

Актуальные международные и национальные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекции *Clostridioides difficile* у взрослых и детей: обзор, критические замечания и возможности применения в реальной клинической практике

М.С.Журавлева¹, С.И.Ситкин^{1,2,3}, И.Г.Бакулин¹, Е.В.Сказываева¹,
М.И.Скалинская¹, А.И.Хавкин^{4,5}, С.А.Бурлакова¹, А.В.Горелов^{6,7}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

⁶Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

⁷Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Clostridioides difficile является наиболее частой причиной антибиотик-ассоциированной диареи как у стационарных, так и у амбулаторных пациентов, а также важной причиной внутрибольничной инфекции во всем мире. В статье представлен обзор основных положений клинических рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов и других актуальных международных и национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению инфекции *C. difficile* у взрослых и детей, критически обсуждены возможности их применения в реальной клинической практике. Представлены современные алгоритмы диагностики инфекции *C. difficile* у взрослых и детей. Рассмотрены значение и место ванкомицина, фидаксомицина, метронидазола, рифаксимина, безлтоксумаба, трансплантации фекальной микробиоты и пробиотиков в лечении и профилактике инфекции *C. difficile*. Особое внимание уделено вопросам диагностики, лечения и профилактики рецидивов инфекции *C. difficile* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Освещены перспективные методы первичной профилактики, терапии и профилактики рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни с использованием пробиотиков и терапевтических средств на основе микробиома, которые могут стать эффективной и безопасной альтернативой трансплантации фекальной микробиоты.

Ключевые слова: инфекция *Clostridioides difficile*, токсины А и В, бинарный токсин, ванкомицин, фидаксомицин, метронидазол, рифаксимин, безлтоксумаб, пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты, воспалительные заболевания кишечника

Для цитирования: Журавлева М.С., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Хавкин А.И., Бурлакова С.А., Горелов А.В. Актуальные международные и национальные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекции *Clostridioides difficile* у взрослых и детей: обзор, критические замечания и возможности применения в реальной клинической практике. *Инфекционные болезни*. 2023; 21(1): ##-##. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-##-##

Для корреспонденции:

Журавлева Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
ORCID: 0000-0003-4838-5707

Статья поступила 29.01.2023, принята к печати ???.202?

For correspondence:

Maria S. Zhuravleva, MD, PhD, Assoc. Professor of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University

Address: 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-4838-5707

The article was received 29.01.2023, accepted for publication ???.202?

Current international and national clinical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infection in adults and children: an overview, criticisms, and applicability in real-life clinical practice

M.S.Zhuravleva¹, S.I.Sitkin^{1,2,3}, I.G.Bakulin¹, E.V.Skazyvaeva¹,
M.I.Skalinskaya¹, A.I.Khavkin^{4,5}, S.A.Burlakova¹, A.V.Gorelov^{6,7}

¹I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation;

³Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

⁴Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

⁵Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation;

⁶Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

⁷A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Clostridioides difficile is the most common cause of antibiotic-associated diarrhea in both inpatients and outpatients, and an important cause of nosocomial infection worldwide. The article reviews the Clinical Guidelines of the American College of Gastroenterology and other relevant international and national guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of *C. difficile* infection in adults and children, and critically discusses their applicability in real clinical practice. Current algorithms for the diagnosis of *C. difficile* infection in adults and children are presented. The role and place of vancomycin, fidaxomicin, metronidazole, rifaximin, bezlotoxumab, fecal microbiota transplantation, and probiotics in the treatment and prevention of *C. difficile* infection are reviewed and discussed. The diagnosis, treatment, and prevention of recurrent *C. difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease are specifically considered. Innovative methods for the prevention and treatment of *C. difficile* infection using probiotics and microbiome-based therapeutics may provide an effective and safe alternative to fecal microbiota transplantation.

Key words: *Clostridioides difficile* infection, toxins A and B, binary toxin, vancomycin, fidaxomicin, metronidazole, rifaximin, bezlotoxumab, probiotics, fecal microbiota transplantation, inflammatory bowel disease

For citation: Zhuravleva M.S., Sitkin S.I., Bakulin I.G., Skazyvaeva E.V., Skalinskaya M.I., Khavkin A.I., Burlakova S.A., Gorelov A.V. Current international and national clinical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infection in adults and children: an overview, criticisms, and applicability in real-life clinical practice. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023; 21(1): ##–##. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-##-##

Инфекция *Clostridioides difficile* (*C. difficile* infection/CDI) остается глобальной проблемой мирового здравоохранения в связи с повсеместной распространенностью, неблагоприятным влиянием на течение основного заболевания, высокими рисками развития тяжелых осложнений и летальных исходов. За последнее десятилетие в отличие от «классических» вариантов клостридиальной инфекции наблюдается увеличение количества внебольничных случаев, при которых источником инфекционного агента могут быть животные или предметы окружающей среды вне стационара. Отсутствие высокочувствительного и высокоспецифичного метода диагностики клостридиальной инфекции создает определенные трудности диагностики данного состояния, в частности, среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), что может приводить к ошибкам в тактике ведения пациентов. Отдельными актуальными проблемами представляются рост антибиотикорезистентности штаммов *C. difficile* и высокие риски развития рецидивов после успешного лечения первого эпизода.

Патогенные штаммы *C. difficile* способны вырабатывать токсины А (Tcd A) и/или В (Tcd B) и/или бинарный токсин

(CDT), вызывающие острую диарею у пациентов с факторами риска. Согласно пересмотренной таксономической классификации [1], учитывающей фенотипические, филогенетические и таксономические особенности микроорганизма, возбудитель клостридиальной инфекции относится к семейству Peptostreptococcaceae, новому роду *Clostridioides* и носит название *Clostridioides difficile*. Данная грамположительная спорообразующая облигатно-анаэробная бактерия является труднокультивируемой, однако с помощью современных методов молекулярной биологии на сегодня идентифицировано более 600 видов *C. difficile*, которые объединяются в 8 таксонов с индивидуальными генетическими, патогенными и микробиологическими свойствами. При этом малоизученные таксоны 6, 7 и 8 отличает другая структура генов токсинов, что затрудняет их идентификацию [2].

На сегодняшний день ключевыми отечественными и международными клиническими рекомендациями, посвященными CDI, являются:

1) клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни (2016) [3];

2) клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ), и Общероссийской некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» (АКР) по диагностике, лечению и профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи (2017) [4];

3) рекомендации Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Американского общества медицинской эпидемиологии (SHEA) (1995, 2010, 2017, 2021) [5–7];

4) экспертный обзор Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) по лечению клостридиальной инфекции у пациентов с ВЗК (2017) [8];

5) клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) по профилактике, диагностике и лечению CDI (2021) [9];

6) обновленное руководство по лечению CDI у взрослых Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) (2021) [10].

Последние согласованные рекомендации, касающиеся педиатрических аспектов CDI, были опубликованы в 2018 г. Американской академией педиатрии, IDSA и SHEA [6]. Наиболее актуальная информация и практические подходы к лечению CDI у детей представлены в статье Leinert J.L. et al. [11].

Обновленные клинические рекомендации ACG (2021) [9] в целом согласуются с рекомендациями IDSA и SHEA (2010, 2017, 2021), однако акцентируют внимание на вопросах, актуальных для практикующего врача, и содержат результаты недавно опубликованных мета-анализов. В данных рекомендациях освещены вопросы дифференциальной диагностики между заболеванием и колонизацией *C. difficile*, профилактики клостридиальной инфекции, лечения инфекции у пациентов ВЗК и иммуноослабленных больных. В рекомендациях ACG (2021) для оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) была использована система классификации и оценки качества рекомендаций GRADE [12]. Целью настоящей публикации является анализ основных положений актуальных рекомендаций ACG, обзор особенностей ведения детей с CDI и оценка возможности использования международных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению CDI в реальной клинической практике.

Первичная профилактика CDI

Положение 1. Не рекомендуется использование пробиотиков для первичной профилактики клостридиальной инфекции у пациентов, получающих антибактериальную терапию (слабый УУР, средний УДД).

Положение 2. Не рекомендуется использование пробиотиков для профилактики рецидива клостридиальной инфекции (сильный УУР, очень низкий УДД).

Известно, что пробиотики – живые микроорганизмы, приносящие пользу организму хозяина при введении в адекватных количествах. Механизм действия пробиотиков заключается в антагонистической активности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, модуляции иммунной системы слизистой оболочки кишечника и выработке различных биологически активных метаболитов

[13]. Тем не менее в настоящее время доказательств высокого уровня, подтверждающих эффективность определенных штаммов пробиотиков при различных заболеваниях, недостаточно. В частности, для первичной профилактики клостридиальной инфекции результаты высокого качества опубликованы лишь в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Так, результаты одного из них – двойного слепого РКИ PLACIDE (2013), включавшего около 3000 пожилых пациентов, – свидетельствуют об отсутствии профилактического эффекта пробиотиков на развитие как CDI, так и антибиотико-ассоциированной диареи в целом [14]. Мета-анализ, в который, кроме PLACIDE, вошли результаты еще 4 РКИ, также демонстрирует низкую эффективность пробиотиков в первичной профилактике CDI. Показано, что использование пробиотиков у иммунокомпрометированных пациентов может способствовать развитию сепсиса. Более того, анализ микробиоты показал, что пробиотики в ряде случаев могут препятствовать колонизации кишечника представителями облигатной микрофлоры после антибиотикотерапии [15].

В РКИ PICO (2017) показано отсутствие эффективности четырехкомпонентного пробиотика в профилактике рецидива CDI после первичного эпизода легкой или средней степени тяжести [16]. В двойном слепом многоцентровом РКИ показана эффективность *Saccharomyces boulardii* в сочетании с метронидазолом или ванкомицином в профилактике повторного рецидива CDI (RR 0,43; 34,6% случаев при использовании *S. boulardii* и 64,7% при использовании плацебо). Однако в этом и ряде других исследований *S. boulardii* назначались вместе с другими препаратами для лечения CDI [17, 18], поэтому роль монотерапии *S. boulardii* для вторичной профилактики CDI остается неясной. В обзоре 4 РКИ, опубликованном в Кокрановской базе данных, сделан вывод о наличии недостаточных доказательств об эффективности использования пробиотиков для профилактики CDI [19].

Диагностика CDI

Ключевая концепция 1. Обследование на CDI необходимо проводить только при наличии симптомов диареи (неоформленный стул ≥ 3 раз в сутки).

Положение 3. Алгоритм диагностики CDI должен включать высокочувствительные и высокоспецифичные методы выявления патогена для дифференциальной диагностики колонизации от активных форм инфекции (слабый УУР, низкий УДД).

Согласно рекомендациям ACG (2021), ESPID (2022) и IDSA/SHEA (2017) обследование на CDI показано пациентам с частотой неоформленного стула 3 и более раз в сутки. В связи с тем, что диарейный синдром может быть обусловлен не только CDI, но и основным заболеванием или сопутствующей лекарственной терапией, а также возможно развитие токсического мегаколона и острой кишечной непроходимости при CDI, критерий частоты стула для диагностики CDI необходимо соотносить с клинической ситуацией. В предыдущей редакции рекомендаций ACG (2013) показанием к обследованию на CDI рассматривалась «диарея» без указания количества дефекаций в сутки.

Для диагностики CDI разработаны и рекомендованы следующие методы: культуральный метод, анализ нейтрализации цитотоксичности культуры клеток (CCNA), иммуоферментный анализ (ИФА) для определения токсинов А и В, определение глутаматдегидрогеназы (GDH), тесты амплификации нуклеиновых кислот NAAT (в т.ч. методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Для повышения диагностической точности необходимо последовательно использовать комбинацию данных методов (рис. 1). Единственный метод, который можно использовать без комбинации с другими при наличии неоформленного стула и других симптомов CDI, – тест амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР), обладающий высокой чувствительностью. Колонизация *C. difficile* характеризуется идентификацией патогена (положительные результаты GDH или ПЦР) при отсутствии симптомов инфекции и выделения токсинов (отрицательные результаты ИФА на токсины А и В или анализа нейтрализации цитотоксичности культуры клеток). Дискордантные результаты анализов на наличие *C. difficile* и ее токсинов у пациента с диарейным синдромом требуют тщательной клинической оценки и принятия решения об эмпирической

антикlostридиальной терапии в случае высокой вероятности CDI даже при отрицательных результатах ИФА на токсины А и В, а также исключения других причин диарейного синдрома. Отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, длительный анамнез диареи, отсутствие прогрессирования симптомов без лечения, чередование диареи с констипацией и высокая вероятность наличия постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК) свидетельствуют о более вероятном наличии не-*C. difficile*-ассоциированного диарейного синдрома. В трудных диагностических случаях рекомендуется выполнять видеокколоноскопию с биопсией слизистой оболочки толстой кишки. Отсутствие эндоскопических и патогистологических изменений свидетельствует об альтернативном генезе диареи (например, ПИ-СРК).

Особенности диагностики CDI у детей

Возможный алгоритм диагностики CDI у детей представлен на рис. 2 [11].

Классификация CDI

Ключевая концепция 2. Критерии тяжелого течения CDI и неблагоприятного прогноза: уровень лейкоцитов WBC $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ или уровень креатинина сыворотки $\geq 1,5 \text{ мг/дл}$ (132,6 мкмоль/л).

Ключевая концепция 3. Фульминантный колит соответствует критериям тяжелого течения CDI и характеризуется развитием гипотензии / шока / острой кишечной непроходимости / токсического мегаколона.

За последние десятилетия предложены различные предикторы тяжелого течения и неблагоприятного исхода CDI, неэффективности антикlostридиальной терапии, колэктомии и летального исхода. К таким критериям относят пожилой возраст (≥ 65 лет), нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии, гипотензию, болезненность при пальпации живота, острую кишечную непроходимость (ОКН), нарушение сознания, иммуносупрессию, наркотическую зависимость, прием ингибиторов протонной помпы или системных антибактериальных препаратов, сопутствующую патологию печени, сахарный диабет, злокачественные новообразования. Несмотря на ограниченный уровень достоверности доказательств, классификационные критерии ACG согласуются с рекомендациями IDSA (2018), просты и удобны для использования в клинической практике, в случаях, когда предшествующий заболеванию уровень креатинина сыворотки крови не известен. Однако при прогнозировании исходов CDI необходимо учитывать наличие у пациента сопутствующей хронической болезни почек.

Наличие критериев тяжелого течения в сочетании с гипотензией, шоком, ОКН, токсическим мегаколом является предиктором необходимости колэктомии, высокой послеоперационной смертности или летального исхода.

К другим предложенным предикторам тяжелого течения и неблагоприятного исхода CDI относятся: низкий уровень альбумина, высокий уровень фекального кальпротектина ($>2000 \text{ мкг/г}$), эозинопению, лихорадку $>38,5^\circ\text{C}$, наличие высоковирулентного штамма NAP/027/BI, выявление псевдомембран при проведении видеокколоноскопии [20–22].



Рис. 1. Алгоритм диагностики CDI (адаптировано из Kelly C.R. et al., 2021 [9]). ИХА – иммунохимический анализ, ИФА – иммуоферментный анализ. ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Fig. 1. Algorithm of CDI diagnostics (adapted from Kelly C.R. et al., 2021 [9]). IC – immunochemistry; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay. PCR – polymerase chain reaction.

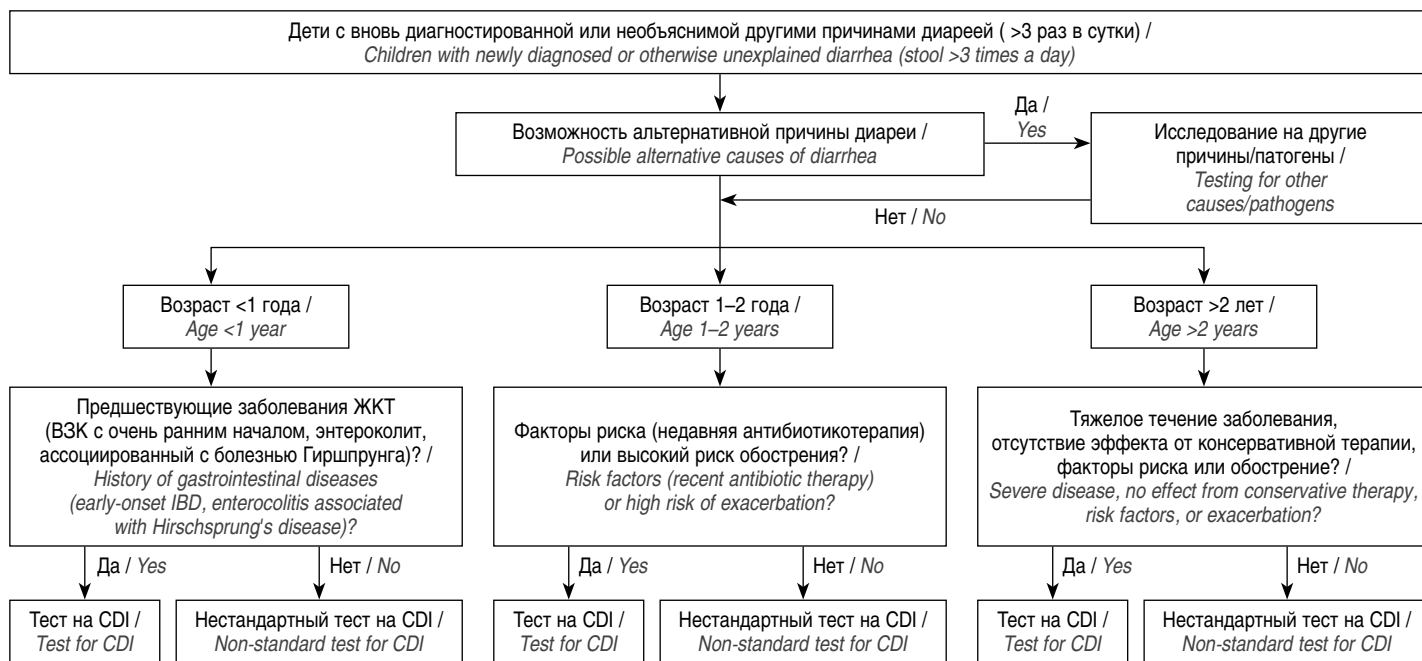


Рис. 2. Алгоритм диагностики CDI у детей (адаптировано из Leinert J.L. et al., 2022 [11]).

Fig. 2. Algorithm of CDI diagnostics in children (adapted from Leinert J.L. et al., 2022 [11]).

Лечение первого нетяжелого эпизода CDI

Положение 4. Для лечения первого нетяжелого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется использовать ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней (сильный УУР, низкий УДД).

Положение 5. Для лечения первого нетяжелого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется использовать фидаксомицин в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней (сильный УУР, средний УДД).

Положение 6. Для лечения первого нетяжелого эпизода у пациентов с благоприятным прогнозом может быть использован метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней (сильный УУР, средний УДД).

Рекомендации по использованию ванкомицина/фидаксомицина/метронидазола для лечения нетяжелого первого эпизода CDI согласуются с рекомендациями ADSA (2018). В нескольких РКИ по оценке эффективности антикловстридиальной терапии была показана одинаковая эффективность ванкомицина и фидаксомицина при меньшей частоте развития рецидивов CDI при использовании фидаксомицина.

Значение метронидазола в лечении нетяжелого первого эпизода CDI оценивается неоднозначно. В сравнительном РКИ метронидазола и ванкомицина достоверных различий в их эффективности не выявлено, однако обнаружена тенденция большей эффективности ванкомицина в сравнении с метронидазолом [23]. В опубликованном в Кокрановской базе данных в 2017 г. мета-анализе 22 РКИ с участием в основном пациентов с нетяжелой CDI сделан вывод о большей эффективности ванкомицина в сравнении с метронидазолом (79 и 72% случаев выздоровления соответственно), а также большей эффективности фидаксомицина в сравнении с ванкомицином (71 и 61% соответственно) [24]. Метронидазол может быть препаратом выбора для пациен-

тов с низкими рисками неблагоприятного исхода (молодой возраст, отсутствие коморбидной патологии) при ограниченных финансовых ресурсах пациента и системы здравоохранения.

Новым антибактериальным агентом, эффективность которого в лечении CDI анализируется в настоящее время, является рифаксимин. В нескольких РКИ показано статистически незначимое снижение частоты рецидивов CDI при использовании различных схем приема рифаксимицина после стандартной антикловстридиальной терапии [25, 26], однако для рутинного использования в лечении CDI рифаксимин не рекомендуется.

Лечение первого тяжелого и фульминантного эпизода CDI

Положение 7. Для лечения тяжелого первого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется назначение ванкомицина 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней (сильный УУР, низкий УДД).

Положение 8. Для лечения тяжелого первого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется назначение фидаксомицина 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней (слабый УУР, очень низкий УДД).

Положение 9. Пациенты с фульминантным течением клостридиальной инфекции должны получать необходимый объем инфузионной терапии и ванкомицин в дозе 500 мг каждые 6 ч (сильный УУР, очень низкий УДД) в течение первых 48–72 ч. Антибактериальная терапия может быть дополнена парентеральным введением метронидазола в дозе 500 мг каждые 8 ч (слабый УУР, очень низкий УДД).

Положение 10. У пациентов с кишечной непроходимостью можно рекомендовать дополнительное ректальное введение ванкомицина в форме клизм в дозе 500 мг каждые 6 ч (слабый УУР, очень низкий УДД).

Положение 11. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) может использоваться при тяжелой и фульминантной CDI, резистентной к антибактериальной терапии, особенно в случаях неблагоприятного прогноза хирургического лечения (слабый УУР, очень низкий УДД).

Ключевая концепция 4. При необходимости хирургического лечения клостридиальной инфекции выбор хирургического метода зависит от клинической ситуации, резервов организма пациента и взвешенного решения хирурга.

В мета-анализах 24 исследований эффективности 13 различных препаратов для лечения тяжелого первого эпизода CDI ванкомицин оказался наиболее эффективным, хотя при лечении фидаксомицином наблюдалось меньшее количество рецидивов [27]. ACG рекомендует использование дозы ванкомицина 125 мг 4 раза в день, поскольку указанная дозировка обеспечивает необходимую концентрацию ванкомицина в стуле. При сравнении низких (≤ 500 мг/сутки) и высоких (> 500 мг/сутки) доз ванкомицина не выявлено значимых различий в частоте выздоровлений, развитии осложнений и смертности. Однако наблюдалась тенденция к меньшей частоте рецидивов при использовании высоких доз ванкомицина в сравнении с низкими дозами. Таким образом, более высокие дозы ванкомицина не являются более эффективными и не рекомендуются для рутинного использования. При отсутствии клинического ответа на стандартные дозы ванкомицина необходимо исключить другие причины диареи.

Метронидазол не должен использоваться для лечения тяжелых форм CDI, поскольку показана его меньшая эффективность в сравнении с ванкомицином и фидаксомицином. Так, в ретроспективном исследовании эффективности метронидазола и ванкомицина у пациентов с тяжелым течением CDI показано, что среди пациентов, получавших ванкомицин после неэффективной терапии метронидазолом в течение ≥ 48 ч, в сравнении с пациентами, получавшими ванкомицин изначально, наблюдались более длительные сроки госпитализации, высокая распространенность острого почечного повреждения и низкие показатели выздоровления [28]. Результаты когортного исследования демонстрируют, что ванкомицин в сравнении с метронидазолом снижает смертность в течение 30 дней с 19,8 до 15,3% ($p = 0,01$) [29].

Лечение фульминантной CDI должно проводиться мультидисциплинарной командой с участием гастроэнтеролога, реаниматолога, инфекциониста, хирурга с постоянным мониторингом объема циркулирующей крови, функции почек и диуреза, исключением осложнений – токсического мегаколона и перфорации толстой кишки.

Несмотря на одинаковую эффективность ванкомицина и фидаксомицина для лечения тяжелых форм CDI, нет данных об эффективном использовании фидаксомицина при фульминантном *C. difficile*-ассоциированном колите. ACG не рекомендует в широкой клинической практике при фульминантном колите использование внутривенного введения иммуноглобулинов, а также тонкокишечный лаваж полиэтиленгликолем в связи с отсутствием достоверных данных об эффективности их применения.

Особенности лечения CDI у детей

В отличие от взрослых, у детей метронидазол по-прежнему является частью терапии первой линии (хотя сила рекомендации по данным 2018 г. слабая, а степень доказательности низкая). Тем не менее в не очень тяжелых случаях CDI метронидазол может быть препаратом выбора, поскольку при назначении ванкомицина сохраняется проблема антибиотикорезистентности. Недавние публикации продемонстрировали хорошие терапевтические результаты и незначительное число побочных эффектов фидаксомицина у детей. Показано, что фидаксомицин хорошо переносится и более эффективен по сравнению с ванкомицином, то есть фидаксомицин может со временем заменить антибиотик, ранее используемый для лечения CDI. Однако в настоящее время из-за высокой стоимости препарата и недостаточного количества данных в педиатрической практике предложено использовать фидаксомицин только в случаях рецидивирующей CDI [11].

Трансплантация фекальной микробиоты впервые рекомендована для лечения первого тяжелого или фульминантного эпизода CDI. Существуют убедительные доказательства эффективности ТФМ при лечении тяжелых и фульминантных форм CDI, резистентных к стандартной медикаментозной терапии. Основываясь на результатах обсервационных исследований, Fischer et al. (2015) разработали последовательные алгоритмы ТФМ [30]. Так, в случае тяжелого или фульминантного течения инфекции, рефрактерного к терапии ванкомицином в комбинации с внутривенным введением метронидазола в течение 5 дней, пациенту показана ТФМ с использованием видеоколоноскопии. Если выявляются псевдомембраны, пероральный прием ванкомицина возобновляется в течение 24–48 ч после процедуры и последующие сеансы трансплантации фекальной микробиоты выполняются с интервалом в 3–5 дней до полного исчезновения псевдомембран. По результатам РКИ, выполненного Ianiro et al. (2017), использование данного алгоритма в комбинации с 14-дневным курсом ванкомицина позволило достичь излечения в 75% случаев при использовании одного курса ТФМ и в 100% случаев – при выполнении нескольких процедур ТФМ [31]. В рамках исследования при использовании ТФМ не описано серьезных нежелательных явлений. Кроме того, ТФМ способствует снижению частоты колэктомий и сепсиса и является мерой спасения пациентов в крайне тяжелом состоянии. Для излечения CDI ТФМ необходимо проводить многократно, в сочетании с антиклостридиальными антибактериальными препаратами (ванкомицином или фидаксомицином). Процедура может безопасно выполняться через эндоскоп даже у пациентов с токсическим мегаколоном с помощью инсуффляции CO₂ и аккуратного введения аппарата за селезеночный изгиб толстой кишки. Сопутствующее назначение ванкомицина (125 мг каждые 6 ч) или фидаксомицина (200 мг каждые 12 ч) необходимо продолжать до полного исчезновения псевдомембран. Финальный сеанс ТФМ необходимо выполнить после исчезновения псевдомембран. Однако ТФМ возможна при наличии банка замороженных образцов фекальной микробиоты.

Особенности применения ТФМ у детей

Ряд исследований, посвященных ТФМ у детей с рецидивирующей CDI, показали излечение в более чем 80% случаев при однократной трансплантации. Поскольку доказательства применения ТФМ у детей все еще недостаточны, а долгосрочные эффекты неизвестны, решение о проведении процедуры должно быть хорошо взвешенным, а сама трансплантация проводится в специализированных центрах с привлечением мультидисциплинарных групп экспертов [11].

Таким образом, при тяжелом и фульминантном течении *C. difficile*-ассоциированного колита, резистентного к максимальным дозам стандартной антикlostридиальной терапии (ванкомицин per os 500 мг каждые 6 ч в комбинации с внутривенным введением метронидазола 500 мг каждые 8 ч), возможны 2 варианта лечения: ТФМ или колэктомия. ТФМ как неинвазивный способ рекомендуется назначать не позже 48–72 ч отсутствия эффекта от антибактериальной терапии. Выбор тактики лечения пациента зависит как от клинической ситуации, так и от доступности донорской фекальной микробиоты. Тем не менее при тяжелом и фульминантном течении, рефрактерном к стандартной антикlostридиальной терапии, особенно при развитии токсической дилатации толстой кишки, ишемии или перфорации, стандартным методом лечения остается колэктомия.

Лечение рецидивов CDI

Положение 12. Пациентам с первым рецидивом после лечения первого эпизода фидаксомицином/метронидазолом/ванкомицином рекомендуется использовать ванкомицин в режиме постепенного снижения суточной дозы или в режиме пульс-терапии (сильный УУР, очень низкий УДД).

Положение 13. Пациентам с первым рецидивом после лечения первого эпизода метронидазолом/ванкомицином рекомендуется использовать фидаксомицин (слабый УУР, средний УДД).

Рецидивом CDI считается появление диареи и положительных тестов на наличие токсинов бациллы (ИФА или NAAT) в течение 8 нед. после лечения первого эпизода инфекции. Рецидивы развиваются у каждого пятого пациента, их вероятность значительно увеличивается с каждым последующим рецидивом инфекции. Целями лечения рецидива являются достижение симптоматической ремиссии (нормализация частоты и консистенции стула) и элиминация патогена из образцов кала.

Согласно данным доказательной медицины, на сегодняшний день фидаксомицин несколько эффективнее других антикlostридиальных препаратов для достижения симптоматической ремиссии CDI и профилактики второго рецидива CDI [32]. РКИ по оценке эффективности длительных схем приема или пульс-терапии ванкомицином не опубликовано. В одном из плацебо-контролируемых исследований показана эффективность длительного режима приема ванкомицина с постепенным снижением дозы по сравнению с пульс-терапией данным антибактериальным препаратом [33].

Метронидазол не должен использоваться при лечении рецидивов *C. difficile*-ассоциированного колита, а также не должен использоваться повторно в связи с возможным раз-

витием нейротоксического эффекта при длительных и повторных курсах.

Профилактика рецидивов кlostридиальной инфекции

Положение 14. При развитии второго и последующих рецидивов CDI рекомендуется ТФМ для профилактики рецидивов в дальнейшем (сильный УУР, средний УДД).

Положение 15. Рекомендуется выполнение ТФМ с помощью эндоскопической доставки (сильный УУР, средний УДД) или с использованием капсул (сильный УУР, средний УДД), в случае невозможности использования данных методов – с помощью клизм (слабый УУР, низкий УДД).

Положение 16. Повторная процедура ТФМ рекомендуется пациентам с рецидивом CDI, возникшим в течение 8 нед. после первичной процедуры ТФМ (слабый УУР, очень низкий УДД).

Положение 17. Пероральная профилактика ванкомицином может быть использована при последующих курсах антибактериальной терапии у пациентов с анамнезом CDI и высоким риском рецидива (слабый уровень убедительности, низкий уровень достоверности).

Положение 18. Пациентам с рецидивирующей CDI после трансплантации фекальной микробиоты, которым показаны длительные или частые курсы антибактериальной терапии, рекомендован пероральный прием ванкомицина (слабый уровень убедительности, очень низкий уровень достоверности).

Положение 19. Безлостоксумаб рекомендуется для профилактики рецидивов CDI пациентам с высоким риском рецидива (слабый уровень убедительности, средний уровень достоверности доказательств).

Эффективность и безопасность ТФМ для лечения рецидивирующей CDI (3 и более эпизодов инфекции) была продемонстрирована в различных РКИ. В первых из них микробиота доставлялась через назогастроуденальный зонд после короткого курса ванкомицина. В последующих использовалась как микробиота донора, так и микробиота пациента, а доставка осуществлялась с помощью колоноскопа. Выбор способа доставки микробиоты зависит от доступности в лечебном учреждении, клинических обстоятельств и мнения пациента. Преимуществом эндоскопической доставки является возможность одновременной оценки состояния слизистой оболочки толстой кишки. С другой стороны, использование замороженных капсул с микробиотой является неинвазивным и безопасным методом доставки. Использование клизм менее эффективно, чем доставка микробиоты с помощью колоноскопа, однако в педиатрической практике наиболее целесообразно использование клизм [34].

В случае неэффективности ТФМ (при развитии рецидива CDI, подтвержденного лабораторными тестами) рекомендуется использовать антикlostридиальный антибактериальный препарат, решить вопрос о повторном курсе ТФМ, установить возможные причины рефрактерности ТФМ (длительные курсы антибактериальной терапии, постоянный прием иммуносупрессивных препаратов по поводу основного заболевания и др.).

Безлтоксумаб – человеческое моноклональное антитело, связывающее токсин В и препятствующее его адгезии к колоноцитам. Безлтоксумаб был одобрен FDA в 2016 г. для применения у пациентов в возрасте 18 лет и старше, получающих антибиотики в связи с CDI и имеющих высокий риск развития рецидива. Безлтоксумаб вводится однократно внутривенно в форме инфузии и назначается только одновременно с антибиотиками по поводу CDI с целью снижения риска развития рецидива. Период полувыведения препарата составляет 19 дней, что обеспечивает профилактику реактивации бацилл после завершения курса антибактериальной терапии. Безлтоксумаб рекомендован Всемирным обществом неотложной хирургии (WSES) с указанием на то, что совместное лечение моноклональными антителами (безлтоксумаб) может предотвратить развитие рецидивов CDI, особенно у пациентов с заболеванием, вызванным эпидемическим штаммом 027 (BI/NAP1/027), с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с тяжелыми формами CDI [35–37]. В связи с высокой стоимостью безлтоксумаба его назначение рекомендовано только пациентам с высоким риском рецидива CDI. Риск рецидива CDI расценивается как высокий в случае возраста пациента ≥ 65 лет и наличии одного из следующих критериев: второй рецидив CDI в течение последних 6 мес., иммуноослабленные пациенты, тяжелое течение инфекции. Препарат не рекомендуется использовать у пациентов с анамнезом острой/хронической сердечной недостаточности и сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Особенности у детей

Другие альтернативные варианты терапии при CDI, такие как токсин-связывающие агенты, внутривенные иммуноглобулины, рифаксимин, нитазоксанид или пробиотики, не были детально изучены у детей. То же касается и новых фармакологических препаратов, таких как безлтоксумаб, который в настоящее время проходит 3-ю фазу испытаний у детей [11].

Диагностика и лечение клостридиальной инфекции у пациентов с ВЗК

Положение 21. Диагностика CDI рекомендована всем пациентам с обострением ВЗК, сопровождающимся диарейным синдромом (сильный УУР, низкий УДД).

Положение 22. Для лечения CDI у пациентов с ВЗК рекомендуется использовать ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день в течение минимум 14 дней (сильный УУР, очень низкий УДД).

Положение 23. Пациентам с ВЗК и рецидивирующей CDI рекомендована ТФМ (сильный УУР, очень низкий УДД).

Ключевая концепция 5. Иммуносупрессивная противорецидивная терапия ВЗК не рекомендуется во время проведения антиклостридиальной терапии, однако в зависимости от клинической ситуации при обострении ВЗК может потребоваться эскалация иммуносупрессивной терапии.

Известно, что наличие ВЗК является независимым фактором риска развития CDI. Особенности CDI у пациентов с ВЗК являются развитие инфекции вне стационара, молодой возраст пациентов, отсутствие курса антибактериаль-

ной терапии перед манифестацией диарейного синдрома. У пациентов с ВЗК риск рецидива CDI составляет 13% в сравнении с 7% для общей популяции. В свою очередь, факторами риска CDI у пациентов с ВЗК являются наличие колита, терапия ВЗК (глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты, генно-инженерные биологические препараты), госпитализация, антибактериальная терапия по поводу сопутствующей патологии, частые амбулаторные визиты к гастроэнтерологу. В одном из обзоров, посвященных CDI у пациентов с ВЗК, показано, что анамнез CDI у пациентов с ВЗК увеличивает риск колэктомии в отдаленном периоде и рассматривается некоторыми учеными как маркер тяжести основного заболевания. У пациентов с ВЗК редко выявляются псевдомембраны, что затрудняет диагностику CDI. Своевременное выявление патогена и этиотропная терапия, как правило, оказываются эффективными, поэтому обследование на CDI показано всем пациентам с обострением ВЗК или манифестацией заболевания. Рекомендуется 2-ступенчатый алгоритм диагностики, позволяющий не только идентифицировать возбудителя (GDH), но и выявить продукцию токсинов (иммунохимический анализ, ИФА, ССНА, ПЦР) [38, 39].

РКИ, оценивающих эффективность различных вариантов антиклостридиальной терапии у пациентов с ВЗК, не проводилось. Согласно результатам ретроспективных сравнительных исследований эффективности ванкомицина и метронидазола, использование ванкомицина способствовало сокращению сроков госпитализации и снижению частоты повторных госпитализаций. Данных РКИ об использовании фидаксомицина у пациентов с ВЗК и CDI мало, но в одном из исследований показана эффективность и безопасность фидаксомицина у пациентов с ВЗК. Согласно опубликованным ранее рекомендациям AGA по лечению CDI у пациентов с ВЗК (2017), предпочтительно назначение ванкомицина с продолжительностью курса не менее 14 дней [8].

В связи с новыми данными о высоких рисках осложнений (токсического мегаколона, перфорации толстой кишки, шока, острой дыхательной недостаточности), колэктомии и летального исхода у пациентов с ВЗК и CDI, получающих иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды, тиопурины), рекомендовано не проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВЗК и CDI. Однако единого мнения экспертов по вопросу изменения иммуносупрессивной терапии у пациентов с ВЗК во время эпизода CDI не существует. В случае диагностики CDI у пациента с ремиссией ВЗК необходимо назначение курса терапии, направленной на элиминацию возбудителя, в то время как базисную противорецидивную терапию менять не следует. В случае обострения ВЗК или непрерывного течения ВЗК необходимо назначение антиклостридиальной терапии с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей через 3 дня и последующей коррекцией (инициацией или эскалацией) иммуносупрессивной терапии.

Применимость зарубежных рекомендаций в реальной клинической практике

Обновленные американские и европейские рекомендации 2021–2022 гг., несмотря на их очевидную прогрессив-

ность, к сожалению, не могут быть в полном объеме применимы во многих странах мира в связи с недоступностью или ограниченной доступностью фидаксомицина, безлтоксумаба и ТФМ (в России на момент написания данной статьи недоступен только фидаксомицин). Ниже будут рассмотрены некоторые важные вопросы, касающиеся применения антибиотиков, безлтоксумаба, ТФМ и пробиотиков при CDI в реальной клинической практике.

Антибиотики

Действующие рекомендации РГА [3], АКР и НАСКИ [4] рекомендуют для лечения CDI как метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, так и ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. Применение метронидазола в условиях реальной клинической практики в странах, где фидаксомицин не доступен, является оправданным как при первом эпизоде, так и при первом рецидиве CDI, в том числе с учетом его более низкой стоимости по сравнению с ванкомицином. При этом следует помнить, что длительный прием метронидазола может повысить риск развития периферической нейропатии.

При повторных рецидивах CDI, согласно рекомендациям РГА, лечение включает пероральную терапию ванкомицином в начальной дозе 500–1000 мг с постепенным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении 19–25 дней или же в дозе 500 мг в течение 10–14 дней (затем – по 125–500 мг каждые 3 дня в течение 3 нед.) [3]. Согласно рекомендациям АКР и НАСКИ, при рецидивах CDI ванкомицин используется в дозе 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней [4].

ACG не рекомендует рифаксимин для рутинного использования в лечении CDI, однако IDSA и SHEA рекомендуют использование рифаксимицина в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней после терапии ванкомицином при повторных рецидивах CDI [7]. Европейские рекомендации (ESCMID), хотя и не дают прямых рекомендаций, но указывают на то, что прием рифаксимицина после стандартной терапии может быть эффективным для предотвращения рецидива CDI [10]. Недавнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало, что терапия рифаксимином (после курса антибиотикотерапии) в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 2 нед. с последующим приемом по 200 мг 3 раза в день в течение 2 нед. снижает частоту рецидивов CDI примерно на 50% [25]. Мы также считаем, что рифаксимин может быть эффективным терапевтическим вариантом при CDI и поддерживаем его применение после курса ванкомицина или метронидазола с целью профилактики рецидива. Следует также отметить, что рифаксимин эффективен у большинства пациентов с рецидивирующей CDI, резистентной к метронидазолу; при этом пациенты с продолжительностью диареи менее 3 нед. отвечают на терапию рифаксимином существенно лучше [40].

Безлтоксумаб

В связи с высокой стоимостью ACG рекомендует назначение безлтоксумаба только у пациентов с высоким риском рецидива CDI [9]. Это вполне оправдано, поскольку пациенты с большим количеством факторов риска рецидивирования CDI действительно получают наибольшую пользу от безлтоксумаба [41]. Ретроспективное ко-

гортное исследование, сравнивающее лечение безлтоксумабом с терапией ванкомицином или фидаксомицином в условиях реальной практики, показало значительные преимущества безлтоксумаба для профилактики рецидивов и снижения числа повторных госпитализаций по любой причине у пациентов с высоким риском рецидива CDI [42]. Тем не менее следует отметить, что применение безлтоксумаба во время стандартной антибактериальной терапии является безопасным и эффективным способом снижения риска развития рецидива и у пациентов с первичной CDI [43]. Кроме того, высокая эффективность безлтоксумаба в профилактике рецидивов CDI подтверждена у пациентов с ослабленным иммунитетом и перенесших трансплантацию [44].

ТФМ

Применение ТФМ в России (как и во многих других странах) на данный момент имеет исследовательский статус. Метод не имеет стандартизированной процедуры, что не позволяет использовать его в реальной клинической практике [45].

Стоит также отметить, что, несмотря на высокую эффективность при CDI, ТФМ не стоит переоценивать, прежде всего из-за нерешенных вопросов с его безопасностью, связанных с потенциальным риском развития серьезных или угрожающих жизни инфекций [46]. Подтверждены случаи передачи при ТФМ бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (MDRO), например *Escherichia coli*, продуцирующей β-лактамазы расширенного спектра, или вирусов, например коронавируса SARS-CoV-2 [7, 47].

Пробиотики

Некоторые зарубежные рекомендации (например, ACG, IDSA/SHEA, ESCMID) не рекомендуют использование пробиотиков ни для первичной профилактики CDI, ни для профилактики рецидивов CDI, ссылаясь на неубедительность данных об их эффективности [6, 9, 10].

Однако тщательный анализ рекомендаций ACG показал, что экспертами никак не учитывалась штаммоспецифичность пробиотиков, напрямую связанная с их эффективностью, что в результате привело к необъективным выводам и заключениям. В отличие от ACG, эксперты AGA, проанализировав 39 РКИ с использованием пробиотиков (с учетом штаммоспецифичности), рекомендовали 4 различных пробиотика для применения у взрослых и детей, получающих лечение антибиотиками с целью предотвращения CDI: *S. boulardii*, комбинацию из двух штаммов (*Lactobacillus acidophilus* CL1285 и *Lactobacillus casei* LBC80R), комбинацию из 3 штаммов (*L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* и *Bifidobacterium bifidum*) и комбинацию из 4 штаммов (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. bifidum* и *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*) [48].

Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) рекомендовала для профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи (в том числе для профилактики рецидивов CDI) пробиотики на основе *L. acidophilus* CL1285, *L. acidophilus* NCFM 109, *L. casei* LBC80R, *L. casei* DN114, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *S. boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium* spp., а также пребиотик олиго-

фруктозу [13]. Рабочая группа ESPGHAN предложила использовать *S. boulardii* у детей для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с *C. difficile* [49].

РГА, АКР и НАСКИ, в свою очередь, рекомендуют применение пробиотиков после завершения курса антибактериальной терапии, отмечая, что некоторые пробиотики (*S. boulardii*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium* spp. и пробиотические смеси) могут являться перспективным средством для лечения и профилактики CDI [3, 4].

Мы также разделяем эту точку зрения и считаем, что при тщательной оценке реальной клинической ситуации пробиотики могут эффективно и безопасно использоваться как для профилактики, так и для лечения CDI, при обязательном условии подтверждения эффективности и безопасности конкретных пробиотических штаммов и их комбинаций в РКИ.

Перспективы профилактики и терапии инфекции *C. difficile*

Поскольку имеющийся терапевтический арсенал не позволяет в полной мере противодействовать CDI, разрабатываются инновационные методы профилактики и лечения клостридиальной инфекции [46, 50].

Ближайшие терапевтические перспективы, скорее всего, будут связаны с введением в клиническую практику живых биотерапевтических средств против CDI [51], вакцин, как парентеральных на основе детоксицированных или рекомбинантных форм токсинов *C. difficile* (TcdA и TcdB) [52], так и пероральных на основе нетоксигенных штаммов *C. difficile* [53], новых противомикробных препаратов, таких как ридинилазол [54], ингибитор ДНК-полимеразы IIIС ибезаполстат [55] и ингибитор РНК-полимеразы миксопиронин В [56], низкомолекулярных ингибиторов CDI [57], а также методов фаготерапии, в том числе на основе эндолизинов *C. difficile*-специфических фагов [58]. Кроме того, активно обсуждается потенциальное применение терапевтических агентов и адъювантов на основе синтетических пробиотиков [59], пробиотиков следующего поколения [60] и микробных метаболитов, таких как бутират и валерат [61–63].

Микробиомная терапия рецидивирующей инфекции *C. difficile*

Поскольку CDI рецидивирует прежде всего из-за «разрушения» нормального микробиома кишечника и снижения бактериального разнообразия на фоне лечения антибиотиками (при этом споры *C. difficile* благополучно выживают в условиях развившегося дисбиоза), терапевтические средства на основе микробиома, представляющие собой возможную альтернативу ТФМ, могут стать новой эффективной стратегией противорецидивной терапии CDI [51, 64].

В 2021–2022 гг. опубликованы результаты нескольких ключевых клинических исследований, в том числе результаты фазы 3 исследования SER-109 (споры Firmicutes в капсулах), принимаемого перорально (4 капсулы по $\sim 3 \times 10^7$ КОЕ спор Firmicutes 1 раз в сутки в течение 3 дней). В ходе исследования у 88% пациентов из группы SER-109 не было рецидивов по сравнению с 60% пациентов из группы плацебо. В фазе 3 исследования RBX2660, отфильтрованной

суспензии донорского стула, вводимой в виде однократной клизмы, 70,4% пациентов из группы RBX2660 не имели рецидивов по сравнению с 58,1% пациентов из группы плацебо. Результаты исследования фазы 2 исследования NTCD-M3, препарата на основе спор нетоксигенного штамма *C. difficile* M3, применяемого перорально (в форме капсул по 1×10^7 спор 1 раз в день в течение 1 нед.) показали, что 95% группы пациентов из группы NTCD-M3 не имели рецидивов по сравнению с 70% пациентов из группы плацебо. Результаты фазы 2 исследований препарата VE303 на основе восьми индивидуально отобранных бактериальных штаммов, применяемого перорально (в форме капсул 1 раз в день в течение 2 нед.), показали, что 86,2% пациентов из группы VE303 оставались без рецидивов по сравнению с 54,5% пациентов из группы плацебо [64].

Заключение

В настоящее время клостридиальная инфекция все меньше и меньше рассматривается как внутрибольничная патология, поскольку до 50% случаев CDI развивается у пациентов вне стационара. Современные последовательные диагностические алгоритмы обеспечивают высокую надежность полученных результатов, однако в трудных диагностических случаях может потребоваться эмпирическая антиклостридиальная терапия. Препаратами выбора в ведении пациентов с CDI являются ванкомицин или фидаксомицин. Применение метронидазола в условиях реальной клинической практики в странах, где фидаксомицин не доступен, является оправданным, в том числе с учетом его более низкой стоимости по сравнению с ванкомицином. У пациентов с рецидивирующей CDI, резистентной к метронидазолу, эффективным терапевтическим решением может быть использование рифаксимины. Данные доказательной медицины в ряде случаев позволяют рекомендовать ТФМ в качестве эффективного метода лечения тяжелых и фульминантных форм CDI, резистентных к стандартной терапии. Тем не менее широкое применение метода затруднено из-за его исследовательского статуса и нерешенных вопросов с безопасностью. Возможной альтернативой ТФМ могут стать пробиотики и терапевтические средства на основе микробиома, представляющие собой принципиально новую стратегию противорецидивной терапии CDI.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016 Aug;40:95-9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008

2. Knight DR, Imwattana K, Kullin B, Guerrero-Araya E, Paredes-Sabja D, Didelot X, et al. Major genetic discontinuity and novel toxigenic species in *Clostridioides difficile* taxonomy. *Elife*. 2021 Jun 11;10:e64325. DOI: 10.7554/eLife.64325
3. Ивашкин ВТ, Ющук НД, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Полуэктова ЕА, Шифрин ОС, 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 VT, Yushchuk ND, Mayev IV, Lapina TL, Poluektova EA, Shifrin OS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56-65. (In Russian).
4. Шельгин ЮА, Алёшкин ВА, Сухина МА, Миронов АЮ, Брико НИ, Козлов РС, и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология*. 2018;(3):7-23. / Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, Mironov AYU, Briko NI, Kozlov RS, et al. Clinical recommendations of the National association of specialists for the healthcare related infections control and the Russian Association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDI). *Koloproktologia*. 2018;(3):7-23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23 (In Russian).
5. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):431-55. DOI: 10.1086/651706
6. 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 19;66(7):e1-e48. DOI: 10.1093/cid/cix1085
7. 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 7;73(5):e1029-e1044. DOI: 10.1093/cid/ciab549
8. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):166-174. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.024
9. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jun 1;116(6):1124-1147. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278
10. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
11. Leinert JL, Weichert S, Jordan AJ, Adam R. *Clostridioides difficile* Infection in Children-An Update. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Sep 7. DOI: 10.1097/INF.0000000000003702
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
13. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
14. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013 Oct 12;382(9900):1249-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61218-0
15. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, 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 19;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
16. Barker AK, Duster M, Valentine S, Hess T, Archbald-Pannone L, Guerrant R, et al. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO). *J Antimicrob Chemother*. 2017 Nov 1;72(11):3177-3180. DOI: 10.1093/jac/dkx254
17. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994 Jun 22-29;271(24):1913-8.
18. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31(4):1012-7. DOI: 10.1086/318130
19. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004611. DOI: 10.1002/14651858.CD004611.pub2
20. Shivashankar R, Khanna S, Kammer PP, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Baddour LM, et al. Clinical factors associated with development of severe-complicated *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;11(11):1466-71. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.050
21. Stevens VW, Shoemaker HE, Jones MM, Jones BE, Nelson RE, Khader K, et al. Validation of the SHEA/IDSA severity criteria to predict poor outcomes among inpatients and outpatients with *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 May;41(5):510-516. DOI: 10.1017/ice.2020.8
22. Beauregard-Paultre C, Abou Chakra CN, McGeer A, Labbé AC, Simor AE, Gold W, et al. External validation of clinical prediction rules for complications and mortality following *Clostridioides difficile* infection. *PLoS One*. 2019 Dec 17;14(12):e0226672. DOI: 10.1371/journal.pone.0226672
23. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al; Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 1;59(3):345-54. DOI: 10.1093/cid/ciu313
24. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 3;3(3):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
25. Major G, Bradshaw L, Boota N, Sprange K, Diggle M, Montgomery A, et al; RAPID Collaboration Group. Follow-on RifAximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium difficile* (RAPID): a randomised placebo controlled trial. *Gut*. 2019 Jul;68(7):1224-1231. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316794
26. Ng QX, Loke W, Foo NX, Mo Y, Yeo WS, Soh AYS. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019 Feb;55:35-39. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.011

27. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Sep;18(9):1035-1044. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30285-8
28. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 1;45(3):302-7. DOI: 10.1086/519265
29. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):546-553. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9045
30. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalanchi R, et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):470-6. DOI: 10.1111/apt.13290
31. Ianiro G, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Cammarota G. Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: results from a 3-year cohort study: authors' reply. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Nov;23(11):891. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.005
32. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55 Suppl 2(Suppl 2):S154-61. DOI: 10.1093/cid/cis462
33. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul;97(7):1769-75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x
34. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Nov 1;165(9):609-616. DOI: 10.7326/M16-0271
35. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019 Feb 28;14:8. DOI: 10.1186/s13017-019-0228-3
36. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):305-317. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615
37. Orenstein R, Patron RL. *Clostridioides difficile* therapeutics: guidelines and beyond. *Ther Adv Infect Dis*. 2019 Aug 13;6:2049936119868548. DOI: 10.1177/2049936119868548
38. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7577-85. DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7577
39. D'Aoust J, Battat R, Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 21;23(27):4986-5003. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4986
40. Waqas M, Mohib K, Saleem A, Lnu M, Arjumand S, Khalil HHUR, et al. Rifaximin Therapy for Patients With Metronidazole-Unresponsive *Clostridium difficile* Infection. *Cureus*. 2022 Apr 14;14(4):e24140. DOI: 10.7759/cureus.24140
41. Hyte ML, Arphai LJ, Vaughn CJ, Durham SH. The Role of Bezlotoxumab for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infections: A Review of the Current Literature and Paradigm Shift after 2021. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 7;11(9):1211. DOI: 10.3390/antibiotics11091211
42. Johnson TM, Molina KC, Howard AH, Schwarz K, Allen L, Huang M, et al. Real-World Comparison of Bezlotoxumab to Standard of Care Therapy for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection in Patients at High Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2022 May 3;74(9):1572-1578. DOI: 10.1093/cid/ciab674
43. Granata G, Schiavone F, Pipitone G. Bezlotoxumab in Patients with a Primary *Clostridioides difficile* Infection: A Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Oct 28;11(11):1495. DOI: 10.3390/antibiotics11111495
44. Askar SF, Kenney RM, Tariq Z, Conner R, Williams J, Ramesh M, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection With a Focus on Immunocompromised Patients. *J Pharm Pract*. 2022 Jan 28;8971900221074929. DOI: 10.1177/08971900221074929
45. Захаренко СМ. *Clostridioides difficile*: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние. Альманах клинической медицины. 2022;50(6):377-391. / Zakharenko SM. *Clostridioides difficile* – a new name, the old problems with diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(6):377-391. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-048 (In Russian).
46. Сказываева ЕВ, Скалинская МИ, Бакулин ИГ, Журавлева МС, Демьянова ЕВ, Ситкин СИ. 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. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5):3-14. / Skazyvaeva EV, Skalinskaya MI, Bakulin IG, Zhuravleva MS, Demyanova EV, Sitkin SI. Update of Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): A Brief Overview of Key Points, Criticisms and Future Trends. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5):3-14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14 (In Russian).
47. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2043-2050. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437
48. McFarland LV, Kullar R, Johnson S, Sniffen JC, Woolard K, Goldstein EJC. Why Do ACG and AGA Guidelines Differ for the Use of Probiotics and the Prevention of CDI? *Am J Gastroenterol*. 2022 Mar 1;117(3):501. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001567
49. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-247. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003633
50. Monaghan TM, Seekatz AM, Mullish BH, Moore-Gillon CCER, Dawson LF, Ahmed A, et al. *Clostridioides difficile*: innovations in target discovery and potential for therapeutic success. *Expert Opin Ther Targets*. 2021 Nov;25(11):949-963. DOI: 10.1080/14728222.2021.2008907
51. Zhang Y, Saint Fleur A, Feng H. The development of live biotherapeutics against *Clostridioides difficile* infection towards reconstituting gut microbiota. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2052698. DOI: 10.1080/19490976.2022.2052698
52. Riley TV, Lyras D, Douce GR. Status of vaccine research and development for *Clostridium difficile*. *Vaccine*. 2019 Nov 28;37(50):7300-7306. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.02.052
53. Wang S, Zhu D, Sun X. Development of an Effective Nontoxic *Clostridioides difficile*-Based Oral Vaccine against *C. difficile* Infection. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0026322. DOI: 10.1128/spectrum.00263-22
54. Collins DA, Riley TV. Ridinilazole: a novel, narrow-spectrum antimicrobial agent targeting *Clostridium (Clostridioides) difficile*. *Lett Appl Microbiol*. 2022 Sep; 75(3):526-536. DOI: 10.1111/lam.13664

ВАШ ЗАЩИТНЫЙ РЕФЛЕКС

Энтерол с курсом любого антибиотика

55. McPherson J, Hu C, Begum K, Wang W, Lancaster C, Gonzales-Luna AJ, et al. Functional and Metagenomic Evaluation of Ibezapolstat for Early Evaluation of Anti-Recurrence Effects in *Clostridioides difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Aug 16;66(8):e0224421. DOI: 10.1128/aac.02244-21
56. Brauer M, Herrmann J, Zühlke D, Müller R, Riedel K, Sievers S. Myxopyronin B inhibits growth of a Fidaxomicin-resistant *Clostridioides difficile* isolate and interferes with toxin synthesis. *Gut Pathog*. 2022 Jan 6;14(1):4. DOI: 10.1186/s13099-021-00475-9
57. Chen J, Lu Y, Du Y, Wang H, Wu Q. Recent development of small-molecular inhibitors against *Clostridioides difficile* infection. *Bioorg Chem*. 2022 Aug;125:105843. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.105843
58. Fujimoto K, Kimura Y, Shimohigoshi M, Satoh T, Sato S, Tremmel G, et al. Metagenome Data on Intestinal Phage-Bacteria Associations Aids the Development of Phage Therapy against Pathobionts. *Cell Host Microbe*. 2020 Sep 9;28(3):380-389.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2020.06.005
59. Vedantam G, Kochanowsky J, Lindsey J, Mallozzi M, Roxas JL, Adamson C, et al. An Engineered Synthetic Biologic Protects Against *Clostridium difficile* Infection. *Front Microbiol*. 2018 Sep 5;9:2080. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02080
60. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Jan;34(1):3-10. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000410
61. Gao Y, Ma L, Su J. Host and microbial-derived metabolites for *Clostridioides difficile* infection: Contributions, mechanisms and potential applications. *Microbiol Res*. 2022 Oct;263:127113. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127113
62. Pensinger DA, Fisher AT, Dobrila HA, Van Treuren W, Gardner JO, Higginbottom SK, et al. Butyrate Differentiates Permissiveness to *Clostridioides difficile* Infection and Influences Growth of Diverse *C. difficile* Isolates. *Infect Immun*. 2023 Jan 24; e0057022. DOI: 10.1128/iai.00570-22
63. McDonald JAK, Mullish BH, Pechlivanis A, Liu Z, Brignardello J, Kao D, et al. Inhibiting Growth of *Clostridioides difficile* by Restoring Valerate, Produced by the Intestinal Microbiota. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1495-1507.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.014
64. Gilbert JA. Microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile*. *Lancet Microbe*. 2022 May;3(5):e334. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00096-9

Информация о соавторах:

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова; ведущий научный сотрудник научной группы «Метабомика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины
ORCID: 0000-0003-0331-0963

Бакулин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Сказыбаева Екатерина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
ORCID: 0000-0002-8563-6870

Скалинская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
ORCID: 0000-0001-7308-7280



ШАГ 1

Назначение антибиотика

ШАГ 2

Защита микробиоты ребенка



*ИМП П N01277 от 29.09.2022, ЛП-002433 от 10.10.2019

РФ: П N-01277, ЛП-002433 ООО «БИОКОДЕКС» 119049, г. Москва, Якиманский пер., д.6, стр.1. Тел.: +7 (495) 783-26-80 www.enteroL.ru, www.biocodex.ru. ПМ-RX-2022-12-104

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Бурлакова Светлана Александровна, студент лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
ORCID: 0000-0002-6659-2622

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
ORCID: 0000-0001-9257-0171

Information about co-authors:

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University; Leading Researcher, Non-Infectious Disease Metabolomics Group, Institute of Experimental Medicine
ORCID: 0000-0003-0331-0963

Igor G. Bakulin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Ekaterina V. Skazyvaeva, MD, PhD, Assoc. Professor of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID: 0000-0002-8563-6870

Maria I. Skalinskaya, MD, PhD, Associate Professor of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Yu.E.Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University; Professor of the Institute of Medicine, Belgorod National Research University
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Svetlana A. Burlakova, Medical Student, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID: 0000-0002-6659-2622

Aleksandr V. Gorelov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, deputy director for research at the Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
ORCID: 0000-0001-9257-0171

На утверждение