартом», пока не получен.

**Иммуноферментный анализ для определения токсинов А/В *C. difficile* в кале.** Это наиболее широко распространенный диагностический тест, чувствительность которого составляет 75–95%, специфичность 83–98% [51, 52].

**Исследование глутаматдегидрогеназы (GDH) *C. difficile*.** Глутаматдегидрогеназа — фермент, продуцируемый как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами *C. difficile*, в связи с чем этот тест не позволяет дифференцировать наличие именно токсигенного штамма у конкретного пациента.

**Тест амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция) для токсигенного штамма *C. difficile*.** Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но в нашей стране он менее доступен для клинической практики.

В некоторых клинических рекомендациях предлагается комбинировать тесты в двух- или трехступенчатом алгоритмах диагностики клостридиальной инфекции. Например, в качестве первичной ступени проводят исследование GDH *C. difficile*. В случае отрицательного результата дальнейшего обследования больного не требуется, при положительном необходимо проведение тестов, подтверждающих наличие определенных токсинов (ПЦР или ИФА) [23, 52].

Следует избегать одних и тех же повторных исследований в том случае, если результаты первого теста были отрицательными. При последующих исследованиях повышается вероятность получения ложноположительных результатов [53]. Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса терапии; при наступлении клинического улучшения тесты на основе ИФА могут оставаться положительными на протяжении 30 дней.

В том случае если у пациента развилась клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни, лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноза [15].

**Колоноскопия.** Классическая эндоскопическая картина *псевдомембранозного колита* (ПМК) представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными или желтоватыми наложениями, между которыми отмечаются участки с гиперемированной слизистой. При попытках удаления пленок, обнажаемая поверхность кровоточит. Часто наложения описываются как бляшки, имеющие диаметр от нескольких миллиметров до 1–2 см. При прогрессировании процесса наложения сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки, которая подвергается некрозу и при отторжении экссудата становится изъязвленной [5, 54].

**Морфологическая диагностика.** Следует отметить, что гистологическое исследование биоптатов не служит необходимым условием для установления диагноза при *C. difficile*-ассоциированной болезни, однако может быть крайне важным для дифференциальной диагностики.

При первой стадии ПМК определяются скопления фибрина, муцина и нейтрофилов на участках между криптами. При второй стадии поверхностная часть крипт оказывается включенной в мембрану. Эпителий нижних отделов крипт сохранен, а просвет их расширен. При третьей стадии ПМК слизистая оболочка и подслизистый слой некротизированы, замещены массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, видны многочисленные кровоизлияния в слизистую оболочку; в более глубоких отделах (мышечный слой) обнаруживаются полнокровные сосуды,

кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация преимущественно очагового характера [5].

## Лечение

Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют метронидазол и ванкомицин [1, 5, 15, 23, 42, 55]. Фидаксомин не зарегистрирован в Российской Федерации. Обсуждается значение сорбентов и пробиотиков в ведении таких пациентов [5, 56–58].

Трансплантация фекальной микробиоты позиционируется в качестве метода лечения рецидивирующей или рефрактерной к антибактериальным препаратам *C. difficile*-ассоциированной болезни [55, 59, 60]. В России документы регламентирующие проведение такого лечения, не разработаны.

### Легкое/средней тяжести течение заболевания

Назначают метронидазол 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней; в том случае если к 5–7-му дню терапии не удастся добиться улучшения в самочувствии пациента, показана смена антибиотика на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки на 10 дней [1, 5, 15, 23, 42, 55].

При непереносимости метронидазола лечение следует начинать с ванкомицина в вышеуказанной дозе. Беременным и кормящим женщинам при наличии явной клиники клостридиальной инфекции также назначают ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки.

Метронидазол хорошо абсорбируется из ЖКТ, в связи с чем может вызывать такие побочные реакции как диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, неприятный «металлический» привкус и сухость во рту, глоссит, стоматит, но интенсивность данных побочных эффектов редко бывает выраженной [61].

Абсорбция ванкомицина существенно ниже, действующее вещество определяется в сыворотке крови в минимальных концентрациях. Однако наличие воспалительных изменений в кишке, особенно в сочетании с хронической почечной недостаточностью, может способствовать большей абсорбции ванкомицина и развитию побочных явлений [62].

Как метронидазол, так и ванкомицин эффективны для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни, вместе с тем оба препарата вызывают нарушение состава кишечной микрофлоры, что может приводить в последующем к возникновению рецидива.

При легком течении клостридиальной инфекции, четко связанном с приемом антибиотиков, при отсутствии других случаев заболевания в данном месте и времени возможны только отмена антибиотиков и наблюдение за пациентом на протяжении 48 часов, однако при даже незна-

чительном ухудшении необходимо назначение метронидазола [42].

Диоктаэдрический смектит нейтрализует активность токсинов *C. difficile* [63] и может применяться параллельно с метронидазолом или ванкомицином в дозе 1–2 пакетика 3 раза в сутки на протяжении 7 дней, не ранее чем через час после приема антибиотиков.

Пробиотики используются в течение не менее 3 месяцев для профилактики рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни после завершения курса лечения метронидазолом или ванкомицином. При применении препаратов данной группы не зарегистрировано серьезных побочных эффектов [57]. Пока недостаточно сведений, подтверждающих необходимость назначения пробиотиков в сочетании с метронидазолом или ванкомицином [58]. Комбинированный пробиотик, в состав которого входят штаммы *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ/г в кишечнорастворимых капсулах, устойчивых к воздействию как низких, так и высоких значений pH, может рассматриваться как эффективный препарат для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Следует избегать лекарственных средств, угнетающих моторику ЖКТ, поскольку их использование может способствовать развитию осложнений *C. difficile*-ассоциированной болезни (илеус) [23].

### Тяжелое течение заболевания

Пациентам назначают ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом 500 мг 3 раза в день на срок до 10 дней [5, 15].

Следует также избегать применения препаратов, угнетающих моторику ЖКТ, во избежание осложнений *C. difficile*-ассоциированной болезни (илеус) [23].

### Осложненное течение заболевания

В этой ситуации назначают метронидазол 500 мг каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки + ванкомицин *per rectum* 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10 дней [5, 15].

Проводится инфузионная терапия для устранения белково-электролитных нарушений, дезинтоксикации, при необходимости коррекция анемии (гемотрансфузии при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, далее — терапия препаратами железа, предпочтительно парентерально).

Показаниями к колэктомии при осложненном течении заболевания служат следующие состояния:

- перфорация кишки;
- развитие синдрома системной воспалительной реакции;

– отсутствие улучшения самочувствия пациента несмотря на проводимое консервативное лечение на протяжении 5 дней;

– развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого» живота.

Колэктомия следует выполнять до развития тяжелого или осложненного течения заболевания. В качестве маркера тяжести течения может служить уровень лактата сыворотки (более 5 ммоль/л) [16, 23].

### Первый рецидив заболевания

После первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни вероятность рецидива в последующие 8 недель составляет 10–20%, после первого рецидива возможность дальнейших рецидивов достигает 40–65% [64].

Лечение при первом рецидиве в зависимости от степени его тяжести проводится так же, как при первом эпизоде заболевания. При тяжелом течении первого рецидива показан ванкомицин в том числе, в связи с тем, что длительный прием метронидазола повышает риск развития периферической нейропатии [15].

Пробиотики после окончания курса терапии антибактериальными препаратами должны быть назначены на срок не менее 3 месяцев.

### Последующие рецидивы заболевания

При повторных эпизодах рецидива легкого течения и течения средней тяжести рекомендован ванкомицин в начальной дозе 500–1000 мг с постепенным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении 19–25 дней или ванкомицин в дозе 500 мг в течение 10–14 дней. Затем прием препарата продолжается каждые 3 дня в течение 3 недель по 125–500 мг [15].

Пробиотики (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) назначаются после завершения курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев.

Лечение считается эффективным в том случае, если уменьшается частота стула, консистенция его становится более плотной и не возникают новые симптомы заболевания.

Осмотр пациента следует проводить ежедневно, оценивать эффективность терапии на 3-й день приема ванкомицина или на 3–5-й день при получении метронидазола. Полная нормализация частоты и консистенции стула может произойти через несколько недель [42].

Необходимость лечения бессимптомных лиц с положительными анализами кала на токсины А и В *C. difficile* дискутируется.

Эффективность комбинированного препарата *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* для профилактики рецидива заболевания позволяет рассматривать этот пробиотик для назначения бессимптомным носителям, которым планируется госпитализация или курс антибиотикотерапии.

### Профилактика

Для уменьшения риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов [1, 5, 15, 23, 42, 55] и сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет.

Пациенты с подозрением на наличие клостридиальной инфекции должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтвержденной *C. difficile*-ассоциированной болезнью.

В медицинских учреждениях необходимо проводить предварительную, текущую и генеральную уборку, а также обработку рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами (СанПиН 2.1.3.2630-10).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы/References

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2011; 522-6. [Rational pharmacotherapy of digestive diseases / ed.: V.T. Ivashkin. M.: Litterra, 2011; 522-6.]
2. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):65-70. [Korneyeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):65-70.]
3. Goudarzi M., Seyedjavadi S.S., Goudarzi H., Mehdizadeh Aghdam E., Nazeri S. Clostridium difficile infection: Epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. Scientifica 2014; 2014:916826.
4. Culligan E.P., Sleator R.D. Advances in the microbiome: Applications to Clostridium difficile infection. Article ID 916826. J Clin Med 2016; 5(9).
5. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6):5-17. [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova E.A., Lapina T.L.,



- Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Clostridium difficile-associated disease. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(6):5-17.]
6. *Шептулин А.А.* Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(2):50-3. [*Sheptulin A.A.* Refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(2):50-3.]
  7. *Lessa F.C., Gould C.V., McDonald L.C.* Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. Clin Infect Dis 2012; 55:65-70.
  8. *DePestel D., Aronoff D.M.* Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. J Pharm Pract 2013; 26(5):464-75.
  9. *Redelings M.D., Sorvillo F., Mascola L.* Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007; 13:1417-9.
  10. *Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., Farley M.M., Holzbauer S.M., Meek J.I., Phipps E.C., et al.* Burden of *Clostridium difficile* infection in the united states. N Engl J Med 2015; 372:825-34.
  11. *Davies K.A., Longshaw C.M., Davis G.L., Bouza E., et al.* Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014; 14(12):1208-19.
  12. *Gupta A., Khanna S.* Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. Infect Drug Resist 2014; 7:63-72.
  13. *Захарова Н.В., Филь Т.С.* Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile*. Инфекционные болезни 2015; 13(3):81-6. [*Zakharova N.V., Fil T.S.* Microbiologic and clinical features of *Clostridium difficile* infection. Infektsionnye bolezni, 2015; 13(3):81-6.]
  14. *Furuya-Kanamori L., Marquess J., Yakob L., et al.* Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications BMC Infect Dis 2015; 15:516.
  15. *Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerbraun B.S.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections Am J Gastroenterol 2013; 108(4):478-98.
  16. *Paredes-Sabja D., Shen A., Sorg J.A.* *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. Trends Microbiol 2014; 22:406-416.
  17. *Britton R.A., Young V.B.* Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. Gastroenterology 2014; 146:1547-53.
  18. *Sarker M.R., Paredes-Sabja D.* Molecular basis of early stages of *Clostridium difficile* infection: germination and colonization. Future Microbiol 2002; 7:933-43.
  19. *Sun X., Savidge T., Feng H.* The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. Toxins (Basel) 2010; 2(7):1848-80.
  20. *Warny M., Pepin J., Fang A., Killgore G., Thompson A., Brazier J., Frost E., McDonald L.C.* Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005; 366(9491):1079-84.
  21. *McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., Owens R.C.Jr., Kazakova S.V., Sambol S.P., Johnson S., Gerding D.N.* An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005; 353(23):2433-41.
  22. *Geric B., Rupnik M., Gerding D.N., Grabnar M., Johnson S.* Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. J Med Microbiol 2004; 53(Pt 9):887-94.
  23. *Sartelli M., Malangoni M.A., Abu-Zidan F.M., Griffiths E.A., di Bella S., et al.* WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients World J Emerg Surg 2015; 10:38.
  24. *McDonald L.C., et al.* Centers for disease control and prevention. Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61(9):157-62 <http://www.cdc.gov/mmwr>
  25. *Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J.* Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012; 67:742-8.
  26. *Spigaglia P.* Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection Ther Adv Infect Dis 2016; 3(1):23-42.
  27. *Keller J.M., Surawicz C.M.* *Clostridium difficile* infection in elderly. Clin Geriatr Med 2014; 30:79-93.
  28. *Vecchio A.L., Zacur G.M.* *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28:1-9.
  29. *Furuya-Kanamori L., Stone J.C., Clark J., McKenzie S.J., Yakob L., Paterson D.L., et al.* Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(2):132-41.
  30. *Haines C.F., Moore R.D., Bartlett J.G., Sears C.L., Cosgrove S.E., Carroll K., et al.* *Clostridium difficile* in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. AIDS 2013; 27(17):2799-807.
  31. *Rodemann J.F., Dubberke E.R., Reske K.A., et al.* Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:339-44.
  32. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Латина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(1):48-65. [*Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Mayev I.V., Moskalev A.I., A.I. Bottoms, Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova E.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tertychny A.S., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Shchukina O.B.* Diagnosis and treatment of ulcerative colitis in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(1):48-65.]
  33. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Низов А.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. <http://www.gastro.ru/> [*Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva S.I.,*

- Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Nizov A.A., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tkachev A.V., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Shchukina O.B. Diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. <http://www.gastro.ru/>
34. Thibault R., Graf S., Clerc A., Delieuvin N., Heidegger C.P., Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17(4):153.
  35. Bavishi C., DuPont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1269-81.
  36. Deshpande A., Pant C., Pasupuleti V., et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:225-33.
  37. Stevens V., Dumyati G., Brown J., Wijngaarden E. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20:1035-42.
  38. Tleyjeh I.M., Bin Abdulhak A.A., Riaz M., et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(12):e50836.
  39. Albright J.B., Bonatti H., Mendez J., Kramer D., Stauffer J., Hinder R., et al. Early and late onset *Clostridium difficile*-associated colitis following liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20(10):856-66.
  40. Chopra T., Alangaden G.J., Chandrasekar P. *Clostridium difficile* infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(10):1113-9.
  41. Rodríguez Garzotto A., Mérida García A., Muñoz Unceta N., Galera Lopez M.M., Orellana-Miguel M.A., Díaz-García C.V., et al. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in adult oncology patients. *Support Care Cancer* 2015; 23(6):1569-77.
  42. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. on behalf of the Committee. 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.
  43. Abou Chakra C.N., Pepin J., Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS ONE* 2012; 7:e30258.
  44. Kociulek L.K., Gerding D.N. Clinical utility of laboratory detection of *Clostridium difficile* strain BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol* 2016; 54(1):19-24.
  45. Vardakas K.Z., Konstantelias A.A., Loizidis G., Rafailidis P.I., Falagas M.E. Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2012; 16(11):768-73.
  46. Eyre D.W., Walker A.S., Wyllie D., Dingle K.E., Griffiths D., Finney J., et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: Implications for initial management. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl. 2):77-87.
  47. Hu M.Y., Katchar K., Kyne L., Maroo S., Tummala S., Dreisbach V., et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136:1206-14.
  48. Kelly J.P. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. 6):21-7.
  49. Fekety R., McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Elmer G.W., Mulligan M.E. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: Characteristics of and the risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):324-33.
  50. Samie A.A., Traub M., Bachmann K., Kopischke K., Theilmann L. Risk factors for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60(126):1351-4.
  51. Planche T., Aghaizu A., Holliman R., et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:777-84.
  52. Crobach M.J.T., Planche T., Eckert C., Barbut F., et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:63-81.
  53. Luo R.F., Banaei N. Is repeat PCR needed for diagnosis of *Clostridium difficile* infection? *J Clin Microbiol* 2010; 48:3738-41.
  54. Cerilli L.A., Greenson J.K. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:854-64.
  55. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-55.
  56. Dinh A., Bouchand F., le Monnier A. Current treatment and epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Rev Med Interne* 2015; 36(9):596-602.
  57. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1959-69.
  58. Johnston B.C., Ma S.S.Y., Goldenberg J.Z., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Ann Intern Med* 2012; 157:878-88.
  59. Шрайнер Е.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Власов В.В. Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014;24(5):63-8. [Shrayner E.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Vlasov V.V. Intestinal microbiota transplantation: therapeutic potential at digestive diseases. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2014;24(5):63-8.]
  60. Chapman B.C., Moore H.B., Overbey D.M., Morton A.P. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81(4):756-64.
  61. Lofmark S., Edlund C., Nord C.E. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (suppl 1):16-23.
  62. Aradhya S., Manian F.A., Hafidh S.A.S., Bhutto S.S., Alpert M.A. Significant absorption of oral vancomycin in a patient with *Clostridium difficile* colitis and normal renal function. *South Med J* 2006; 99:518-20.
  63. Martirosian G., Rouyan G., Zalewski T., Meisel-Mikolajczyk F. Diocahedral smectite neutralization activity of *Clostridium difficile* and Bacteroides fragilis toxins *in vitro*. *Acta Microbiol Pol* 1998; 47(2):177-83.
  64. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1769-75.