

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.20>

## Терапия и профилактика диареи, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* в период пандемии COVID-19

Л.М. Немцов, Г.И. Юпатов

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 20-28.

## Therapy and prevention of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection during the COVID-19 pandemic

L.M. Nemtsov, H.I. Yupatau

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):20-28.

---

### Резюме.

В обзоре обобщены материалы международных клинических рекомендаций и результаты клинических испытаний по применению антибиотиков и биологической терапии для лечения и профилактики диареи, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* в условиях пандемии COVID-19.

Необходимым условием успешной терапии первого эпизода диареи, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile*, является отмена ранее назначенных антибиотиков и своевременное назначение стандартной этиотропной терапии в течение 10 дней (ванкомицин, фидаксомицин или метронидазол в зависимости от тяжести случая). При повторных рецидивах псевдомембранозного колита показана стандартная терапия (ванкомицин, фидаксомицин) в конической/импульсной схеме до 5-8 недель с постепенным снижением дозы и кратности приема.

*Ключевые слова:* антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, биологическая терапия, псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, COVID-19.

### Abstract.

The review summarizes the materials of international clinical guidelines and the results of clinical trials on the use of antibiotics and biological therapy for the treatment and prophylaxis of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection in the conditions of the COVID-19 pandemic.

A requirement necessary for the successful treatment of the first episode of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection is the withdrawal of previously prescribed antibiotics and timely administration of the standard etiotropic therapy for 10 days (vancomycin, fidaxomicin, or metronidazole, depending on the severity of the case). In recurrent episodes of pseudomembranous colitis, the standard therapy (vancomycin, fidaxomicin) is provided in a tapered/pulsed regimen for up to 5-8 weeks with gradual reduction of the dose and frequency of administration.

*Keywords:* antibiotic-associated diarrhea, antibiotics, biological therapy, pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, COVID-19.

---

### Введение

Токсин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* (CD) являются причиной до 20% всех антибиотик-ассоциированных диарей (ААД)

и более чем 90% случаев псевдомембранозного колита (ПМК) с высоким риском развития угрожающих жизни осложнений, особенно в случае запоздалой диагностики и неадекватной терапии [1, 2]. В условиях чрезвычайных обстоя-

тельств, связанных с первыми волнами пандемии COVID-19, наблюдался рост случаев диареи, ассоциированной с инфекцией CD (CDI), до 3-10% всех госпитализированных пациентов [3-5].

Коронавирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает энтероциты, нарушает эпителиальный барьер кишечника, запускает процесс воспаления и вызывает микробный дисбиоз в кишечнике, подобный воздействию антибиотиков и наблюдаемый у пациентов с рецидивирующим CDI. Из-за изменений микробиома при COVID-19 и частого приема антибиотиков COVID-19 может осложниться CDI [6].

Цель работы – обобщить последние достижения в лечении и профилактике диареи, ассоциированной с CDI, в период пандемии COVID-19.

### Материал и методы

Выполнен поиск публикаций в электронных базах данных Медлайн, Кокрейнская библиотека, Российский индекс научного цитирования. Обобщены материалы международных клинических рекомендаций и результаты клинических испытаний (РКИ) по применению антибиотиков и биологических препаратов для лечения и профилактики CDI в период пандемии COVID-19.

#### *Инфекция Clostridium Difficile (CD) в период пандемии COVID-19*

CD – грамположительная бактерия, входящая в состав нормальной микробиоты кишечника [7-10]. Патогенные штаммы CD продуцируют токсины А (энтеротоксин) и В (цитотоксин). Бинарный токсин (binarytoxin – CDT) выявляется приблизительно у 10% штаммов CD, которые отличаются повышенной вирулентностью и вызывают тяжелый и рецидивирующий ПМК. Непатогенные штаммы CD не продуцируют токсины [8, 9, 11].

Основным фактором риска диареи, ассоциированной с CDI и ПМК, является антибактериальная терапия в предшествующие 3 месяца. Прием антибиотиков подавляет нормальную микрофлору кишечника и снижает её разнообразие, таким образом создавая нишу для колонизации толстой кишки токсигенными штаммами CD и развития вегетативных форм [8, 10, 12, 13].

Сходные нарушения кишечной микробиоты возникают при COVID-19. Коронавирус SARS-CoV-2 взаимодействует с рецепторами ACE2 энтероцитов, происходит репликация вируса в энтероцитах, что может вызвать воспаление, нарушение

проницаемости слизистой оболочки кишечника и баланса кишечной микрофлоры. Непосредственное вирусное поражение кишечника является основной причиной «ранней диареи» в первые 7-10 дней инфекции COVID-19. Возникновение у пациентов «поздней диареи» через 2-3 и более недель от начала инфекции COVID-19 может быть результатом развития на фоне антибиотикотерапии CD-ассоциированной болезни [6, 12-14].

Применение антибиотиков имеет первоочередное значение для возникновения диареи при их назначении после установления диагноза COVID-19. У госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших антибиотики, «поздняя диарея» отмечалась в 13,4-18,9%, у не получавших их – в 1,1%. Большинство (89-93%) пациентов с инфекцией COVID-19 и ААД получали эмпирическую антибактериальную терапию (фторхинолоны, цефалоспорины, аминопенициллины, азитромицин), которая в высокой степени ассоциируется с CDI [5, 13, 15].

Ведущими факторами риска CDI являются длительная антибиотикотерапия или же одновременное применение 2-х и более антибиотиков, в особенности при использовании цефалоспоринов 3-4 поколения, фторхинолонов, карбапенемов, клиндамицина, а также возраст пациентов старше 65 лет при нахождении в стационарах. Риск CDI увеличивают хирургические, инвазивные и эндоскопические процедуры; сахарный диабет, онкогематологические заболевания, ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния; трансплантация органов и стволовых клеток костного мозга; дефицит витамина D; сопутствующий приём антибиотиков, цитостатиков, ингибиторов протонной помпы. Возникновению CDI способствует предыдущая госпитализация в течение последних 3 месяцев. Установлено, что каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск развития CDI в среднем на 8%. Немаловажное значение для появления диареи, ассоциированной с инфекцией Clostridium difficile, имеет вирулентность штамма CD, в первую очередь, наличие гипервирулентного штамма NAP1, продуцирующего токсины А, В, и бинарный токсин CDT [16-20].

В некоторых одноцентровых исследованиях отмечено увеличение числа случаев диареи, ассоциированной с CDI, у госпитальных пациентов с 0,0-2,6% до пандемии до 3,2-10,9% во время пандемии COVID-19 [3-5]. Другие исследования обнаружили отсутствие роста заболеваемости CDI во

время пандемии COVID-19 [21-23] или снижение при условии выполнения программ контроля за приемом антибиотиков, обеспечения медицинского персонала и пациентов средствами индивидуальной защиты, и строгого соблюдения стандартов профилактики госпитальной инфекции [24, 25].

### **Диагностика диареи, ассоциированной с CDI**

В основе диагноза CDI лежит сочетание признаков и симптомов (диарея у пациента, получавшего в предыдущие 3 месяца антибиотикотерапию, или возникшая после госпитализации через 48 и более часов), подтвержденное обнаружением токсинов A/B (метод ИФА) и/или токсигенной CD (2-ступенчатый метод с обнаружением глутаматдегидрогеназы, ПЦР на антиген TcdB) в стуле, или наличием эндоскопических и гистопатологических признаков ПМК [1, 7-11, 17, 22].

Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса терапии (уровень рекомендаций АII), так как после наступления клинического улучшения тесты на основе ИФА могут оставаться положительными до 30 дней [10, 26-28]. В том случае, если у пациента развилась клиническая картина CDI, лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноза [7, 10, 17, 19].

В условиях пандемии COVID-19 необходимо обследование всех госпитальных пациентов с диареей, получавших антибиотикотерапию, на наличие у них токсинов A/B [6, 8, 12-14, 23, 27].

### **Принципы лечения диареи, ассоциированной с CDI**

Лечебная тактика, согласно рекомендациям Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID, 2021), Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE, 2021), Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) (2021) [20, 26-29], включает немедленную отмену антибиотикотерапии, на фоне которой возникла диарея (уровень рекомендаций VI), и назначение стандартной этиотропной терапии, направленной на эрадикацию CD. Прием антиперистальтических препаратов, таких как лоперамид, противопоказан в связи с маскированием клиники CDI и риском развития токсического мегаколона (уровень рекомендаций CIII) [7, 10, 16].

### **Лечение CDI (1-ый эпизод)**

Своевременное назначение стандартного 10-дневного курса этиотропной антибактериальной терапии является достаточным условием излечения большинства пациентов при 1-м эпизоде CDI согласно рекомендациям ESCMID-2021 и IDSA/SHEA-2021 (табл., строка «Стандартная терапия, графа 1-ый эпизод CDI»). В легких случаях экономически целесообразно ограничиться приёмом метронидазола внутрь 500 мг 3 раза в сутки. Ванкомицин более эффективен при тяжелых формах CDI в дозе 125 мг 4 раза в сутки внутрь [19, 20, 26, 28, 29]. Приём ванкомицина в дозе 500 мг 4 раза в сутки не рекомендован [28]. Стандартная доза 125 мг 4 раза в сутки достаточна для достижения высокой концентрации внутри просвета толстой кишки, а доза 500 мг увеличивает риск системных побочных эффектов и селекции ванкомицин-резистентной микрофлоры [30]. Исключением являются случаи фульминантного течения ПМК, при котором доза ванкомицина увеличивается до 500 мг 4 раза в сутки (уровень рекомендаций VI) [19, 20].

Предпочтение перед ванкомицином и метронидазолом при первом эпизоде CD-диареи отдается фидаксомину (не зарегистрирован в Республике Беларусь) в дозе 200 мг внутрь через 12 часов (уровень доказательств B) [17, 20, 31]. По данным Кохрейновского систематического обзора [32], фидаксомин, по сравнению с ванкомицином, продемонстрировал преимущество при лечении диареи, ассоциированной с CDI, но показатель «затраты–эффективность» был выше чем у ванкомицина. Фидаксомин рекомендуется применять у пациентов старше 65 лет и при высоком риске рецидива [19, 20].

Ванкомицин остается приемлемой альтернативой фидаксомину, а метронидазол – альтернативой при нетяжелой форме CDI, если вышеуказанные препараты недоступны. Нетяжелая форма CID подтверждается следующими лабораторными параметрами: уровень лейкоцитов в крови не выше  $15,0 \times 10^9/\text{л}$  и уровень креатинина в сыворотке крови ниже 1,5 мг/дл (0,133 ммоль/л) [20].

В тяжелых случаях ПМК при невозможности приема лекарств внутрь, фидаксомин или ванкомицин назначают ректально или через назогастральный зонд в сочетании с адьювантной терапией внутривенно, которая может включать тигециклин (антибиотик группы глицилциклинов) 50 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 3 раза в день [19, 20, 28].

Таблица – Лечение CDI (по материалам ESCMID-2021 и IDSA/SHEA-2021)

Лечение	1-ый эпизод CDI	1-й рецидив CDI	Повторные рецидивы CDI
Стандартная терапия (SOC)	Фидаксомицин 200 мг×2 / день 10 дней (VI) ИЛИ Ванкомицин 125 мг ×4 / день 10 дней (AI)	SOC+ Безлотоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно (VIII) ИЛИ Фидаксомицин 200 мг ×2 / день 10 дней ИЛИ × 2 /день 5 дней, затем 1 р/день 20 дней (CI)	Трансплантация фекальной микробиоты после курса Ванкомицина (VIII) ИЛИ SOC+ Безлотоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно (CIII) ИЛИ Фидаксомицин 200 мг ×2 / день 10 дней (VI) ИЛИ ×2 /день 5 дней, затем 1 р/день 20 дней
Предпочтительно при высоком риске рецидива	Фидаксомицин 200 мг ×2 / день 10 дней (VI) или 200 мг ×2 / день 5 дней, затем ×1/ в 2 дня 20 дней (CIII) ИЛИ SOC+ Безлотоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно во время приема SOC (VIII)		
Если вышеуказанные препараты недоступны:	Метронидазол 500 мг 3 / день 10 дней (VI)	Ванкомицин в конической / импульсной схеме: 125 мг ×4 / день 10-14 дней, ×2 / день 7 дней, ×1 / день 7 дней, а затем каждые 2-3 дня в течение 2-8 недель (VI)	Ванкомицин в конической /импульсной схеме 125 мг ×4 / день 10-14 дней, ×2 / день 7 дней, ×1 / день 7 дней, а затем каждые 2-3 дня в течение 2-8 недель (VI) ИЛИ Ванкомицин 125 мг ×4 / день 10 дней, затем Рифаксимин 400 мг ×3 / день 20 дней
При невозможности приема внутрь в тяжелых случаях:	Фидаксомицин (VI) или Ванкомицин (AI) ректально или через назогастральный зонд + дополнительно внутривенно: Тигециклин 50 мг ×2 / день или Метронидазол 500 мг ×3 /день (CIII)		

Примечания: SOC – standard of care (стандартная терапия); уровень доказательств: А – высокий, В – средний, С – низкий, D – очень низкий; уровень рекомендаций: I – сильный, II – умеренный, III – слабый.

### **Лечение первого рецидива CDI**

При терапии первого рецидива CDI предпочтение отдается 10-дневному курсу фидаксомицина 200 мг 2 раза в день, или проводят продленный курс – 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз в день 20 дней. Стандартный 10-дневный курс ванкомицина приемлем, если при первом эпизоде CDI терапию проводили метронидазолом (уровень рекомендаций CIII) [20, 28].

В качестве вспомогательной терапии первого рецидива CDI рекомендуется биологический препарат безлотоксумаб (не зарегистрирован в Республике Беларусь). Безлотоксумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, способное нейтрализовать токсин В до 3 месяцев после однократной инфузии в дозе 10 мг/кг, которую проводят во время стандартного

курса лечения ванкомицином [20, 26-28].

Если недоступны фидаксомицин и безлотоксумаб, можно назначить ванкомицин внутрь в конической/импульсной схеме (см. табл. в графе «1-й рецидив CDI») [20, 28].

### **Лечение повторных и множественных рецидивов CDI**

При повторных рецидивах этиотропная антибактериальная терапия после 5-дневного приема фидаксомицина 200 мг 2 раза в день продлевается по 200 мг 1 раз в день в течение 20 дней. Прием ванкомицина рекомендован в конической/импульсной схеме (см. табл. в графе «Повторные рецидивы CDI»). Продленная терапия позволяет спорам CD перейти в вегетативную форму, чувствительную к ванкомицину [19, 20, 28].

Как альтернатива допускается стандартный курс ванкомицина по 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней, затем рифаксимин 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней (уровень доказательств С) [18-20, 32, 35]. В качестве вспомогательной терапии повторных рецидивов CDI у взрослых пациентов высокого риска показано применение безлотоксумаба [20, 28].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) для восстановления нормального многообразия микрофлоры кишечника показана при упорных (2 и более) рецидивах CDI [20, 28]. От 200 до 300 мл донорских фекалий вводят с помощью назально-дуоденального зонда, колоноскопа, клизмы или в капсулах внутрь. Необходим скрининг донора и фекальных образцов донора на наличие кишечных и системных патогенов в связи с угрозой передачи потенциально опасных микроорганизмов. Проводят копрологические исследования на носительство CD (ПЦР) и токсины А/В, на патогенную группу (включая, сальмонеллы, шигеллы, *Campylobacter*, *Yersinia*, энтерогеморрагический штамм *Escherichia coli* O157 H7, устойчивые к ванкомицину энтерококки, устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus*, мультирезистентные грамотрицательные бактерии, *Norovirus*), гельминты и простейшие (включая, ПЦР на антигены *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*, и *Cryptosporidium parvum*). Исследование крови включает анализы на потенциально передаваемые заболевания – ВИЧ инфекцию; гепатиты А, В, С, Е; сифилис, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, *Entamoeba histolytica*.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, 2020) предупреждает о возможности передачи вируса SARS-CoV-2 от донора к реципиентам [20]. Проведение скрининга на симптомы и тестирование доноров на SARS-CoV-2 (ПЦР, носоглоточный мазок) и донорского фекального материала (ПЦР) позволяют надежно защитить реципиентов от заражения COVID-19 [6].

### **Профилактика CDI**

В основе профилактики CDI, особенно в условиях пандемии COVID-19, лежит сокращение продолжительности приема и числа назначаемых антибиотиков, особенно из групп высокого риска – клиндамицин, фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения (уровень рекомендаций В); контактные мероприятия – использование отдельных палат для пациентов с клиникой ААД (В), ги-

гиеническая антисептика рук (В), использование перчаток (А) и халатов (В); использование одноразовых предметов ухода и материалов, а много-разовое оборудование тщательно дезинфицировать со спороцидными средствами (В) [7, 19, 28, 33].

### **Возможности медикаментозной профилактики CDI**

В целом, руководства ESCMID-2021 и IDSA/SHEA-2021 не поддерживают рутинную антибиотикопрофилактику CDI во время системной антибиотикотерапии из-за опасения распространения ванкомицин-резистентной микрофлоры [19, 20, 28]. Профилактический прием антибиотиков у некоторых пациентов с множественными рецидивами CDI может быть оправданным после тщательного взвешивания риска и пользы, и консультации инфекциониста и клинического микробиолога (Good practice statement – рекомендация соответствует правилам надлежащей практики) [28].

Профилактическое назначение ванкомицина 125-250 мг внутрь 2 раза в день продемонстрировало снижение частоты CDI на 5-30% у пациентов высокого риска (например, при частых рецидивах ПМК в анамнезе, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, терапии цитостатиками и иммуносупрессантами) с лабораторно подтвержденной токсигенной CD в кале при последующей госпитализации и проведении системной антибиотикотерапии [36-38].

Для профилактики CDI рутинный прием пробиотиков при лечении антибиотиками не рекомендуется (ESCMID-2014/2021) (уровень рекомендаций – АIII) [20, 28, 39]. В двух систематических обзорах РКИ доказана безопасность и эффективность пробиотиков в профилактике диареи, ассоциированной с CDI, при назначении с первыми дозами антибиотиков у [40, 41]. Установлено, что пробиотики (*Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, некоторые штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) имеют ограниченную ценность для профилактики рецидивов ПМК, рекомендован их прием до 3 месяцев. Кохрейновский систематический обзор (2017) на основе 31 РКИ показал, что краткосрочное применение пробиотиков (*L. acidophilus*, *L. casei*, *S. boulardii*) безопасно и эффективно в профилактике диареи, ассоциированной с CDI, при приеме вместе с антибиотиками у нетяжелых пациентов без иммунодефицита (уровень доказательств В) [42]. При тяжелом течении ПМК пробиотики противопоказаны, так как повышают риск сепсиса [10].

РКИ (2021) продемонстрировало эффективность комбинированного пробиотика (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) в лечении и профилактике ААД у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших один антибиотик [43]. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекции COVID-19 МЗ РФ (версия 14 от 27.12.2021) рекомендуют пробиотики (различные виды и штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) для профилактики ААД и подчеркивают необходимость их назначения с момента приема первой дозы антибиотика сроком до 3 месяцев.

### Заключение

В период пандемии COVID-19 необходимым условием успешной терапии первого эпизода диареи, ассоциированной с CDI, остается отмена ранее назначенных антибиотиков и своевременное назначение этиотропной терапии в течение 10 дней (ванкомицин, фидаксомицин или метро니다зол в зависимости от тяжести случая).

При повторных рецидивах ПМК показана этиотропная терапия (ванкомицин, фидаксомицин) продолжительностью до 4-8 недель с постепенным снижением дозы и кратности приема. В качестве дополнительной терапии для профилактики повторных рецидивов ПМК у пациентов высокого риска допускается назначение биологического препарата Безлотокумаб.

Трансплантация фекальной микробиоты при упорных тяжелых рецидивах ПМК допустима после скрининга донора и его фекальных образцов на наличие кишечных и системных патогенов из-за возможности передачи инфекции, в частности вируса SARS-CoV-2, от донора к реципиентам.

Основными мерами профилактики CDI являются контроль за назначением антибиотиков, использование средств индивидуальной защиты и одноразовых материалов, и ограничение контактов пациентов с CDI. Рутинная профилактика CDI антибиотиками во время системной антибиотикотерапии не рекомендована. Краткосрочное применение пробиотиков (определенных штаммов *Lactobacillus*, и некоторых других) представляется безопасным и эффективным в профилактике CDI и ее рецидивов у нетяжелых пациентов без иммунодефицита. При тяжелом течении CDI пробиотики могут повысить риск сепсиса.

### Литература

1. Bagdasarian, N. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review / N. Bagdasarian, K. Rao, P. N. Malani // JAMA. 2015 Jan. Vol. 313, N 4. P. 398–408. doi: 10.1001/jama.2014.17103
2. Lessa, F. C. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F. C. Lessa, L. G. Winston, L. C. McDonald // N. Engl. J. Med. 2015 Jun. Vol. 372, N 24. P. 2369–2370. doi: 10.1056/NEJMc1505190
3. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study / V. Baccolini [et al.] // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2021 Jun. Vol. 10, N 1. P. 87. doi: 10.1186/s13756-021-00959-y
4. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? / K. Lewandowski [et al.] // Pol. Arch. Intern. Med. 2021 Feb. Vol. 131, N 2. P. 121–127. doi: 10.20452/pamw.15715
5. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020 / A. Sandhu [et al.] // Emerg. Infect. Dis. 2020 Sep. Vol. 26, N 9. P. 2272–2274. doi: 10.3201/eid2609.202126
6. Bacterial and Fungal Gut Dysbiosis and *Clostridium difficile* in COVID-19: A Review / L. Linares-García [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2022 Apr. Vol. 56, N 4. P. 285–298. doi: 10.1097/MCG.0000000000001669
7. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 5. С. 56–65.
8. Черненкокая, Т. В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы) / Т. В. Черненкокая // Неотлож. мед. помощь. Журн. им. Н. В. Склифосовского. 2016. № 1. С. 33–39.
9. Немцов, Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л. М. Немцов // Вестн. ВГМУ. 2014. Т. 13, № 3. С. 6–19.
10. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections / C. M. Surawicz [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2013 Apr. Vol. 108, N 4. P. 478–499. doi: 10.1038/ajg.2013.4
11. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии / С. А. Шляпников [и др.] // Вестн. НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 2. С. 138–143.
12. Шептулин, А. А. Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19 / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 6. С. 51–56. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56
13. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19 / R. Maslennikov [et al.] // Future Microbiol. 2022 Jun. Vol. 17, N 9. P.653–663. doi: 10.2217/fmb-2021-0145
14. Spigaglia, P. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic / P. Spigaglia // Anaerobe. 2022 Apr. Vol. 74. 102518. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102518
15. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection / E. Bentivegna [et al.] // Am. J. Infect. Control. 2021 May. Vol. 49, N 5. P. 640–642. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.010
16. Bobo, L. D. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues / L. D. Bobo, E. R. Dubberke, M. Kollef // Chest. 2011

- Dec. Vol. 140, N 6. P. 1643–1653. doi: 10.1378/chest.11-0556
17. McCollum, D. L. Detection, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection / D. L. McCollum, M. J. Rodriguez // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 Jun. Vol. 10, N 6. P. 581–592. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.0088
  18. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study / S. Khanna [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2012 Jan. Vol. 107, N 1. P. 89–95. doi: 10.1038/ajg.2011.398
  19. Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы / Е. В. Сказываева [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2019. Т. 165, № 5. С. 3–14. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14
  20. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults / S. Johnson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2021 Sep. Vol. 73, N 5. P. 1029–1044. doi: 10.1093/cid/ciab549
  21. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic / L. E. I. Wee [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* 2021 Apr. Vol. 49, N 4. P. 469–477. doi: 10.1016/j.ajic.2020.10.019
  22. Hospital-onset *Clostridioides difficile* infections during the COVID-19 pandemic / Y. Luo [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2021 Sep. Vol. 42, N 9. P. 1165–1166. doi: 10.1017/ice.2020.1223
  23. Hawes, A. M. Did *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic? / A. M. Hawes, A. Desai, P. K. Patel // *Anaerobe.* 2021 Aug. Vol. 70. 102384. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102384
  24. McMullen, K. M. Impact of SARS-CoV-2 on hospital acquired infection rates in the United States: Predictions and early results / K. M. McMullen, B. A. Smith, T. Rebmann // *Am. J. Infect. Control.* 2020 Nov. Vol. 48, N 11. P. 1409–1411. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.209
  25. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network / L. M. Weiner-Lastinger [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2022 Jan. Vol. 43, N 1. P. 12–25. doi: 10.1017/ice.2021.362
  26. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection / prepared by: M. H. Wilcox. London : Public Health England, 2013. 29 p.
  27. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults / M. Kukla [et al.] // *Prz. Gastroenterol.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–21. doi: 10.5114/pg.2020.93629
  28. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults / J. van Prehn [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021 Dec. Vol. 27, suppl. 2. P. S1–S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
  29. *Clostridioides difficile* infection: antimicrobial prescribing [Electronic resource] : NICE guideline. London : Public Health England, 2021. 40 p. Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199/resources/clostridioides-difficile-infection-antimicrobial-prescribing-pdf-66142090546117>. Date of access: 20.07.2022.
  30. Cimolai, N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? / N. Cimolai // *Infection.* 2020 Apr. Vol. 48, N 2. P. 173–182. doi: 10.1007/s15010-019-01374-7
  31. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection / T. J. Louie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2011 Feb. Vol. 364, N 5. P. 422–431. doi: 10.1056/NEJMoa0910812
  32. Nelson, R. L. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults / R. L. Nelson, K. J. Suda, C. T. Evans // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Mar. Vol. 3, N 3. CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
  33. 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) / L. C. McDonald [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2018 Mar. Vol. 66, N 7. P. e1–e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
  34. Vancomycin or Metronidazole for Treatment of *Clostridium difficile* Infection: Clinical and Economic Analyses [Electronic resource] / C. Perras [et al.]. Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Technology report), 2011. N 136. 144 p. Mode of access: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174415/pdf/Bookshelf\\_NBK174415.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174415/pdf/Bookshelf_NBK174415.pdf). Date of access: 20.07.2022.
  35. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection / K. W. Garey [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 Dec. Vol. 66, N 12. P. 2850–2855. doi: 10.1093/jac/dkr377
  36. Vancomycin Prophylaxis for Prevention of *Clostridium difficile* Infection Recurrence in Renal Transplant Patients / L. E. Splinter [et al.] // *Ann. Pharmacother.* 2018 Feb. Vol. 52, N 2. P. 113–119. doi: 10.1177/1060028017727756
  37. Oral vancomycin prophylaxis during systemic antibiotic exposure to prevent *Clostridioides difficile* infection relapses / D. A. Caroff [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2019 Jun. Vol. 40, N 6. P. 662–667. doi: 10.1017/ice.2019.88
  38. A randomized, placebo-controlled trial of fidaxomicin for prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation / K. M. Mullen [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2019 Jan. Vol. 68, N 2. P. 196–203. doi: 10.1093/cid/ciy484
  39. Debast, S. B. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection / S. B. Debast, M. P. Bauer, E. J. Kuijper // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014 Mar. Vol. 20, suppl. 2. P. 1–26. doi: 10.1111/1469-0691.12418
  40. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children / J. Z. Goldenberg [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 May. N 5. CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
  41. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis / N. T. Shen [et al.] // *Gastroenterology.* 2017 Jun. Vol. 152, N 8. P. 1889–1900.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
  42. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children / J. Z. Goldenberg [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Dec. Vol. 12, N 12. CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
  43. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactisacibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV

0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a

Randomized Controlled Trial / V. Ivashkin [et al.] // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2021 Oct. P. 1–9. doi: 10.1007/s12602-021-09858-5

Поступила 10.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

## References

1. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jan;313(4):398-408. doi: 10.1001/jama.2014.17103
2. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015 Jun;372(24):2369-70. doi: 10.1056/NEJMc1505190
3. Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Dorelli B, Barone LC, Giannini D, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jun;10(1):87. doi: 10.1186/s13756-021-00959-y
4. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzba W, et al. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med*. 2021 Feb;131(2):121-127. doi: 10.20452/pamw.15715
5. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, Cranis M, Moshos J, et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2272-2274. doi: 10.3201/eid2609.202126
6. Linares-García L, Cárdenas-Barragán ME, Hernández-Ceballos W, Pérez-Solano CS, Morales-Guzmán AS, Miller DS, et al. Bacterial and Fungal Gut Dysbiosis and *Clostridium difficile* in COVID-19: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Apr;56(4):285-298. doi: 10.1097/MCG.0000000000001669
7. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Maev IV, Lapina TL, Poluektova EA, Shifrin OS, i dr. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile*-associated Disease. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii*. 2016;26(5):56-65. (In Russ.)
8. Chemenkaia TV. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention (literature review). *Neotlozh Med Pomoshch' Zhum im NV Sklifosovskogo*. 2016;(1):33-9. (In Russ.)
9. Nemtcov LM. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. *Vestn VGMU*. 2014;13(3):6-19. (In Russ.)
10. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478-99. doi: 10.1038/ajg.2013.4
11. Shliapnikov SA, Naser NR, Batyrshin IM, Borodina MA2, Sklizkov DS, Ostroumova IuS, i dr. Antibiotic-associated colitis - an emerging problem in surgery. *Vestn NMKhTs im NI Pirogova*. 2020;15(2):138-43. (In Russ.)
12. Sheptulin AA. Diarrhea in patients with COVID-19 infection. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii*. 2020;30(6):51-6. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56
13. Maslennikov R, Ivashkin V, Ufimtseva Anna, Poluektova E, Ulyanin A. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19. *Future Microbiol*. 2022 Jun;17:653-663. doi: 10.2217/fmb-2021-0145
14. Spigaglia P. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe*. 2022 Apr;74:102518. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102518
15. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, Luciani M, Santino I, Simmaco M, et al. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2021 May;49(5):640-642. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.010
16. Bobo LD, Dubberke ER, Kollef M. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues. *Chest*. 2011 Dec;140(6):1643-1653. doi: 10.1378/chest.11-0556
17. McCollum DL, Rodriguez MJ. Detection, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;10(6):581-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.008
18. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, Sauver JLS, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):89-95. doi: 10.1038/ajg.2011.398
19. Skazyvaeva EV, Skalinskaia MI, Bakulin IG, Zhuravleva MS, Demianova EV, Sitkin SI. Updated clinical guidelines for *Clostridium difficile* infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Society of Healthcare Epidemiologists of America (SHEA): a brief review of key points, critiques, and possible perspectives. *Ekspirim Klin Gastroenterologiya*. 2019;165(5):3-14. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14
20. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep;73(5):e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549
21. Wee LEI, Conceicao EP, Tan JY, Magesparan KD, Amin IBM, Ismail BBS, et al. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2021 Apr;49(4):469-477. doi: 10.1016/j.ajic.2020.10.019
22. Luo Y, Grinspan LT, Fu Y, Adams-Sommer V, Wille DK, Patel G, et al. Hospital-onset *Clostridioides difficile* infections during the COVID-19 pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Sep;42(9):1165-1166. doi: 10.1017/ice.2020.1223
23. Hawes AM, Desai A, Patel PK. Did *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic? *Anaerobe*. 2021 Aug;70:102384. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102384
24. McMullen KM, Smith BA, Rebmann T. Impact of SARS-CoV-2 on hospital acquired infection rates in the United States: Predictions and early results. *Am J Infect Control*. 2020 Nov;48(11):1409-1411. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.209
25. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jan;43(1):12-25. doi: 10.1017/ice.2021.362

26. Wilcox MH, prepared. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. London: Public Health England; 2013. 29 p.
27. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults. Prz Gastroenterol. 2020;15(1):1-21. doi: 10.5114/pg.2020.93629
28. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. 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 Dec;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
29. Clostridioides difficile infection: antimicrobial prescribing: NICE guideline. London: Public Health England; 2021. 40 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199/resources/clostridioides-difficile-infection-antimicrobial-prescribing-pdf-66142090546117>. [Accessed 20th July 2022].
30. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? Infection. 2020 Apr;48(2):173-182. doi: 10.1007/s15010-019-01374-7
31. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011 Feb;364(5):422-31. doi: 10.1056/NEJMoa0910812
32. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
33. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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 Mar;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
34. Perras C, Tsakonas E, Ndegwa S, Conly J, Valiquette L, Farrah K. Vancomycin or Metronidazole for Treatment of Clostridium difficile Infection: Clinical and Economic Analyses. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Technology report); 2011. N 136. 144 p. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174415/pdf/Bookshelf\\_NBK174415.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174415/pdf/Bookshelf_NBK174415.pdf). [Accessed 20th July 2022].
35. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, Habib M, Arora V, Jiang Z-D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother. 2011 Dec;66(12):2850-5. doi: 10.1093/jac/dkr377
36. Splinter LE, Kerstenetzky L, Jorgenson MR, Descourouez JL, Levenson GE, Saddler CM, et al. Vancomycin Prophylaxis for Prevention of Clostridium difficile Infection Recurrence in Renal Transplant Patients. Ann Pharmacother. 2018 Feb;52(2):113-119. doi: 10.1177/1060028017727756
37. Caroff DA, Menchaca JT, Zhang Z, Rhee C, Calderwood MS, Kubiak DW, et al. Oral vancomycin prophylaxis during systemic antibiotic exposure to prevent Clostridioides difficile infection relapses. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019 Jun;40(6):662-667. doi: 10.1017/ice.2019.88
38. Mullane KM, Winston DJ, Nooka A, Morris MI, Stiff P, Dugan MJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial of fidaxomicin for prophylaxis of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults undergoing hemato-poietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2019 Jan;68(2):196-203. doi: 10.1093/cid/ciy484
39. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26. doi: 10.1111/1469-0691.12418
40. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May;(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
41. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
42. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec;12(12):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
43. Ivashkin V, Fomin V, Moiseev S, Brovko M, Maslennikov R, Ulyanin A, et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of Lactocaseibacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021 Oct;1-9. doi: 10.1007/s12602-021-09858-5

Submitted 10.06.2022

Accepted 10.08.2022

#### Сведения об авторах:

Л.М. Немцов – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-0889-5825>

E-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович;

Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

#### Information about authors:

L.M. Nemtsov – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0889-5825>

E-mail: lineae@tut.by – Leonid M. Nemtsov;

H.I. Yupatau – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.