



Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Д.Н. Андреев², О.В. Голощапов³, А.А. Дерин¹, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, О.Ю. Киселёва¹, А.П. Кирюхин¹, О.С. Ляшенко^{1,*}, Е.А. Полуэктова¹, А.С. Тертычный¹, А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель публикации. Рассмотреть современные подходы к диагностике и лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни у взрослых и представить материалы Экспертного совета, который состоялся 25 марта 2023 г. в Москве.

Основные положения. *C. difficile* является наиболее значимой нозокомиальной инфекцией, споры которой также широко представлены в окружающей среде. Нарушение состава микробиоты, в первую очередь при приеме антибактериальных препаратов, является ключевым этапом в развитии *C. difficile*-ассоциированной болезни. Диагностика инфекции должна проводиться только у пациентов с диареей, при этом целесообразно использовать не менее двух лабораторных методов. Препаратом выбора для первой линии лечения служит ванкомицин. В случае неэффективности консервативного лечения, а также у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией целесообразно рассмотреть вопрос о проведении трансплантации фекальной микробиоты. Пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 оказывает прямое ингибирующее действие на токсин А *C. difficile*, способствует нормализации состава кишечной микробиоты, а также уменьшению воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки при колонизации токсигенным штаммом *C. difficile*.

Выводы. Добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 на фоне антибактериальной терапии способствует как первичной, так и вторичной профилактике *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Ключевые слова: кишечная микробиота, антибиотики, диарея, *C. difficile*, псевдомембранозный колит, видеоколоноскопия, фекальная трансплантация, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при организационной поддержке фармацевтической компании «Биокодекс».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Андреев Д.Н., Голощапов О.В., Дерин А.А., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Киселёва О.Ю., Кирюхин А.П., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):19–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33>

Modern Approaches to the Diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults (literature Review and Expert Council Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Dmitry N. Andreev², Oleg V. Goloshchapov³, Aleksandr A. Derinov¹, Oksana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Olga Yu. Kiseleva¹, Andrey P. Kiryukhin¹, Olga S. Lyashenko^{1,*},

Elena A. Poluektova¹, Aleksandr S. Tertychnyy¹, Aleksander. S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Ulyanin¹, Arkadiy A. Sheptulin¹, Oleg S. Shifrin¹

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

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to review the modern approaches to the diagnosis and treatment of *C. difficile*-associated disease in adults and present the resolution of the Expert Council held on March 25, 2023 in Moscow.

General provisions. *C. difficile* is the most important nosocomial pathogen which spores are also commonly found in the environment. Microbiota impairment, primarily due to the use of antibacterial drugs, is a key stage in the development of *C. difficile*-associated disease. A search for an infection should be carried out only in patients with diarrhea, and it is advisable to use at least 2 laboratory methods. The drug of choice for first-line treatment is vancomycin. If drug treatment is ineffective or the patient has recurrent clostridial infection, fecal microbiota transplantation should be considered. The probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 has a direct inhibitory effect on *C. difficile* toxin A, promotes normalization of the intestinal microbiota composition, and decreases the inflammatory reaction in colonic mucosa colonized with a toxigenic strain of *C. difficile*.

Conclusions. Addition of the probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 to antibacterial therapy promotes both primary and secondary prevention of *C. difficile*-associated disease.

Keywords: intestinal microbiota, antibiotics, diarrhea, *C. difficile*, pseudomembranous colitis, video colonoscopy, fecal transplantation, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Conflict of interests: The Expert Council was held with the organizational support of the pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Andreev D.N., Goloshchapov O.V., Derinov A.A., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Kiseleva O.Yu., Kiryukhin A.P., Lyashenko O.S., Poluektova E.A., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Ulyanin A.I., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults (literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):19–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33>

25 марта 2023 г. в Москве под председательством академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению современных подходов к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. Эксперты принимали участие очно и удаленно с помощью прямой трансляции, что позволило участвовать в работе совета экспертам из различных субъектов РФ (Центральный, Сибирский, Приволжский, Дальневосточный, Южный, Северо-Западный и Уральский федеральные округа РФ).

В своем вступительном слове академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул высокую значимость клостридиальной инфекции для клиницистов, включая своевременную диагностику заболевания, правильную тактику ведения пациентов и рациональное применение антибактериальной терапии, что особенно проявило себя во время пандемии COVID-19.

В рамках Экспертного совета были представлены доклады по основным вопросам повестки заседания, отражающие современные представления о факторах риска, патогенезе, методах диагностики, лечения и профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни.

В начале заседания академиком РАН В.Т. Ивашкиным, профессором Е.А. Полуэктовой и А.И. Уляниным была представлена клиническая задача, наглядно демонстрирующая трудности профилактики рецидива инфекции *C. difficile*

и необходимость оптимизации мер по предотвращению ее развития.

Было приведено клиническое наблюдение пациентки 72 лет. В анамнезе отмечалось неоднократное проведение антибактериальной терапии на протяжении последних 2 лет. Последняя госпитализация с проведением антибактериальной терапии 3 месяца назад осложнилась развитием инфекции *C. difficile* легкого течения, по поводу чего проводилась терапия фидаксомицином с положительным эффектом. Объективно: температура тела 38,4 °С, со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта значимых изменений выявлено не было. В анализах крови – нейтрофильный лейкоцитоз и умеренно повышенный уровень креатинина, в анализе мочи – лейкоцитурия и бактериурия, бактериологический анализ мочи в работе. Согласно условиям задачи, принято решение начать внутривенное введение цефтриаксона для лечения инфекции мочевыводящих путей. Обсуждался вопрос о необходимости профилактического назначения ванкомицина для снижения риска рецидива клостридиальной инфекции [1].

С одной стороны, у пациентки имеются факторы риска рецидива клостридиальной инфекции (женский пол, возраст старше 65 лет, наличие хронической болезни почек, госпитализация в стационар и прием антибиотиков за последние 3 месяца, эпизод *C. difficile*-ассоциированной болезни ранее) [1, 2]. Отмечено, что риск повторных рецидивов

составляет до 65 % после каждого эпизода [3, 4]. По данным зарубежных клинических рекомендаций, пациентам с клостридиальной инфекцией в анамнезе и высоким риском повторных рецидивов рекомендовано профилактическое назначение ванкомицина в случае необходимости назначения системных антибиотиков [5]. Значимое снижение риска клостридиальной инфекции при добавлении профилактической дозы ванкомицина к основному курсу антибактериальной терапии было продемонстрировано как результатами клинических исследований [6, 7], так и по результатам метаанализа 8 ретроспективных и одного проспективного исследования (2174 пациента) (ОР = 0,263; 95 % ДИ 0,13–0,52) [8]. При этом более высокая эффективность наблюдалась на фоне продолжительности применения ванкомицина ≥ 50 % от времени приема антибиотиков (ОР = 0,41; 95 % ДИ 0,27–0,63; $P < 0,0001$) [7]. Однако различия в дизайне анализируемых исследований не позволяют однозначно трактовать полученные результаты, также отсутствует единое мнение о дозе и длительности приема ванкомицина.

С другой стороны, нельзя не учитывать неблагоприятное влияние антибиотиков на кишечный микробиом, восстановление которого после курса лечения занимает до 6 месяцев, при этом существует риск безвозвратной потери представителей нормальной микробиоты и снижения колонизационной резистентности [9]. Устойчивость к колонизации *C. difficile* обусловлена разнообразием микробных сообществ, а представители типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* вносят существенный вклад в формирование данной резистентности [10]. Состав кишечной микробиоты при *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется снижением содержания представителей типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [11]. В эксперименте на мышах было показано, что в долгосрочной перспективе назначение ванкомицина (в том числе в низких дозах) создает предпосылки к развитию *C. difficile*-ассоциированной болезни за счет изменения уровня *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также приводит к накоплению пула ванкомицин-резистентных энтерококков [12]. Можно предположить, что у наблюдаемой пациентки следует ожидать нарушение состава кишечной микробиоты, вызванное как приемом цефтриаксона (с целью лечения основного заболевания), так и приемом ванкомицина (в рамках эмпирической профилактики инфекции *C. difficile*), и повышение риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Профессор Е.А. Полуэктова посвятила свой доклад современному взгляду на патогенез *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Споры *C. difficile* широко представлены в окружающей среде благодаря наличию многослойной защитной оболочки, позволяющей выживать в неблагоприятных условиях до 6 месяцев

[13]. Источником служат многие предметы окружающей среды, а также продукты питания [14–16]. Однако в настоящее время не зарегистрировано подтвержденных случаев заражения инфекцией через продукты питания. Источником токсигенных штаммов могут быть домашние (собаки и кошки) и сельскохозяйственные животные, а также человек, выписанный из больницы, где он получал лечение по поводу инфекции *C. difficile* [14, 17, 18]. В целом риск инфицирования нетоксигенными штаммами *C. difficile* взрослых здоровых лиц составляет около 15 %, токсигенными — около 10 %. Среди госпитализированных пациентов токсигенными штаммами инфицированы около 15 % [19].

Инфекция передается фекально-оральным путем. Помимо развития симптомов болезни, возможны транзитное обнаружение токсигенных штаммов без клинических проявлений или персистирующая колонизация. Клинические симптомы возникают при плотности микробных клеток *C. difficile* более 10^8 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл). Развитие клинической картины обусловлено продукцией токсигенным штаммом токсинов А (TcdA), В (TcdB) и бинарного токсина (CDTa), под действием которых нарушение проницаемости на уровне эпителиальных клеток и межклеточных контактов приводит к образованию цитокинов и хемокинов, привлечению макрофагов и нейтрофилов, разрушению эпителиального слоя и формированию «псевдомембран» [14, 20]. Сценарий развития инфекции зависит от состава кишечной микробиоты, состава метаболома и сохранности адаптивного иммунного ответа.

Созревание спор до вегетативной формы происходит в дистальном отделе тонкой кишки за счет комбинированного воздействия солей первичных желчных кислот (таурохолат, гликохолат) и глицина. Вторичные желчные кислоты, в частности дезоксижелевая кислота, ингибируют этот процесс. Важную роль в биотрансформации желчных кислот играют ферменты, продуцируемые только кишечной микробиотой. Под влиянием гидролаз желчных кислот, синтезируемых *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, соли первичных желчных кислот вновь преобразуются в первичные желчные кислоты. *Clostridium clusters* XIVa и XI продуцируют фермент 7 α -дегидроксилазу, под влиянием которого первичные желчные кислоты преобразуются во вторичные. Поэтому нарушение состава микробиоты увеличивает риск развития клостридиальной инфекции [21].

В толстой кишке вегетативные формы *C. difficile* локализуются в наружном слое слизи, покрывающей эпителиальные клетки, где размножаются и меняют микробный состав [22]. У пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью снижено разнообразие кишечной микробиоты, количество продуцентов 7 α -дегидроксилазы и короткоцепочечных желчных кислот. У бессимптомных носителей такие изменения выражены в меньшей

степени. Предполагается, что состав микробиоты, в котором содержится меньше *Proteobacteria*, но больше *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, а также больше *Lachnospiracae* и *Clostridium scindens*, препятствует росту *C. difficile*, что связано с продукцией короткоцепочечных жирных кислот [14]. Ацетат способствует повышению экспрессии антимикробных пептидов и уменьшению влияния токсина А *C. difficile* на колоноциты за счет активации клеток иннатной иммунной системы. Бутират увеличивает экспрессию белков, формирующих плотные контакты (клаудин-1, окклюдин), а также стабилизирует фермент hypoxia-inducible factor (HIF-1), что способствует сохранению функции эпителиоцитов в условиях воспаления. Валериат ингибирует превращение спор в вегетативные клетки и может уменьшать количество КОЕ *C. difficile* на 95 %. В то же время повышение на фоне приема антибиотиков содержания сукцината, продуцируемого *Bacteroidetes thetaiotaomicron*, индуцирует увеличение КОЕ *C. difficile* [23].

Нарушение пула фолликулярных Т-хелперных клеток, располагающихся в мезентериальных лимфатических узлах, способствует нарушению формирования гуморального иммунитета. Снижение образования В-клеток памяти, ответственных за быстрый иммунный ответ и выработку иммуноглобулинов при повторном введении того же агента, а также возможный иммунодефицит, касающийся содержания IgA, IgM, IgG, увеличивают вероятность рецидивов клостридиальной инфекции [24].

Совместный доклад **О.С. Ляшенко** и **А.П. Кирюхина** был посвящен методам диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Отмечено, что к основным диагностическим критериям относят характерную клиническую картину, данные анамнеза и лабораторного исследования образцов стула. Ключевыми моментами при оценке анамнеза служат исключение других причин диареи — как основного клинического симптома — и выявление факторов риска развития или рецидива инфекции (особенно антибиотикотерапии) [25, 26].

С целью предотвращения гипердиагностики и необоснованного лечения для лабораторной диагностики рекомендовано использовать образцы стула только у лиц с впервые возникшей в течение 24 часов диареей неясного генеза [5, 26–28]. В повседневной практике применяются молекулярно-генетический (на основе полимеразной цепной реакции) и серологические (на основе иммуноферментного и иммунохимического анализа) лабораторные методы. Ни один из них не подходит в качестве единственного диагностического инструмента ввиду различий в определяемых маркерах инфекции (токсины, фермент глутаматдегидрогеназа или гены, кодирующие токсины) и, соответственно, чувствительности и специфичности. Основной целью лабораторного исследования служит дифференциация между активной инфекцией

и колонизацией, что определяет необходимость лечения. В связи с этим рекомендовано использовать не менее двух методов [5, 25–29].

Общий и биохимический анализы крови проводятся для оценки тяжести эпизода клостридиальной инфекции [5, 26, 28]. Методы визуализации органов брюшной полости (УЗИ, обзорная рентгенография органов брюшной полости, МСКТ с внутривенным и пероральным контрастированием) относятся к дополнительным методам исследования и позволяют своевременно выявить осложнения [25–27].

Видеоколоноскопия с биопсией также не является основным методом диагностики. Отмечено, что эндоскопическая картина не всегда коррелирует с клинической картиной, особенно при рефрактерной, рецидивирующей форме. «Классический» вариант псевдомембранозного колита (ПМК) включает наличие псевдомембран (множественные, различного цвета, от кремового до желтоватого, смещаемые при воздействии, слизистая оболочка под ними гиперемирована и отечная). Язвы, при их наличии, бывают чаще линейными и носят поверхностный характер. Этиологическими факторами образования псевдомембран могут служить не только токсигенная *C. difficile*, но также *Salmonella enterica*, *Esherichia coli O157:H7*, *Campylobacter*, цитомегаловирус, а также ишемический колит, но эндоскопические классификации пока не разработаны [27, 30–32].

«Неклассический» вариант характеризуется очаговой гиперемией, отеком слизистой оболочки, эрозиями с перифокальным венчиком гиперемии, что также наблюдается в фазе стихающего обострения заболевания.

При сочетании инфекции *C. difficile* с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) или диверсионным колитом доминирует эндоскопическая картина основного заболевания, что представляет особую сложность в диагностике. В таком случае одним из признаков инфекции может служить наличие вязкой, неспецифичной желтоватой слизи на стенках кишки, а при диверсионном колите — изменения по типу «матовости» слизистой оболочки и отсутствие капиллярного рисунка.

В целом видеоколоноскопия с биопсией показана в случае высокой вероятности наличия клостридиальной инфекции, а также при негативных лабораторных тестах у пациентов с диареей. Это позволяет исключить другие причины диареи, но многие эксперты полагают, что видеоректоскопии для постановки диагноза будет достаточно [5].

В своем выступлении профессор **А.С. Тертыйный** подробно остановился на морфологической диагностике инфекции *C. difficile* и псевдомембранозного колита (ПМК).

Основным макроскопическим проявлением ПМК является образование очаговых или диффузных наложений фибринозного экссудата на поверхности

слизистой оболочки диаметром от нескольких миллиметров до 1–2 см. Патологические изменения локализуются преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, однако у одной трети больных — только в проксимальной части толстой кишки. Тонкая кишка также может вовлекаться в патологический процесс. При прогрессировании процесса наложения сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки, которая подвергается некрозу и при отторжении экссудата становится изъязвленной, в таких случаях проведение дифференциального диагноза с ишемическим колитом становится затруднительным [33].

По мнению ряда авторов, диагноз ПМК может быть с уверенностью установлен при морфологическом исследовании биоптатов, и в этом случае даже не требуется данных об использовании антибиотиков и/или обнаружения *C. difficile* и ее токсинов [34]. Это утверждение справедливо для 2-й стадии ПМК, но не всегда возможно в 1-ю и 3-ю стадии. Гистологически принято выделять три типа поражений при ПМК, переходящих один в другой, которые, однако, не всегда отражают нарастание тяжести клинических проявлений заболевания [35].

Первый тип представлен мелкими поверхностными эрозиями на участках между двумя рядом расположенными криптами. Обычно на поверхности определяется скопление ядерной пыли, лейкоцитов и слизи. В собственной пластинке, непосредственно в зоне эрозии, отмечается отек с расширением просвета капилляров и мелкими скоплениями лейкоцитов. Отдельные крипты могут содержать лейкоциты, и может наблюдаться субэпителиальное скопление эозинофильных масс. Непораженные клетки покровного эпителия часто начинают формировать очаговые скопления, выступающие над поверхностью в виде почкующихся выростов, придающих ей неровные очертания. Обнаружение таких минимальных изменений может явиться первым доказательством ПМК, но неправильная их интерпретация приводит к заключению о ПМК при наличии аденом. При проведении дифференциальной диагностики с ВЗК следует обращать внимание на наличие регенераторной перестройки крипт и высокую плотность воспалительного инфильтрата, что не характерно для ПМК.

Второй тип служит классическим морфологическим проявлением ПМК и соответствует эндоскопической картине. Между зонами наложений слизистая оболочка остается практически неизменной. Обнаруживаются группы пораженных крипт, обычно 2–3, каждая из них захватывает 2–6 крипт в отдельном биоптате. Крипты предстают с резко расширенным просветом, в них отмечаются десквамация эпителия в верхних отделах и скопление на поверхности экссудата, перекрывающего устье крипты. В экссудате обнаруживаются фибрин, слизь и лейкоциты [36]. В некоторых случаях выявляются микротромбы и лейкоцитозы в капиллярах. Для проведения дифференциального

диагноза с ишемическим колитом следует обратить внимание на отсутствие подобных изменений в интактной слизистой оболочке. Изменения в криптах не выходят за пределы базальной мембраны.

В 3-ю стадию происходит некроз слизистой оболочки, эндоскопические наложения могут захватывать практически всю ее поверхность. При тотальном некрозе и изъязвлении слизистой оболочки данные биопсии могут быть неинформативными, так как любой тяжелый процесс может протекать с подобными изменениями. Иногда среди некротизированной слизистой оболочки могут обнаруживаться тени крипт с характерными для ПМК изменениями формы. Подобная форма крипт может наблюдаться и при ишемическом колите, для которого также характерны обнаружение гиалиноза собственной пластинки слизистой, атрофия крипт, очаги кровоизлияний. Некроз при ишемическом колите захватывает всю крипту целиком. Обнаружение распространенных микротромбов, не имеющих четкой привязки к зонам изъязвления, крайне подозрительно в отношении ишемического колита. В то же время при ПМК могут обнаруживаться микротромбы, что связывается с действием экзотоксина. Это объясняет возможное сходство ПМК и ишемического колита, а также тот факт, что ПМК длительное время считали вариантом ишемического колита.

Доклад профессора О.С. Шифрина был посвящен клинической картине *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Оценка выраженности клинических симптомов у пациентов с клостридиальной инфекцией имеет важное значение в реальной клинической практике. При наличии соответствующей клинической картины и явных причинных факторов развития заболевания лечение может назначаться до получения данных лабораторных исследований, а иногда и вопреки им [11, 27, 28].

Бессимптомное носительство характеризуется отсутствием диареи, но наличием токсигенного штамма *C. difficile* и широко распространено в популяции (до 3 % здорового населения), с существенным возрастанием частоты у госпитализированных лиц (до 30 %), особенно длительно находящихся в стационаре (до 50 %) [28]. В данном случае лечение не требуется, но, например, при госпитализации в отделение трансплантологии или при наличии тяжелой сопутствующей патологии возможен скрининг на наличие этой инфекции. Такой подход может снизить необходимость назначения антибактериальной терапии с целью профилактики развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [5].

Легкое течение *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется диареей (полуоформленный стул не более 3 раз в день). При среднетяжелом течении диарея более выражена (жидкий стул, тип 6–7 по Бристольской шкале, не менее 3 раз в сутки) и присутствуют другие клинические

симптомы, такие как абдоминальная боль, умеренная лихорадка. Могут также наблюдаться тошнота, снижение аппетита, умеренная болезненность при пальпации живота. При тяжелом течении заболевания выраженная многократная диарея сочетается с гектической лихорадкой. К дополнительным клиническим признакам относятся абдоминальная боль, общая слабость, тошнота, сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи. Наибольшую угрозу в плане жизненного прогноза представляет осложненная форма заболевания, при которой возникает органная недостаточность. У пациентов развиваются артериальная гипотония, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, возможен шок. Характерно также развитие токсической дилатации толстой кишки. Пациенты должны наблюдаться в отделении реанимации и интенсивной терапии [25, 27, 28, 37, 38].

Часто клостридиальная инфекция осложняет течение ВЗК. Сложность в диагностике в этих случаях возникает в связи со сходными клиническими проявлениями обоих заболеваний.

Следует отметить высокую частоту рецидивов клостридиальной инфекции, которая объясняется возможностью спорообразования. Частота рецидива после первой атаки составляет 10–35 %, а частота повторных рецидивов — 40–65 % [3, 4, 28]. Не каждая клиническая ситуация, связанная с диареей у инфицированных больных, объясняется развитием *C. difficile*-ассоциированной болезни, но может быть связана с иным, имевшимся и ранее у пациента заболеванием, протекающим со сходными симптомами (синдром раздраженного кишечника, целиакия, микроскопический колит и т. д.). В таких случаях следует оценивать эффективность терапии клостридиальной инфекции, тщательно изучать анамнез пациента, отслеживать течение заболевания без назначения этиотропной терапии.

Важно также выделять внебольничные и внутрибольничные формы *C. difficile*-ассоциированной болезни. Если заболевание возникает в стационаре через 4 дня после госпитализации пациента и в течение первых 4 недель после выписки из стационара, то эти случаи рассматриваются как внутрибольничные, что может потребовать особых дополнительных организационных мероприятий по профилактике возможностей развития внутрибольничной инфекции [25, 28].

О.Ю. Киселёва представила клиническое наблюдение из практики.

У пациента Ф. в конце октября 2022 года при обследовании в рамках диспансерного наблюдения (эзофагогастроскопия, колоноскопия) был выявлен антральный поверхностный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Проведение эрадикационной терапии, включавшей амоксициллин и кларитромицин, осложнилось на 3-й день лечения развитием диареи до 7 раз в сутки. После отмены антибиотиков снизилась частота стула, но не уменьшился его объем. У пациента нарастала общая слабость, отмечалось

повышение температуры до фебрильных цифр. При дополнительном обследовании в кале были выявлены токсины А и В *C. difficile*. Пациент был госпитализирован в стационар, где состояние продолжало ухудшаться несмотря на назначение ванкомицина в дозе до 2 г в сутки и фидаксомицина, а также проведение фекальной трансплантации. Заболевание протекало с развитием эксикоза 3-й ст., синдрома системной воспалительной реакции, белково-энергетической недостаточности, сердечной недостаточности, полисерозита (гидроторакса, асцита, периферических отеков), острой печеночной недостаточности, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что потребовало перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также назначения дополнительной антибактериальной и антикоагулянтной терапии.

С учетом быстрого развития псевдомембранозного колита, по данным неполной колоноскопии, для снижения механической нагрузки на кишечник и риска развития перфорации полого органа, коллегиально было принято решение о проведении илеостомии, после чего были продолжены антибактериальная терапия (двойная антибактериальная и противогрибковая), таргетное введение ванкомицина в толстую кишку, коррекция альбумина, электролитов, специальное диетическое питание. На фоне лечения была достигнута стойкая положительная динамика — снижение отечного синдрома, уменьшение вздутия живота, нормализация стула, улучшение лабораторных показателей.

Однако после выписки у пациента сохранялись выраженная общая слабость, одышка при минимальной физической нагрузке, отделяемое из стомы с остатками непереваренной пищи, отмечалось резкое снижение веса. В январе 2023 г. обратился на консультацию в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко и был госпитализирован. Тяжесть состояния пациента была обусловлена выраженностью синдрома избыточного бактериального роста, трофологической недостаточностью, мальабсорбцией, водно-электролитными нарушениями, дефицитом витаминов, симптомами гипоксемии. В условиях клиники проводилась нутриционная поддержка, корректирующая инфузионная терапия, терапия витаминами группы В, ферментными препаратами, антикоагулянтная терапия, противовоспалительная терапия месалазином, терапия диоктаэдрическим смектитом. К лечению был добавлен ванкомицин внутрь в дозе 2 г в сутки в связи с выявленными токсинами А, В и бинарным токсином *C. difficile* по результатам двукратного тестирования отделяемого по илеостоме.

На фоне терапии состояние пациента значительно улучшилось. Двукратно получен отрицательный результат анализа кала на токсины *C. difficile*. 09.02.2023 была выполнена реконструктивно-восстановительная операция с ликвидацией илеостомы и формированием илео-илеоанастомоза бок в бок.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует тяжесть течения *C. difficile*-ассоциированной болезни и еще раз подчеркивает важность рационального применения антибактериальной терапии, особенно у лиц пожилого возраста.

В докладе **академика РАН профессора И.В. Маева** и **Д.Н. Андреева**, посвященном современным подходам к лечению инфекции *C. difficile*, было отмечено, что согласно проекту последних клинических рекомендаций по *C. difficile*-ассоциированной болезни основными целями лечения являются клиническое улучшение, нормализация лабораторных показателей, данных инструментальных методов визуализации брюшной полости (при наличии их изменений), регресс эндоскопической картины (при ПМК), а также предотвращение рецидива заболевания [39]. В целом пациентам рекомендуется отмена принимаемой антибактериальной терапии, служащей фактором риска, для улучшения клинического ответа на лечение и снижения риска рецидивов [25, 28]. Лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни при ее легком или среднетяжелом течении и первой атаке должно проводиться с использованием стандартной дозы ванкомицина в течение 10 дней или метронидазола в течение 10–14 дней. Последний должен использоваться при отсутствии возможности назначения ванкомицина в качестве препарата первой линии лечения [5, 27, 28, 38]. В целом ряде исследований, проведенных к настоящему времени, было показано преимущество ванкомицина над метронидазолом [40, 41]. Ванкомицин также показан пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения в качестве препарата первой линии лечения, тогда как в качестве альтернативы следует рассматривать парентеральное применение метронидазола [25, 27, 28, 39]. Пациентам с первым рецидивом клостридиальной инфекции рекомендуется назначение ванкомицина в режиме постепенного снижения дозы или пульс-терапии (125 мг четыре раза в день в течение первых 10–14 дней, затем по 125 мг два раза в день в течение 7 дней, затем 125 мг один раз в день в течение 7 дней, а затем по 125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель), если для лечения первого эпизода применялся стандартный курс ванкомицина или метронидазола [25, 28, 38, 39].

Также были приведены данные об эффективности трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). ТФМ достоверно эффективнее медикаментозной терапии в лечении рецидивирующей клостридиальной инфекции (ОР 2,41; 95 % ДИ 1,20–4,83), однако эффективность ТФМ и медикаментозной терапии значимо не различается при лечении первого эпизода (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,72–1,39) [3]. Метаанализ 23 РКИ (1357 пациентов) также продемонстрировал достоверную эффективность ТФМ у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией, при этом эффективность при повторных проведениях ТФМ составляет

93 %, а при однократном — 78,7 % ($p < 0,001$) [42]. По данным метаанализа 61 исследования (5099 пациентов), частота серьезных нежелательных явлений, связанных с ТФМ, составляет менее 1 % [43].

Было отмечено, что в случае осложненного течения заболевания при неэффективности консервативной терапии показан консилиум с участием хирурга для определения дальнейшей тактики ведения [25, 28].

Доклад **профессора А.С. Трухманова** был посвящен роли пробиотиков при инфекции *C. difficile*.

Автор подчеркнул, что у пациентов с инфекцией *C. difficile* изменен состав кишечной микробиоты, особенно при наличии клинических симптомов, а также в зависимости от продуцируемого *C. difficile* токсина [46]. Немаловажную роль в нарушении состава микробиоты играет антибактериальная терапия, что подчеркивает важность рационального применения антибиотиков, а также назначения пробиотиков для снижения риска клостридиальной инфекции [47].

Эффективность пробиотиков в первичной профилактике инфекции *C. difficile* была показана в ряде клинических исследований и метаанализов. Метаанализ 31 РКИ (8762 пациента) продемонстрировал эффективность пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* [48]. По данным метаанализа и систематического обзора 26 РКИ (7957 пациентов), применение пробиотических штаммов *Lactobacillus*, *Saccharomyces* и смеси пробиотических штаммов на фоне антибактериальной терапии, особенно у госпитализированных пациентов, снижает риск инфекции *C. difficile* на 65 % [49]. В метаанализе 19 РКИ (6261 пациент) продемонстрировано снижение частоты клостридиальной инфекции более чем на 50 % при применении *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Streptococcus* spp. одновременно с антибиотиками, но без конкретизации отдельного штамма. Эффективность была выше при назначении пробиотика ближе к первой дозе антибиотика [50].

В профилактике рецидивов клостридиальной инфекции, по данным систематического обзора и метаанализа 11 РКИ (972 пациента), оказались эффективными пребиотик олигофруктоза, пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* и нетоксигенный штамм *C. difficile* (M3) [51].

Saccharomyces boulardii изначально выделен из кожуры мангустина и личи, обладает разносторонними лечебными свойствами и не обнаруживается в составе нормальной кишечной микробиоты. Пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 является первым открытым дрожжевым пробиотиком и первым используемым в медицине. Результаты ряда исследований продемонстрировали его стабильность в широком диапазоне pH, при воздействии солей желчных кислот

и желудочно-кишечных ферментов, а также устойчивость к действию антибактериальных препаратов [52]. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 снижает адгезию к эпителиальным клеткам токсина А за счет продукции протеазы, инактивирующей рецептор, а также стимулирует образование антител против токсина А и препятствует образованию биопленки *C. difficile* (*in vitro*). Кроме того, этот пробиотик способствует нормализации состава кишечной микробиоты, увеличению продукции короткоцепочечных желчных кислот (КЦЖК) и образованию вторичных желчных кислот, ингибирующих рост вегетативных форм *C. difficile* [53–56]. Также *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 значительно уменьшает повреждение ткани слепой кишки и баллы гистологической оценки (повреждение эпителиальной ткани, полнокровие и отек слизистой оболочки, нейтрофильная инфильтрация) при инфицировании штаммами *C. difficile* (риботипы 017, 027, 078). Это ассоциировано со снижением экспрессии ФНО- α , ядерного фактора транскрипции κ B. Данный пробиотический штамм может предотвращать нарушение внутриклеточной актиновой сети, вызываемое токсинами А и В *C. difficile* [57].

В исследованиях была показана эффективность *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в первичной профилактике клостридиальной инфекции. Были получены убедительные данные в отношении его эффективности в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи у взрослых и детей [44]. Данный пробиотический штамм зарегистрирован на территории РФ в качестве лекарственного средства (по данным Государственного реестра лекарственных средств) и рекомендован как лекарственное средство для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи и *C. difficile*-ассоциированной болезни [58].

По результатам систематического обзора и метаанализа 2 РКИ (92 пациента) назначение *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 мг 2 раза в день на протяжении 4 недель или на всем протяжении приема антибиотиков значительно снижает риск клостридиальной инфекции у пациентов с эпизодами клостридиальной инфекции в анамнезе, которым требуется назначение системных антибиотиков (ОШ 0,26; 95 % ДИ 0,11–0,63; $p = 0,003$) [45].

Таким образом, приведенные выше факты были проанализированы и послужили основанием для включения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в клинические рекомендации НСОИМ и РГА «*Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированная болезнь» в качестве средства первичной и вторичной профилактики клостридиальной инфекции.

Доклад **О.В. Голощапова** был посвящен роли фекальной трансплантации в лечении клостридиальной инфекции (ТФМ), основным методам проведения этой процедуры и их сравнению. Данное

сообщение было подготовлено исследовательской группой (О.В. Голощапов, О.Б. Щукина, А.В. Ищенко).

ТФМ нашла широкое применение за рубежом в клинической практике для лечения инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. В настоящее время ведутся исследования по применению ТФМ и в других областях медицины. В Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) выполнено около 100 процедур ТФМ как у иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника (РТПХ ЖКТ), так и у пациентов с ВЗК на фоне инфекции, ассоциированной с *C. difficile*.

Эффективность ТФМ определяется как факторами со стороны донора, к которым относятся качество и вид трансплантата (нативный/замороженный), срок хранения, путь доставки фекального трансплантата (ФТ), объем трансплантата, так и пациента (основное заболевание, степень дисбиоза, необходимость подготовки ЖКТ, состояние иммунной системы реципиента, частота неблагоприятных событий после ТФМ).

Результаты исследования кандидатов в доноры ТФМ показывают, что окончательный скрининг успешно проходят лишь 28 % волонтеров. Практика свидетельствует о том, что по сравнению с родственными донорами экономически выгоднее использовать материал от аллогенных доноров.

По данным собственных исследований, авторами преимущественно использовался замороженный трансплантат (74 %) со сроком хранения от 2 до 140 суток при -80°C . В 86 % случаев выбор был сделан в пользу капсул с замороженной фекальной микробиотой. Амбулаторно терапии получили 73 % пациентов. Согласно многоцентровым исследованиям, эффективность ТФМ при доставке ФТ через рабочий канал колоноскопа и трансплантации методом приема капсул выше, чем при применении восходящих клизм и назогастрального (назоинтестинального) зонда. Кроме того, эффективность ТФМ зависит не столько от объема и дозы вводимого ФТ, сколько от возможности повторной процедуры [59]. Для подтверждения микробиологической эффективности ТФМ требуется мониторинг динамики содержания основных групп микроорганизмов, который возможен не только путем применения 16S-секвенирования, но и с использованием ПЦР [60].

Всего с 2015 по 2021 год в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова было обследовано 2092 пациента с подозрением на инфекцию, ассоциированную с *C. difficile*, из них в 35 % диагноз был подтвержден. Первая ТФМ в университете была выполнена 09.09.2015 года девочке 10 лет с РТПХ ЖКТ на фоне инфекции *C. difficile*.

По рекомендациям зарубежных коллег, ТФМ применяется при рефрактерном течении

кlostридиальной инфекции как альтернатива хирургическому лечению [5] и/или при наличии более двух ее рецидивов и отсутствии эффекта от терапии антибиотиками [38]. Эффективность ТФМ при лечении кlostридиальной инфекции составляет 92 %, что значительно превосходит эффективность фидаксомицина (42 %) и ванкомицина (19 %) [61].

Группой исследователей из Санкт-Петербурга представлены результаты собственных исследований эффективности ТФМ в терапии *C. difficile*-ассоциированной болезни у пациентов с болезнью Крона. Показаниями к ТФМ служили рефрактерность к повторным курсам ванкомицина ($n = 6$) и его непереносимость ($n = 1$). ТФМ проводили с использованием капсул с замороженной фекальной микробиотой. Уже на 15-й день после ТФМ у всех 7 пациентов был получен отрицательный результат анализов на токсины *C. difficile* А и В (ИФА). На фоне продолжения иммунной, в том числе биологической терапии у 3 пациентов наблюдался полный клинический ответ применительно к течению болезни Крона на 3-й день после ТФМ, у 4 пациентов — на 120-й день. Частичный клинический ответ был зарегистрирован у одного пациента, также у одного пациента не был получен ответ на терапию. По результатам исследований основных групп микроорганизмов методом ПЦР получены данные об изменении состава микробиоты до и после ТФМ. У пациентов с полным клиническим ответом после ТФМ наблюдали значительное увеличение уровня общей бактериальной массы, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Eubacterium rectale*, *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*. У этой же группы больных зарегистрировали снижение уровня *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Ruminococcus* spp.

А.П. Кирюхин представил результаты совместной работы группы авторов (А.П. Кирюхин, П.В. Павлов, А.А. Федоренко).

На сегодняшний момент текущим и основным показанием к ТФМ является рецидивирующая и рефрактерная *C. difficile*-ассоциированная болезнь. Результаты клинических наблюдений показывают, что в настоящее время нет оснований говорить о наличии абсолютных противопоказаний к проведению данной процедуры [62–64]. Безопасность ТФМ была продемонстрирована в систематическом обзоре, включающем в себя 4241 пациента за 20-летний период наблюдения [65].

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для выполнения ТФМ наиболее часто используется эндоскопический метод доставки кишечной микробиоты с помощью удлинённого гастроскопа и колоноскопа, эффективность которого, по данным литературы, составляет до 95 % [62].

В мае 2019 года на базе клиники Локальным этическим комитетом был утвержден протокол проспективного открытого одноцентрового клинического исследования, посвященного сравнительной проспективной оценке эффективности и безопасности эндоскопической ТФМ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью.

В период с июня 2019 по март 2023 г. в клинике было выполнено 32 процедуры ТФМ через верхние и нижние отделы пищеварительной системы 22 пациентам, медиана возраста равнялась 65 годам. Соотношение женщин и мужчин составило 14:8. Показанием в 2 наблюдениях служила рефрактерная кlostридиальная инфекция среднетяжелого течения, в 10 случаях — рецидивирующая *C. difficile*-ассоциированная болезнь легкого течения, и у 10 пациентов ТФМ была выполнена по поводу ее среднетяжелого течения. Анализируя результаты по улучшению клинической картины и отсутствию токсинов А и В *C. difficile*, можно сказать, что 1 процедура ТФМ была эффективной у 13 пациентов с рецидивирующей *C. difficile*-ассоциированной болезнью легкого течения, 2 процедуры были эффективными у 8 пациентов с рецидивирующим кlostридиальным колитом среднетяжелого течения и 3 процедуры потребовалось выполнить одному пациенту с рефрактерным кlostридиальным колитом среднетяжелого течения. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, незначительно выраженные побочные эффекты отмечались у 6 пациентов (27,3 %), не потребовали назначения дополнительных лекарственных средств и купировались самостоятельно в течение 1–2 дней. Рецидив кlostридиальной инфекции был зарегистрирован у 2 пациентов (9 %), которым впоследствии была назначена курсовая антибактериальная терапия с положительным эффектом.

Проанализировав полученные результаты, авторы заключили, что эндоскопическая ТФМ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной *C. difficile*-ассоциированной болезнью демонстрирует высокую клиническую эффективность и относительную безопасность применения.

В своем заключительном слове председатель Экспертного совета **академик РАН В.Т. Ивашкин** подчеркнул актуальность, научную новизну и практическую значимость приведенных данных и отметил плодотворный характер дискуссии. После обсуждения представленных докладов была принята резолюция.

Резолюция экспертного совета

1. Споры, а также вегетативные клетки *C. difficile* широко представлены в окружающей среде, что увеличивает риск колонизации здорового человека и развития тяжелых форм *C. difficile*-ассоциированной болезни.

2. Состав кишечной микробиоты, метаболом и способность адаптивного иммунного ответа определяют

риск колонизации инфекцией *C. difficile* и развитие клинических симптомов заболевания.

3. Оптимизация мер по диагностике инфекции *C. difficile*, включающая в себя, в частности обследование только лиц с диареей и выполнение не менее двух лабораторных тестов, позволяет предотвратить гипердиагностику и необоснованное назначение лечения.

4. Видеоколоноскопия с биопсией относится к дополнительным диагностическим методам, выполняется по показаниям и позволяет исключить другие причины диареи.

5. Выбор лечебной тактики зависит от тяжести течения *C. difficile*-ассоциированной болезни, но препаратом выбора первой линии служит ванкомицин.

Литература / References

- Chang L.L., Allegretti J., Skinner A.M., Dubberke E.R. Oral Vancomycin as Secondary Prophylaxis for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2023;388(7):654–6. DOI: 10.1056/NEJMclde2204692
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2016;26(5):56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(5):56–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
- Fu Y., Luo Y., Grinspan A.M. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211016248. DOI: 10.1177/17562848211016248
- Singh T., Bedi P., Bumrah K., Singh J., Rai M., Seelam S. Updates in Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res.* 2019;11(7):465–71. DOI: 10.14740/jocmr3854
- Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., LaPlante K., Stewart D.B., Limketkai B.N., Stollman N.H. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1124–47. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2022 Feb 1;117(2):358.
- Van Hise N.W., Bryant A.M., Hennessey E.K., Cranage A.J., Khoury J.A., et al. Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients Treated With Systemic Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):651–3. DOI: 10.1093/cid/ciw401
- Carignan A., Poulin S., Martin P., Labbé A.C., Valiquette L., Al-Bachari H., et al. Efficacy of Secondary Prophylaxis With Vancomycin for Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1834–40. DOI: 10.1038/ajg.2016.417
- Babar S., El Kurdi B., El Iskandarani M., Haddad I., Imam Z., Alomari M., et al. Oral vancomycin prophylaxis for the prevention of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(11):1302–9. DOI: 10.1017/ice.2020.277
- Palleja A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., Kashani A., Allin K.H., Nielsen T., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* 2018;3(11):1255–65. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9
- Schubert A.M., Sinani H., Schloss P.D. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *mBio.* 2015;6(4):e00974. DOI: 10.1128/mBio.00974-15
- Martinez E., Taminiou B., Rodriguez C., Daube G. Gut Microbiota Composition Associated with *Clostridioides difficile* Colonization and Infection. *Pathogens.* 2022;11(7):781. DOI: 10.3390/pathogens11070781
- Tomas M.E., Mana T.S.C., Wilson B.M., Nerandzic M.M., Joussef-Piña S., Quiñones-Mateu M.E., Donskey C.J. Tapering Courses of Oral Vancomycin Induce Persistent Disruption of the Microbiota That Provide Colonization Resistance to *Clostridium difficile* and Vancomycin-Resistant Enterococci in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5):e02237-17. DOI: 10.1128/AAC.02237-17
- Lawler A.J., Lambert P.A., Worthington T. A Revised Understanding of *Clostridioides difficile* Spore Germination. *Trends Microbiol.* 2020;28(9):744–52. DOI: 10.1016/j.tim.2020.03.004
- Crobach M.T.J., Vernon J.J., Loo V.G., Kong L.Y., Pechiné S., Wilcox M.H., Kuijper E.J. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):e00021-17. DOI: 10.1128/CMR.00021-17
- Moono P., Lim S.C., Thomas V. Riley High prevalence of toxigenic *Clostridium difficile* in public space lawns in Western Australia. *Sci Rep.* 2017;7:41196. DOI: 10.1038/srep41196
- Xu C., Weese J.S., Flemming C., Odumeru J., Wariner K. Fate of *Clostridium difficile* during wastewater treatment and incidence in Southern Ontario watersheds. *J Appl Microbiol.* 2014;117(3):891–904. DOI: 10.1111/jam.12575
- Knetsch C.W., Connor T.R., Mutreja A., van Dorp S.M., Sanders I.M., Browne H.P., et al. Whole genome sequencing reveals potential spread of *Clostridium difficile* between humans and farm animals in the Netherlands, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2014;19(45):20954. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20954
- Knight D.R., Squire M.M., Collins D.A., Riley T.V. Genome Analysis of *Clostridium difficile* PCR Ribotype 014 Lineage in Australian Pigs and Humans Reveals a Diverse Genetic Repertoire and Signatures of Long-Range Interspecies Transmission. *Front Microbiol.* 2017;7:2138. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02138
- Loo V.G., Brassard P., Miller M.A. Household Transmission of *Clostridium difficile* to Family Members and Domestic Pets. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1342–8. DOI: 10.1017/ice.2016.178
- Kordus S.L., Thomas A.K., Lacy D.B. *Clostridioides difficile* toxins: mechanisms of action and antitoxin

- therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):285–98. DOI: 10.1038/s41579-021-00660-2
21. *Mullish B.H., Allegritti J.R.* The contribution of bile acid metabolism to the pathogenesis of Clostridioides difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211017725. DOI: 10.1177/17562848211017725
 22. *Semenyuk E.G., Poroyko V.A., Johnston P.F., Jones S.E., Knight K.L., Gerding D.N., Driks A.* Analysis of Bacterial Communities during Clostridium difficile Infection in the Mouse. *Infect Immun.* 2015;83(11):4383–91. DOI: 10.1128/IAI.00145-15
 23. *Ouyang Z.R., Niu X.R., Wang W.G., Zhao J.H.* The role of short-chain fatty acids in Clostridioides difficile infection: A review. *Anaerobe.* 2022;75:102585. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2022.102585
 24. *Hernández Del Pino R.E., Barbero A.M., Español L.A., Morro L.S., Pasquinelli V.* The adaptive immune response to Clostridioides difficile: A tricky balance between immunoprotection and immunopathogenesis. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):195–210. DOI: 10.1002/JLB.4VMR0720-201R
 25. *Khurana S., Kahl A., Yu K., DuPont A.W.* Recent advances in the treatment of Clostridioides difficile infection: the ever-changing guidelines. *Fac Rev.* 2020;9:13. DOI: 10.12703/b/9-13
 26. *Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Regula J., Rydzewska G.* Guidelines for Clostridium difficile infection in adults. *Gastroenterology Rev.* 2020;15(1):1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629
 27. *Czepiel J., Drodz M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A., et al.* Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
 28. *McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1–48. DOI: 10.1093/cid/ciy149
 29. *Baker S.J., Chu D.I.* Physical, Laboratory, Radiographic, and Endoscopic Workup for Clostridium difficile Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):82–6. DOI: 10.1055/s-0039-3400474
 30. *Tagliaferri A.R., Murray K., Michael P.* A Case of Pseudomembranous Colitis of Unknown Etiology. *Cureus.* 2022;14(2):e21914. DOI: 10.7759/cureus.21914
 31. *Chandrasekaran R., Lacy D.B.* The role of toxins in Clostridium difficile infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(6):723–50. DOI: 10.1093/femsre/fux048
 32. *Abdul J.S., Sundaramurthi S., Elamurugan T.P., Gonneppanavar M., Nelamangala R.V.P.* An Unusual Presentation of Pseudomembranous Colitis. *Cureus.* 2019;11(4):e4570. DOI: 10.7759/cureus.4570
 33. *Talbot I., Price A., Salto-Tellez M.* Biopsy Pathology in Colorectal Disease. 2nd ed. London, *CRS Press*; 2006. DOI: 10.1201/b13363
 34. *Olofinlade O., Chiang C.* Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: a report of four cases. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(1):82–4. DOI: 10.1097/00004836-200101000-00019
 35. *Аруин Л.И., Кацуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998.
 36. *Cerilli L.A., Greenson J.K.* The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(8):854–64. DOI: 10.5858/arpa.2012-0205-RA
 37. *Kwon J.H., Reske K.A., Hink T., Burnham C.A.D., Dubberke E.R.* Evaluation of Correlation between Pretest Probability for Clostridium difficile Infection and Clostridium difficile Enzyme Immunoassay Results. *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):596–605. DOI: 10.1128/JCM.02126-16
 38. *Johnson S., Lavergne V., Skinner A.M., Gonzales-Luna A.J., Garey K.W., Kelly C.P., Wilcox M.H.* Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1029–44. DOI: 10.1093/cid/ciab549
 39. *Guh A.Y., Kutty P.K.* Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):ITC49–64. DOI: 10.7326/AITC201810020
 40. *Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T.* Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
 41. *Johnson S., Louie T.G., Gerding D.N., Cornely O.A., Chasan-Taber S., Fitts D., Gelone S.P., Broom C., Davidson D.M.* Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):345–54. DOI: 10.1093/cid/ciu313
 42. *Baunwall S.M.D., Lee M.M., Eriksen M.K., Mullish B.H., Marchesi J.R., Dahlerup J.F., Hvas C.L.* Faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile infection: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29–30:100642. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100642
 43. *Rapoport E.A., Baig M., Puli S.R.* Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2022;35(2):150–63. DOI: 10.20524/aog.2022.0695
 44. *McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C.* Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:124. DOI: 10.3389/fmed.2018.00124
 45. *Raseen T., Devvrat Y., Muhammad Waqas T., Kani-ka S., Darrell P., Sahil K.* S136 Efficacy of Saccharomyces boulardii for Prevention of Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):S59–60. DOI: 10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb
 46. *Duan J., Meng X., Liu S., Zhou P., Zeng C., Fu C., et al.* Gut Microbiota Composition Associated With Clostridium difficile-Positive Diarrhea and C. difficile Type in ICU Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:190. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00190
 47. *Berkell M., Mysara M., Xavier B.B., Werkhoven C.H., Monsieurs P., Lammens C., et al.* Microbiota-based markers predictive of development of Clostridioides difficile infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2241. DOI: 10.1038/s41467-021-22302-0
 48. *Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beard-sley J., Mertz D., Johnston B.C.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
 49. *Lau C.S.M., Chamberlain R.S.* Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016;9:27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
 50. *Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., et al.* Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1889–900.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 51. *Madoff S.E., Urquiaga M., Alonso C.D., Kelly C.P.* Prevention of recurrent Clostridioides difficile infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe.* 2020;61:102098. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102098
 52. *Każmierczak-Siedlecka K., Ruszkowski J., Fic M., Folwarski M., Makarewicz W.* Saccharomyces boulardii CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Curr Microbiol.* 2020 Sep;77(9):1987–96. DOI: 10.1007/s00284-020-02053-9

53. Valdés-Varela L., Gueimonde M., Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of Clostridium difficile Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:161–76. DOI: 10.1007/978-3-319-72799-8_10
54. Gaisawat M.B., MacPherson C.W., Tremblay J., Piana A., Iskandar M.M., Tompkins T.A., Kubow S. Probiotic Supplementation in a Clostridium difficile-Infected Gastrointestinal Model Is Associated with Restoring Metabolic Function of Microbiota. *Microorganisms*. 2020;8(1):60. DOI: 10.3390/microorganisms8010060
55. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., Malet-Vilmagne J., Nicolas V., Janoir C. Inhibition of In Vitro Clostridioides difficile Biofilm Formation by the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through Modification of the Extracellular Matrix Composition. *Microorganisms*. 2022;10(6):1082. DOI: 10.3390/microorganisms10061082
56. Kelly C.P., Chong-Nguyen C., Palmieri L.J., Pallav K., Dowd S.E., Humbert L., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the fecal bile acids metabolism during antimicrobial therapy in healthy volunteers. *Front Microbiol*. 2019;10:336. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00336
57. Koon H.W., Su B., Xu C., Mussatto C.C., Tran D.H., Lee E.C., et al. Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prevents outbreak-associated Clostridium difficile-associated cecal inflammation in hamsters. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(4):G610–23. DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2016
58. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
59. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., The European FMT Working Group, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66:569–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017
60. Голощанов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):43–54. [Goloshchapov O.V., Chukhlovin A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(7):43–54 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000773
61. Hvas C.L., Jørgensen S.M.D., Jørgensen S.P., Storgaard M., Lemming L., Hansen M.M., et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
62. Wang J.W., Kuo C.H., Kuo F.C., Wang Y.K., Hsu W.H., Yu F.J., et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 (Suppl 1):S23–31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
63. Panchal P., Budree S., Scheeler A., Medina G., Seng M., Wong W.F., et al. Scaling Safe Access to Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(4):14. DOI: 10.1007/s11894-018-0619-8
64. Tkach S., Dorofeyev A., Kuzenko I., Boyko N., Falalyeyeva T., Boccutto L., et al. Current Status and Future Therapeutic Options for Fecal Microbiota Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1):84. DOI: 10.3390/medicina58010084
65. Marcella C., Cui B., Kelly C.R., Ianiro G., Cammarota G., Zhang F. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):33–42. DOI: 10.1111/apt.16148

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormaev@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

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

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

Голощанов Олег Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий ОРИИТ № 3 Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

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

Дерин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: alexandr.derinov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

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

Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

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

Контактная информация: 2135833@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Киселева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: oyukisa@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: andresteam@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

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

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

Oleg V. Goloshchapov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of anesthesiology and resuscitation, Pavlov University, St. Petersburg, Head of ICU No. 3, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.

Contact information: golocht@yandex.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.

Aleksandr A. Derinov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: alexandr.derinov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Oksana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Gastroenterologist of the Central Federal District of the Russian Federation.

Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Konstantin V. Ivashkin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 2135833@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Olga Yu. Kiseleva — Cand. Sci. (Med.); Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology,

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oyukisa@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.); Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: andresteam@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Ляшенко Ольга Сергеевна* — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: olga-ljashenko@rambler.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

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

Тертычный Александр Семёнович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Ульянин Анатолий Игоревич — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Olga S. Lyashenko* — Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olga-ljashenko@rambler.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

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

Aleksandr S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor; Strukov Department of Anatomical Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Head, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 30.03.2023 Принята: 21.04.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 30.03.2023 Accepted: 21.04.2023 Published: 28.04.2023