



Обзор

Clostridioides difficile: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние

Захаренко С.М.¹

Захаренко Сергей Михайлович – канд. мед. наук, доцент, заместитель директора¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-6118>
✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (911) 225 77 34. E-mail: zsm1@mail.ru

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9, Российская Федерация

Clostridium difficile была реклассифицирована в 2016 г. и получила новое наименование *Clostridioides difficile*. В 2021–2022 гг. внесены изменения в основные клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекций, вызванных этим микроорганизмом. Для диагностики по-прежнему рекомендуется двухэтапный алгоритм, основанный на обнаружении *C. difficile*, а затем токсинов. Схемы терапии первого эпизода и рецидивов *C. difficile*-ассоциированной инфекции основаны на применении метронидазола, ванкомицина и фидаксомицина. Дополнительную эффективность терапии связывают с применением микробиоценоз-ориентированных технологий, направленных на восстановление микробиоты толстой кишки. В Российской Федерации доступны все широко применяемые методы диагностики и,

за исключением фидаксомицина, все рекомендуемые antimicrobные препараты, а также безлтоксумаб и трансплантация фекальной микробиоты.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, *Clostridioides difficile*, безлтоксумаб, ванкомицин, фидаксомицин, трансплантация фекальной микробиоты

Для цитирования: Захаренко СМ. *Clostridioides difficile*: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-048.

Поступила 22.11.2022; доработана 08.12.2022; принята к публикации 12.12.2022; опубликована онлайн 16.12.2022

С *lostridium difficile* была впервые описана в 1935 г., но только в 1978 г. идентифицирована как причина псевдомембранозного колита и диареи у пациентов, получавших антимикробную терапию [1–3]. С тех пор *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция (КДИ) в основном рассматривается как внутрибольничное заболевание, истинная частота распространения которого не установлена. Регистрация случаев КДИ не является обязательной, в США, например, требования по регистрации варьируются от штата к штату [4].

Главное внимание в информационном пространстве вокруг КДИ привлекается к назначению антибиотиков как основной причине возникновения случаев этого заболевания, при этом «за кадром» остаются важные проблемы, касающиеся механизмов распространения возбудителя в популяции, кофакторов активации синтеза токсинов и распространения возбудителя, увеличения частоты возникновения КДИ вне стационаров и др. [5].

Как показывают опросы врачей, например, в г. Казань до 92,2% респондентов в многопрофильных стационарах уверены, что не

встречались в своей практической деятельности с КДИ, 31,3% недооценивают роль приема антибиотиков как основного фактора риска развития заболевания, низкий уровень знаний о методах диагностики клостридиозов показали 32,2% респондентов. Роль бактерионосителей как источника инфекции отрицают 20% врачей. В качестве основного пути передачи инфекции 77,4% указывают алиментарный путь, и лишь 38,2% респондентов в качестве возможного фактора передачи *C. difficile* отметили объекты больничной среды [6].

Clostridium difficile была реклассифицирована в 2016 г., когда возникла необходимость отнести ее к новому роду [7]. При первом обнаружении *C. difficile* была отнесена к роду *Clostridium* из-за большого фенотипического сходства: анаэробная грамположительная спорообразующая палочка. Последующие исследования с использованием молекулярных методов выявили существенные различия между организмами, которые на том этапе считались единым родом. Исследования показали, что *C. difficile* следует включить в семейство *Peptostreptococcaceae* и отнести к новому роду: *Peptoclostridium* – *Peptoclostridium difficile*.



Вместе с тем наименование *C. difficile* выходит за рамки медицинской практики и широко используется во многих коммерческих продуктах. Учитывая, что в дополнение к медицинским последствиям радикальное изменение данного названия привело бы к значительным финансовым затратам, касающимся повторной маркировки, маркетинга и др., был предложен термин *Clostridioides difficile* (Cd) [8].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) млекопитающих (людей и животных) представляет собой естественную среду обитания Cd [9]. Численность популяции уменьшается с возрастом по мере увеличения в составе микробиоты числа других представителей класса *Clostridia* [10]. Благодаря колонизационной резистентности нормальная микробиота ЖКТ обеспечивает защиту от чрезмерного роста Cd, подавляя прорастание спор, вегетативный рост и выработку токсинов [11]. Частота бессимптомного носительства Cd у новорожденных составляет 50%, среди взрослого населения – 3–15%, при этом их популяция в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,001–0,01% [12, 13]. Доказано, что Cd передается от человека к человеку, в том числе в связи с оказанием медицинской помощи амбулаторно и в стационарных условиях [14]. Применение полногеномного секвенирования показало, что многие из штаммов Cd, выделенных от людей, животных, продуктов питания и из окружающей среды, генетически тесно связаны, а в некоторых случаях неотличимы [15–18].

Таким образом, КДИ может протекать как: 1) эндогенная инфекция, развивающаяся вследствие утраты контроля со стороны нормальной микрофлоры за численностью и продукцией токсинов Cd (антибиотикотерапия, инфекционные и неинфекционные заболевания, медицинские манипуляции и др.); 2) инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи, дебютирующая в амбулаторных или стационарных условиях; 3) кишечная инфекция, связанная с употреблением продуктов, контаминированных вегетативными формами и/или спорами Cd. Современный взгляд на КДИ охватывает фактически три независимые проблемы, требующие комплексного решения: проблему здоровья человека, проблему здоровья животных и проблему окружающей среды [19].

Рецидив КДИ может возникнуть после завершения лечения, и примерно у 20% пациентов с первым эпизодом регистрируется рецидивирующая инфекция. Риск рецидива

повышается с увеличением количества эпизодов КДИ: до 45% после второго эпизода и более 60% после трех или более эпизодов. На рецидивирующую КДИ (рКДИ) приходится до 50% расходов на здравоохранение, связанных с этой инфекцией. Достоверных критериев предсказания вероятности рецидива нет, а клинические факторы риска рецидива являются слабыми предикторами. Ни один из наиболее часто упоминаемых факторов риска, включая предыдущую госпитализацию, основное заболевание, возраст и предшествующее использование антибиотиков, не имеет ассоциированного относительного риска выше 2 [20].

С 2001 по 2012 г. в США годовая заболеваемость КДИ и КДИ с множественными рецидивами (КДИмр) на 1000 человеко-лет увеличилась на 42,7% (с 0,4408 до 0,6289 случая) и 188,8% (с 0,0107 до 0,0309 случая) соответственно. Увеличение частоты КДИмр не зависело от известных факторов риска развития данной инфекции. Те, у кого развилась КДИмр, были старше (средний возраст 56,0 против 49,0 года; скорректированное отношение шансов (сОШ) на 10-летнее увеличение возраста 1,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–1,29), с большей вероятностью были женщинами (63,8 против 58,7%; сОШ 1,24; ДИ 1,11–1,38) и использовали антибиотики (72,3 против 58,8%; сОШ 1,79; ДИ 1,59–2,01), ингибиторы протонной помпы (24,6 против 18,2%; сОШ 1,14; ДИ 1,01–1,29) или кортикостероиды (18,3 против 13,7%; сОШ 1,15; ДИ 1,00–1,32) в течение 90 дней после диагностики КДИ. Хроническая болезнь почек (10,4 против 5,6%; сОШ 1,49; ДИ 1,24–1,80) и дебют заболевания в доме престарелых (2,1 против 0,6%; сОШ 1,99; ДИ 1,34–2,93) также были связаны с повышенным риском КДИмр [21]. Повторный анализ частоты КДИмр в ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных Clinformatics Data Mart компании Optum (США) за период с мая 2000 по июнь 2019 г. в общей сложности охватил 127 797 пациентов (3729 КДИмр и 124 068 не-КДИмр) [22]. Среднее время наблюдения составило 1,99–2,39 года для группы с КДИмр и 2,13–2,47 года для группы без КДИмр. По сравнению с лицами в группах без КДИмр, пациенты с КДИмр были старше (27 против 24% в возрасте 70–79 лет), чаще были женщинами (65 против 61%) и чаще в течение 90 дней до постановки диагноза КДИ использовали антибиотики (64 против 54%) или кортикостероиды (17 против 15%), а также имели индекс сопутствующей патологии Чарльсона ≥ 2 (76 против 72%). Соотношение пациентов с одним эпизодом КДИ и множеством эпизодов составило 33:1.



Диагностика *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Увеличение частоты случаев повторных рецидивов КДИ создает дополнительные трудности в определении оптимальной стратегии диагностики как первичного эпизода, так и повторных случаев, требует ответа на вопрос о критериях выздоровления и предикторах рецидивирования, а также о выборе схем терапии.

Для диагностики КДИ используется стандартный комплекс исследований – бактериологические, иммунологические и молекулярно-генетические. Мишенями для диагностического поиска служат как специфические антигены возбудителя, так и собственно токсины. Диагностические алгоритмы, используемые не только в разных странах, но и лечебных учреждениях даже одного региона, могут существенно различаться. Например, в 2017 г. в Российской Федерации предлагался трехэтапный алгоритм диагностики КДИ: 1) определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в фекалиях серологическим (иммунохимическим или иммуноферментным) или молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция) методом; 2) определение токсинов А и В в фекалиях серологическим (иммунохимическим или иммуноферментным) или молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция) методом; 3) выделение токсигенной культуры *Cd* и определение ее чувствительности к антибактериальным препаратам – культуральный метод [23].

В связи с тем что ГДГ не является 100% специфичным маркером именно *Cd*, предлагают и другие специфические биомаркеры, например, белок поверхностного слоя А (SlpA, AKDGGSTKEDQLVDALA) [24], который в сочетании с определением токсина В позволяет в дуэльном тесте количественно оценить эти показатели, начиная с концентрации 0,01 пг/мкл [25]. Однако в реальную клиническую практику данные тесты не внедрены.

В связи с тем что ни один тест не подходит для использования в качестве единственного, применение двухэтапного алгоритма тестирования в настоящее время считается оптимальным. При таком подходе на первом этапе в испражнениях выявляется наличие *Cd* высокочувствительным тестом методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или определением ГДГ, а на втором этапе – более специфичное (иммуноферментный анализ (ИФА)) определение наличия токсинов А и В. Если на первом и втором этапах получают положительный результат тестов, диагноз КДИ считают установленным, если оба

отрицательны – маловероятным. В тех случаях, когда МАНК или ГДГ положительны, а ИФА на токсин отрицателен, требуется тщательная оценка клинических данных и рассмотрение возможности колонизации или наличия у пациента КДИ с уровнями токсинов ниже пределов обнаружения. Поскольку ни один тест не идеален, диагноз устанавливается и решение о лечении принимается клинически. Лечение не следует отменять, если имеются серьезные клинические подозрения, основанные только на лабораторных исследованиях.

Принимая решение о проведении диагностики КДИ, по мнению специалистов Американской коллегии гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology), необходимо исходить из следующих положений: что тестировать следует только лиц с симптомами, указывающими на активную КДИ (3 или более неоформленных стула в течение 24 часов), а алгоритмы тестирования на КДИ должны включать как высокочувствительный, так и высокоспецифичный методы, что поможет отличить колонизацию от активной инфекции (условная рекомендация, низкое качество доказательств) [26].

Потенциально полезным видится тестирование на наличие *Cd* для выявления колонизации кишечника при поступлении пациентов с высоким риском КДИ – кишечная непроходимость, необъяснимая и впервые возникшая диарея с ≥ 3 случаев неоформленного стула в течение 24 часов при поступлении в онкологическое, гематологическое или отделение трансплантологии.

Таким образом, каждая медицинская организация формирует собственный алгоритм диагностики КДИ, основываясь на реальных экономических возможностях, доступности тест-систем и временных затратах на проведение всего комплекса исследований. В идеальном случае клиницист принимает решение о необходимости проведения тестирования, а врач-лаборант по согласованному алгоритму проводит полное исследование без необходимости повторного забора материала на следующий день.

Определение цели и задач терапии

Сами по себе и вегетативная, и споровая форма *Cd*, будучи компонентами здорового микробиоценоза кишечника, не представляют опасности для здоровья человека. Принципиально важным звеном патогенеза служит продукция токсинов, зависящая от ряда факторов, связанных как с собственно возбудителем, так и окружающей средой. Важным для патогенеза инфекции представляется



достижение возбудителем плотности популяции около 10^6 КОЕ/мл, когда реализация факторов патогенности достигает клинически значимого уровня. Имеет значение и заражающая доза. Заражение экспериментальных животных дозой 10^6 КОЕ спор приводило к тому, что 50% мышей умирали к 4-му дню, и у всех мышей развилась диарея в течение 2–3 дней после заражения. Смертность и уровень диареи составили 30 и 70%, соответственно для зараженных 10^5 КОЕ спор, в то время как при заражении дозой 10^4 КОЕ все мыши пережили заражение, а диарея развилась только в 30% случаев [27].

Плотность популяции самой Cd определяет скорость синтеза токсина. Синтез токсинов регулируется системой передачи сигналов кворума Agr. Секвенированные геномы всех штаммов Cd кодируют цистеинсодержащий препептид аутоиндуктора AgrD1 [28], важную роль играют жгутиковые белки (флагеллин FliC, кэпирующий белок FliD), сигнальная молекула – циклический дигуанозил 5'-монофосфат (c-di-GMP) [29]. Антибиотики, изменяя микробиоту толстой кишки, позволяют Cd интенсивнее размножаться, синтезировать и высвобождать сигналы активации продукции токсинов, которые непрерывно накапливаются во внеклеточной среде. Впоследствии локальная концентрация сигналов-активаторов достигает порогового уровня и при высокой плотности клеток активирует систему передачи сигналов кворума Agr, что прямо или косвенно приводит к активации транскрипции генов токсинов. Обнаружение сигнала активации продукции токсинов в образцах стула пациентов с КДИ указывает на то, что этот процесс активен у людей и играет центральную роль в заболевании, опосредованном Cd.

Внешние факторы контроля продукции токсина Cd обусловлены функциональной активностью нормальной микрофлоры ЖКТ, препятствующей активной продукции токсина, а также активностью и плотностью популяций условно-патогенной флоры, влияющих на механизмы реализации эффектов токсинов. В реализации эффектов своих токсинов Cd «использует» факторы окружающего микробиоценоза – липополисахариды грамотрицательных бактерий, флагеллин, а также факторы организма-хозяина – ряд интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-23, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) и хемокинов (CXCL1, CCL20) [30, 31]. Использование Cd нескольких глобальных регуляторов метаболизма, таких как CsrA, CodY, SigL, PrdR и Rex, для контроля экспрессии генов токсинов подразумевает с точки

зрения бактерии, что вирулентность в значительной степени является механизмом улучшения доступности питательных веществ. Тормозят продукцию токсинов глюкоза, пролин, цистеин, а дефицит этих субстратов потенцирует продукцию токсинов [29].

Следовательно, целью терапии первого эпизода КДИ является не полная элиминация Cd из кишечника пациента, а прекращение продукции возбудителем токсинов, уменьшение численности возбудителя за счет гибели части вегетативных форм и подавления их размножения, уменьшение вероятности образования спор, восстановление метаболической и регуляторной функции нормальной микрофлоры ЖКТ, во многом определяющей невозможность реализации эффектов токсинов.

В 2021–2022 гг. обновлены рекомендации по лечению КДИ в США [26, 32] и Европе [33]. Российские клинические рекомендации были утверждены в 2017 г. [23]. Основные рекомендации по лечению КДИ, предлагаемые профессиональными врачебными сообществами, представлены в таблице.

Первичный эпизод *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Анализ исследований (3215 участников) больных КДИ с преимущественно нетяжелым заболеванием (16 исследований) и небольшой группы больных с тяжелым течением (6 исследований) показал, что для лечения применяли 12 различных антибиотиков: ванкомицин, метронидазол, фузидиевая кислота, нитазоксанид, тейкоплантин, рифампицин, рифаксимин, бацитрацин, кадазол, LFF517, суртомицин и фидаксомицин. Установлено, что ванкомицин в целом эффективнее метронидазола в отношении достижения симптоматического излечения (79 против 72%), а фидаксомицин эффективнее ванкомицина (71 против 61%) [34]. Различия в эффективности между этими антибиотиками невелики, а преимуществом метронидазола является его гораздо более низкая стоимость по сравнению с двумя другими вышеуказанными антибиотиками. Качество доказательств по тейкоплантину очень низкое; необходимы адекватные исследования, чтобы определить, действует ли тейкоплантин так же хорошо, как другие антибиотики.

В качестве препарата стартовой терапии при тяжелом течении КДИ рекомендован ванкомицин [23, 26, 33]. По данным метаанализа, сравнивающего 13 препаратов в 24 исследованиях с участием 5361 пациента, ванкомицин был признан



лучшим вариантом для достижения первичного излечения от тяжелой инфекции, хотя фидаксомицин продемонстрировал меньшую частоту рецидивов [35]. Ванкомицин оказался экономически целесообразнее фидаксомицина [36].

Возможность использования невысоких доз ванкомицина (≤ 500 мг в день) обоснована стабильным уровнем препарата в стуле, в ≥ 1000 раз превышающим минимальную ингибирующую концентрацию *in vitro*, необходимую против *Cd* (1,2 мкг/л), при дозе 125 мг 4 раза в день у пациентов с тяжелой КДИ [37], а также несколькими рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). РКИ с участием 46 госпитализированных пациентов с колитом, вызванным *Cd*, не выявило различий в частоте излечения, времени до ответа или частоте рецидивов между дозами 125 и 500 мг перорального ванкомицина, назначаемого 4 раза в день в течение 10 дней [38]. Одноцентровое исследование пациентов с тяжелой КДИ ($n=78$) не выявило различий в частоте излечения (60 против 64%) на 10-й день, времени до излечения, осложнениях или смертности при низкой дозе (≤ 500 мг в день) по сравнению с высокой дозой (> 500 мг в день) перорального ванкомицина, однако наблюдалась тенденция к снижению частоты рецидивов (12 против 2%; $p=0,09$) в группе высоких доз [39].

Метронидазол не следует использовать для лечения тяжелой КДИ, поскольку в многочисленных РКИ и когортных исследованиях было показано, что он уступает по эффективности ванкомицину [40, 41].

Лечение фульминантных форм КДИ рекомендуют проводить в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии мультидисциплинарной врачебной бригадой (реаниматолог, гастроэнтеролог и/или инфекционист, хирург). К настоящему времени нет убедительных доказательств преимуществ фидаксомицина в сравнении с ванкомицином в лечении фульминантной КДИ. Несмотря на отсутствие доказательства большей эффективности высоких доз ванкомицина, большинство экспертов рекомендуют начинать терапию с дозы 500 мг каждые 6 часов в течение 48–72 часов. В случае клинического улучшения дозу затем рекомендуют снизить до 125 мг каждые 6 часов и продолжать прием еще в течение 10 дней. Если в течение 48–72 часов после приема высоких доз ванкомицина не наблюдается никакого ответа, следует рассмотреть альтернативный подход к лечению.

Ретроспективное исследование «случай – контроль» пациентов с фульминантной КДИ

в отделении интенсивной терапии не показало преимущества дополнительных клизм с ванкомицином в отношении смертности (45,8 против 41,7% клизм в контрольной группе; $p=0,73$) и потребности в колэктомии (16,7% в обеих группах) [42], однако потенциально лучшая доступность нижних отделов толстой кишки для ванкомицина при таком способе введения позволяет как зарубежным, так и отечественным экспертам сохранить такую рекомендацию.

Дополнительное назначение метронидазола внутривенно при молниеносном течении КДИ присутствует в клинических рекомендациях. Вместе с тем двухцентровое ретроспективное исследование, проводившееся с 2010 по 2018 г. и включавшее 2114 пациентов (двойная терапия – ванкомицин внутрь + метронидазол внутривенно, $n=993$; монотерапия – ванкомицин внутрь, $n=1121$), показало, что не было обнаружено связи между двойной терапией и первичным исходом (сОШ 1,07; 95% ДИ 0,79–1,45), что оставалось верным, когда анализ был ограничен пациентами с фульминантной КДИ (сОШ 1,17; 95% ДИ 0,65–2,10). Связи между двойной терапией и рецидивом КДИ также выявлено не было [43].

Эффективность внутривенного введения иммуноглобулина для лечения фульминантной КДИ приводится в описании нескольких клинических случаев [44, 45]. Предположение, что дополнительное введение иммуноглобулинов может быть полезно при рефрактерной фульминантной КДИ, не получило подтверждения в когортном исследовании 79 пациентов, 18 из которых получали внутривенный иммуноглобулин. Не было выявлено улучшения клинических исходов, включая смертность, колэктомию и продолжительность пребывания в стационаре [46].

С точки зрения экономической эффективности наиболее выгодной стратегией в США в ценах 2018 г. было применение фидаксомицина при нетяжелом течении первого эпизода КДИ и ванкомицина при тяжелом течении, при первом рецидиве вне зависимости от тяжести – использование фидаксомицина, а при втором рецидиве – проведение трансплантации фекальной микрофлоры [36].

При обсуждении тактики хирургического лечения фульминантных форм КДИ рекомендуют использовать либо тотальную колэктомию с концевой илеостомой и сшитой культей прямой кишки, либо илеостомию с отводящей петлей с промыванием толстой кишки и внутрипросветным введением ванкомицина в зависимости от клинических обстоятельств, предполагаемой

Основные схемы терапии *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Клиническая картина	S. Johnson и соавт., 2021		C.R. Kelly и соавт., 2021		J. van Prehn и соавт., 2021		Ю.А. Шельгин и соавт., 2018	
	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий
Первый эпизод КДИ	Предпочтительно: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней	Реализация зависит от доступных ресурсов	Перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней	Убедительная рекомендация, среднее качество доказательств	Перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней	При высоком риске рецидива: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 1–5-й дни, затем 200 мг каждые 48 часов 7–25 дней. При необходимости в сочетании с безлостоксумабом	Внутри метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. В отсутствие клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	Ванкомицин остается приемлемой альтернативой	Перорально ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	Убедительная рекомендация, низкое качество доказательств	Перорально ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	При необходимости в сочетании с безлостоксумабом	Внутри ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
	Альтернатива при нетяжелой КДИ, если вышеуказанные препараты недоступны: метронидазол 500 мг 3 раза в день внутрь в течение 10–14 дней	Нетяжелая КДИ подтверждается следующими лабораторными параметрами: количество лейкоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$ или ниже и уровень креатинина в сыворотке $< 1,5 \text{ мг/дл}$	Перорально метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней	Убедительная рекомендация, среднее качество доказательств	Метронидазол 500 мг 3 раза в день внутрь в течение 10–14 дней	При невозможности – назначение фидаксомицина и ванкомицина	–	–
Первый рецидив КДИ	Предпочтительно: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней или 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз в день через день в течение 20 дней	–	–	–	Предпочтительно: перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней в сочетании с безлостоксумабом	–	Внутри ванкомицин 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III)
	Альтернатива: ванкомицин перорально в режиме с постепенным снижением дозы и пульсирующим режимом	Пример постепенной/пульс-схемы приема ванкомицина: 125 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней, 2 раза в день в течение 7 дней, 1 раз в день в течение 7 дней, затем каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель	–	–	Альтернатива: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 1–5-й дни, затем 200 мг каждые 48 часов 7–25 дней	После неудачного курса лечения ванкомицином	–	–
	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	Стандартный курс ванкомицина, если для лечения первого эпизода применялся метронидазол	–	–	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	При невозможности – назначение фидаксомицина и безлостоксумаба	–	–
	Дополнительное лечение: безлостоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно во время введения антибиотиков по стандартному протоколу	Данные о сочетании с фидаксомицином ограничены. С осторожностью применять у пациентов с застойной сердечной недостаточностью	–	–	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней, 2 раза в день в течение 7 дней, 1 раз в день в течение 7 дней, затем каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель	При невозможности – назначение фидаксомицина и безлостоксумаба	–	–



Второй или последующий рецидив КДИ	Фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней или 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз в день через день в течение 20 дней	–	–	–	Предпочтительно проведение трансплантации фекальной микробиоты	–	–	–
	Ванкомицин внутрь в режиме с постепенным снижением дозы и пульсирующим режимом	–	–	–	Альтернатива: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 10 дней в сочетании с безлтоксумабом	–	–	–
	Ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней, затем рифаксимин 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней	–	–	–	Альтернатива: пероральное применение ванкомицина	В отсутствие других возможностей терапии	–	–
	Трансплантация фекальной микробиоты	Перед тем, как предлагать трансплантацию фекальной микробиоты, следует попробовать соответствующее лечение антибиотиками, по крайней мере, в случае 2 рецидивов (то есть 3 эпизодов) КДИ	–	–	–	–	–	–
	Дополнительное лечение: безлтоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно во время введения антибиотиков по стандартному протоколу	Данные о сочетании с фидаксомицином ограничены. С осторожностью применять у пациентов с застойной сердечной недостаточностью	–	–	–	–	–	–
Тяжелая КДИ	–	–	Перорально ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Сильная рекомендация, низкий уровень доказательности	Ванкомицин или фидаксомицин	При невозможности перорального введения – с помощью клизмы в сочетании с внутривенным введением метронидазола или тигециклина	Внутрь ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – II)
	–	–	Перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 10 дней	Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств	–	–	Тигециклин в начальной дозе для взрослых 100 мг внутривенно капельно в течение 30–60 минут, далее по 50 мг через каждые 12 часов. Продолжительность терапии в среднем 5–14 дней	Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – III)



Молниеносная КДИ	Ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки внутрь или через назогастральный зонд	Фульминантная КДИ подтверждается гипотензией или шоком, кишечной непроходимостью, мегаколоном	Перорально ванкомицин по 500 мг каждые 6 часов в течение первых 48–72 часов	Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств	–	–	Внутрь ванкомицин 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом 500 мг 3 раза в день внутривенно	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
–	При кишечной непроходимости следует рассмотреть возможность добавления ректальной инстилляции ванкомицина. Внутривенно вводимый метронидазол (500 мг каждые 8 часов) следует вводить вместе с пероральным или ректальным ванкомицином, особенно при наличии кишечной непроходимости	–	Можно рассмотреть комбинированную терапию метронидазолом парентерально в дозе 500 мг каждые 8 часов	Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств	–	–	При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм 4 раза в день	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
–	–	–	Для пациентов с кишечной непроходимостью может быть полезным добавление клизм с ванкомицином (500 мг каждые 6 часов)	Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств	–	–	–	–

КДИ – *Clostridioides difficile*-ассоциированная инфекция

переносимости пациентом операции и навыков хирурга [26].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) при тяжелой и молниеносной КДИ рассматривается как вариант терапии в отсутствие ответа на стандартную медикаментозную терапию. Специалисты Американской коллегии гастроэнтерологов рассматривают в качестве приоритетного протокол ТФМ, предложенный M. Fischer и соавт. [47]. В соответствии с этим протоколом пациентам с тяжелой или фульминантной инфекцией, которые не реагировали на 5-дневную терапию ванкомицином в сочетании с внутривенным метронидазолом, проводили ТФМ с использованием колоноскопии. При наличии псевдомембранозного колита пероральный прием ванкомицина возобновляли в течение 24–48 часов, а последующие ТФМ назначали с интервалом 3–5 дней до полного исчезновения псевдомембран. В ретроспективном анализе 57 пациентов, у которых был использован этот протокол, 100% пациентов с тяжелой КДИ и 87% пациентов с фульминантной КДИ были вылечены во время одной и той же госпитализации [48]. В открытом рандомизированном исследовании G. Ianigo и соавт. (2018) аналогичный протокол ТФМ в сочетании с 14-дневным лечением ванкомицином сравнивали с однократной инфузией ТФМ

с последующим 14-дневным курсом ванкомицина. Общий успех составил 75% для группы с одной ТФМ и ванкомицином и 100% для группы с несколькими ТФМ и ванкомицином ($p=0,01$), причем последняя содержала 57% случаев молниеносной инфекции. Серьезных нежелательных явлений при использовании любого из протоколов отмечено не было. Кроме улучшения показателей излечения, ТФМ может привести к снижению частоты колэктомии и сепсиса, связанных с КДИ, а также улучшить выживаемость в этой популяции пациентов в критическом состоянии [49].

Рецидивы *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Рецидив КДИ обычно определяется как повторное появление диареи и подтверждающий положительный тест (МАНК или ИФА) в течение 8 недель после лечения начального эпизода. Приблизительно у 20% пациентов возникает первый рецидив, и частота дальнейших рецидивов продолжает значительно возрастать после каждого из них. К сожалению, единого подхода к оценке времени наступления рецидива нет. В литературе приводится интервал от 8 до 12 недель.

Причиной рецидива может быть повторная активация продукции токсинов оставшейся



в кишечнике популяции *Cd* как в виде вегетативной формы, так и из проросших спор, а также повторное заражение пациента. При этом существенного изменения чувствительности возбудителя к применяющимся для лечения антибактериальным препаратам не происходит, что позволяет выбирать оптимальную схему терапии из того же перечня средств. Однако ряд нюансов необходимо учитывать.

Кроме того, следует учитывать, что назначение антибиотиков в течение 60 дней наблюдения после нозокомиальной КДИ почти в 5 раз увеличивает риск развития последующего рецидива, а в сочетании с возрастом 65 лет и старше и тяжелой КДИ в анамнезе риск рецидива после назначения антибиотиков достигает 87% [50].

В рекомендации в качестве терапии первой линии первого рецидива КДИ включен фидаксомицин в нескольких схемах:

- по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней или 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз через день в течение 20 дней [32];
- по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней в сочетании с безлотоксумабом [26].

В качестве альтернативной терапии предлагается использование ванкомицина в виде стандартного курса или схемы с постепенным снижением дозы препарата. В связи с отсутствием фидаксомицина в Российской Федерации основной схемой терапии служит применение ванкомицина, однако рекомендованная схема отличается увеличенной разовой дозой до 500 мг (уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств – III).

Учитывая меньшую эффективность метронидазола как при первичной КДИ, так и в случае первого рецидива, а также известную нейротоксичность препарата при длительном или повторном применении, рекомендуется ограничить применение метронидазола одним курсом [51].

В ноябре 2020 г. опубликованы результаты обсервационного когортного исследования фидаксомицина в сравнении с метронидазолом, ванкомицином и их комбинацией при начальном эпизоде, первом рецидиве и тяжелой инфекции, вызванной *Cd* [52]. В подгруппу больных с первым рецидивом КДИ вошли 63 пациента. В этой подгруппе у 21 пациента развился второй рецидив (33,3%), умерло 11 пациентов (17,5%). При сравнении эффективности рекомендуемых схем лечения КДИ фидаксомицин (внутри 200 мг 2 раза в сутки 10 дней) превосходил метронидазол (внутри 500 мг 3 раза в сутки 10 дней) (17/20, 85% против 2/7, 28,6%; ОШ 14,2, 95% ДИ 1,8–109,9;

$p=0,0112$), ванкомицин (внутри 125 мг 4 раза в день 10 дней) (17/20, 85% против 6/20, 30%; ОШ 13,2, 95% ДИ 2,8–62,7; $p=0,0011$) и комбинацию метронидазола и ванкомицина (17/20, 85% против 6/16, 37,5%; ОШ 9,4, 95% ДИ 1,9–46,4; $p=0,0057$). Фидаксомицин был более эффективен в предотвращении следующего эпизода КДИ в сравнении с метронидазолом (1/18, 5,6% против 3/5, 60,0%; ОШ 0,0, 95% ДИ 0,0–0,6; $p=0,0185$), ванкомицином (1/18, 5,6% против 11/17, 64,7%; ОШ 0,0, 95% ДИ 0,0–0,3; $p=0,0027$) и комбинацией метронидазола и ванкомицина (1/18, 5,6% против 6/12, 50,0%; ОШ 0,1, 95% ДИ 0,0–0,6; $p=0,0163$). В подгруппу с множественными рецидивами вошли 29 пациентов с двумя и более эпизодами КДИ; у восьми пациентов развился еще один эпизод КДИ (27,6%), двое пациентов умерли (6,9%). Ни один пациент не лечился метронидазолом в режиме монотерапии. При сравнении эффективности разных схем терапии не было обнаружено статистически значимой разницы между фидаксомицином, ванкомицином или комбинацией метронидазола и ванкомицина для обеих клинических конечных точек.

Противоречивость публикаций об эффективности фидаксомицина, ванкомицина и метронидазола сохраняется и после публикации обновленных рекомендаций по диагностике и лечению КДИ. В 2022 г. опубликованы результаты двух метаанализов эффективности фидаксомицина в сравнении с ванкомицином или метронидазолом для лечения пациентов с КДИ.

S. Tashiro и соавт. (2022) провели анализ РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность фидаксомицина и ванкомицина у пациентов с КДИ на основании публикаций в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, Web of Science и ClinicalTrials.gov, опубликованных до 15 октября 2021 г. [53]. Основной конечной точкой было полное излечение. Вторичными конечными точками были клиническое излечение, рецидив и нежелательные явления. Отношения рисков (ОР), различия рисков (РР) и 95% ДИ были рассчитаны с использованием модели случайных эффектов Мантеля – Хензеля. Риск систематической ошибки оценивался с использованием Кокрейновского справочника по систематическим обзорам вмешательств и критериям оценки. В метаанализ было включено всего 6 РКИ. По сравнению с ванкомицином фидаксомицин был связан со значительно более высокими глобальными показателями излечения (ОР=1,18, $p<0,00001$; РР=0,11, 95% ДИ=0,07–0,16). Кроме того, показатели клинического излечения были



сопоставимы между фидаксомицином и ванкомицином ($p=0,31$). Фидаксомицин был связан со значительно более низкой частотой рецидивов по сравнению с ванкомицином ($OR=0,59$, $p<0,0001$), а частота нежелательных явлений существенно не различалась между препаратами ($p=0,41$).

Второй метаанализ J. Dai и соавт. (2022) основан на систематическом и всестороннем поиске в базах Embase, Cochrane, MEDLINE, ScienceDirect и Google Scholar с 1954 по январь 2022 г. [54]. Для оценки риска предвзятости использовалась шкала Ньюкасла – Оттавы. Метаанализ был проведен с применением модели случайных эффектов, и были представлены объединенные коэффициенты шансов с 95% ДИ. Критериям включения соответствовали всего 10 исследований, большинство из них были низкого качества. Объединенное ОШ составило 0,40 (95% ДИ 0,09–1,68; $I^2=82,4\%$) для клинического излечения и 2,02 (95% ДИ 0,36–11,39; $I^2=88,4\%$) для длительного излечения. Объединенное ОШ составило 0,69 (95% ДИ 0,40–1,20; $I^2=65,7\%$) для частоты рецидивов, 2,81 (95% ДИ 1,08–7,29; $I^2=70,6\%$) для неудачи лечения и 0,73 (95% ДИ 0,50–1,07; $I^2=0\%$) для смертности от всех причин между пациентами, получавшими фидаксомицин и ванкомицин. Объединенное ОШ составило 0,71 (95% ДИ 0,05–9,47; $I^2=69,6\%$) в отношении частоты рецидивов у пациентов, получавших фидаксомицин и метронидазол. Авторы пришли к заключению, что режимы приема фидаксомицина и ванкомицина/метронидазола не имели существенных различий с точки зрения результатов лечения, таких как клиническое излечение, длительное излечение, рецидив и смертность от всех причин. Однако у пациентов с КДИ, принимавших фидаксомицин, был значительно более высокий риск неудачи лечения.

Трансплантация фекальной микробиоты при рецидивах *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

C.R. Kelly и соавт. (2021) рекомендуют пациентам, у которых развился второй или последующие рецидивы КДИ, проводить ТФМ для предотвращения дальнейших рецидивов (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). Варианты проведения процедуры ТФМ: колоноскопия (сильная рекомендация, среднее качество доказательств); капсулы per os (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств); клизмы, если другие методы недоступны (условная рекомендация, низкое качество доказательств). Повторная ТФМ для пациентов с рецидивом КДИ проводится через 8 недель после первоначальной (условная

рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Первое РКИ, в котором оценивалась эффективность ТФМ при рецидивирующей КДИ, было опубликовано в 2013 г. В этом исследовании ТФМ проводилась путем инфузии через назодуоденальный зонд после короткого курса ванкомицина и дала показатель излечения 81% при однократном введении (при стандартном лечении ванкомицином – 31%) [55]. Несмотря на то что именно в отношении терапии рецидивирующей КДИ накоплен наибольший объем исследований по эффективному применению ТФМ, данный метод лечения не получил всеобщего признания, не имеет стандартизированной процедуры и разрешен к применению только в рамках научных исследований, в том числе и в Российской Федерации.

Степ-терапия ванкомицином при рецидивах *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

При невозможности выполнения или наличии противопоказаний к ТФМ может быть проведена этапная терапия ванкомицином с постепенным снижением суточной дозы препарата: 125 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней, затем 2 раза в день в течение 7 дней, после этого 1 раз в день в течение 7 дней, и наконец каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель [26]. Для длительной профилактики авторы рекомендуют применять ванкомицин в дозе 125 мг 1 раз в сутки, при необходимости (например, в случае появления жидкого стула) на некоторое время увеличивая кратность приема до 2 или 3 раз в сутки.

Использование ванкомицина по такой схеме рассматривается как способ первичной и вторичной профилактики КДИ у лиц с иммунодефицитом (реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, после трансплантации почек) [56, 57].

Опубликованный метаанализ A.E. Maraolo и соавт. (2022) включил 929 пациентов, получавших системную антибиотикотерапию и имевших высокий риск КДИ, которым была назначена пероральная профилактика КДИ ванкомицином, и 2011 человек представляли группу сравнения (без активной профилактики) [58]. Анализ подтвердил сильный защитный эффект в отношении возникновения КДИ: ОШ 0,14, 95% ДИ 0,04–0,38. Наблюдалась умеренная неоднородность ($I^2=54\%$). Этот эффект был подтвержден в нескольких анализах подгрупп, включая профилактику первичной КДИ по сравнению с рецидивирующей КДИ.



Безлотоксумаб

Основными факторами патогенности Cd выступают токсины А и В, к которым вырабатываются антитела. К сожалению, первичный эпизод КДИ практически не индуцирует защитный антитоксический гуморальный ответ, и в эксперименте животные (мыши) продолжают выделять споры Cd [27]. Антитела против обоих токсинов Cd предотвращают рецидив КДИ в экспериментах на мышах. После однократной дозы лечения антителами у мышей не появлялось никаких признаков рецидива КДИ в течение нескольких месяцев до завершения эксперимента. При вскрытии этих мышей не было выявлено грубых признаков воспаления кишечника. Гистологическое исследование слепой кишки у мышей, получавших антитела, показало интактную слизистую оболочку, отсутствие воспаления или (иногда) небольшие изменения слизистой оболочки, но без отека.

При анализе содержания антител IgG против TcdA *C. difficile* в сыворотке крови у пациентов с рецидивирующей КДИ оказалось значительно ниже аналогичных уровней у лиц без рецидива [59]. В дальнейшем было установлено, что более высокие уровни антитоксиновых антител коррелируют с защитными эффектами против первичной и рецидивирующей КДИ [60–62].

Во время острой инфекции активированные В-клетки в лимфатических узлах пролиферируют и дифференцируются в антитела-секретирующие клетки (АСК), которые циркулируют в кровотоке до тех пор, пока продолжается инфекция. В случае КДИ большинство антитела-секретирующих клеток продуцируют Cd-специфические антитела до того, как они подвергнутся апоптозу. Их появление может на несколько дней предшествовать сероконверсии и обеспечивает более раннее выявление пациентов с низким риском рецидива [63]. Небольшая часть антитела-секретирующих клеток мигрирует во вторичные лимфоидные органы и костный мозг, чтобы стать долгоживущими плазматическими клетками [64]. Выполнение теста на наличие антител к Cd, специфичных к любому из трех антигенов токсина (TcdB-CROP, TcdBvir-CROP и/или CDTb), на 2-й и 12-й день от возникновения клинических проявлений позволяет при положительном результате исследования выделить группу пациентов с низкой вероятностью рецидивирующего течения КДИ [20].

Исходя из важности именно антительного ответа, были разработаны препараты, содержащие антитела против токсинов Cd. Одним из одобренных для клинического применения стал препарат безлотоксумаб – человеческое моноклональное

антитело, которое связывается с токсином В и препятствует его проникновению в эпителий ЖКТ, предотвращая повреждение клеток толстой кишки. После 9 клинических испытаний в 2016 г. безлотоксумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для профилактики рецидивов КДИ. Препарат вводят в виде однократной внутривенной инфузии в зависимости от массы тела (10 мг/кг) во время курса лечения КДИ, период полувыведения составляет 19 дней [26]. В США безлотоксумаб доступен по средней оптовой цене (англ. average wholesale price, AWP) 4560 долларов за флакон [65]. Безлотоксумаб зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Зинплава (рег. № ЛП-006872 от 25.03.2021).

Принимая во внимание высокую стоимость препарата и минимальную пользу по сравнению с плацебо у пациентов с низким риском рецидивирующей КДИ, М.Н. Wilcox и соавт. (2017) рекомендуют рассматривать этот препарат для пациентов, у которых наблюдаемая польза в клинических испытаниях была максимальной, – в возрасте 65 лет и старше в сочетании по крайней мере с одним из следующих дополнительных факторов риска: второй эпизод КДИ за последние 6 месяцев, иммунодефицит или тяжелая КДИ [61]. Модифицированный анализ объединенных данных 2655 взрослых пациентов, включенных в два многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследования фазы 3 (MODIFY I и MODIFY II), в которых оценивалась безопасность и эффективность безлотоксумаба у взрослых пациентов, получающих стандартные антибиотики при первичной или рецидивирующей КДИ, показал, что устойчивое излечение от рецидива КДИ через 12 недель было значительно выше в группе безлотоксумаба (496/781; 63,5%) по сравнению с группой плацебо (415/773; 53,7%). Скорректированная разница между безлотоксумабом и группой плацебо составила 9,7% (95% ДИ 4,8–14,5; $p < 0,0001$), что дает число, необходимое для предотвращения 1 эпизода рецидивирующей КДИ (достаточное число для лечения – 10).

Абсолютных противопоказаний к применению безлотоксумаба нет, но рекомендуется с осторожностью назначать его пациентам с застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, учитывая более высокую частоту сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой (2 против 1%), наблюдаемую в клинические испытания фазы 3 [66]. Пациенты с застойной сердечной недостаточностью в группе



безлтоксумаба чаще сообщали о развитии нежелательных явлений, возникающих при лечении (83,9 против 70,2%), серьезных нежелательных явлениях (53,4 против 48%), чаще регистрировались летальные исходы (19,5 против 12,5%) по сравнению с плацебо [67]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также была выше у пациентов, получавших безлтоксумаб (8 (14,3%) против 4 (6,8%)). Механизмы этих эффектов не ясны. Основываясь на указанных данных, рекомендуется не использовать безлтоксумаб у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе и с осторожностью применять его у пациентов с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 2021 г. M.L. Hute и соавт. провели поиск в MEDLINE/PubMed по запросу “bezlotoxumab”, в результате чего было найдено 152 статьи. В этот обзор включены 17 исследований (за исключением статей не на английском языке) испытаний фаз I и II и обзорных статей. Исследования, опубликованные после целенаправленного обновления 2021 г., подтверждают эти рекомендации. Кроме того, исследования в реальной практике показали результаты, аналогичные более крупным клиническим испытаниям. Пациенты с большим количеством факторов риска рецидивирующей КДИ, по-видимому, получают наибольшую пользу от безлтоксумаба. Авторы считают, что в настоящее время нет данных в поддержку использования безлтоксумаба за пределами текущих рекомендаций по лечению КДИ [68].

В 2022 г. опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования сравнения безлтоксумаба с историческим стандартом лечения (англ. standard of care, SoC) – терапией ванкомицином или фидаксомицином – за период с 2015 по 2019 г. [69]. Первичной конечной точкой была частота 90-дневной рецидивирующей КДИ, вторичными исходами – частота повторных госпитализаций по всем причинам и смертность от всех причин через 90 дней, а также инфузионные реакции и частота обострений сердечной недостаточности. Всего было включено 107 участников (54 в группе безлтоксумаба и 53 в группе SoC). Среднее количество эпизодов КДИ в анамнезе было 2, среднее количество факторов риска рКДИ – 4, а у 28% участников наблюдалась

тяжелая КДИ. Частота 90-дневной рКДИ составила 11% в группе безлтоксумаба по сравнению с 43% в группе SoC ($p < 0,001$), а 90-дневная повторная госпитализация по всем причинам – 40% в группе безлтоксумаба и 64% в группе SoC ($p = 0,011$). В анализе с поправкой на IPTW (inverse probability of treatment weighting – взвешивание обратной вероятности лечения) безлтоксумаб был связан со значительным снижением шансов рКДИ (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,05–0,41) и повторной госпитализацией по всем причинам (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,16–0,81). Авторы считают, что безлтоксумаб эффективен для профилактики рКДИ и снижения частоты повторных госпитализаций по любой причине у пациентов с высоким риском рецидива, что соответствует текущим рекомендациям.

Контроль выздоровления

Рутинное тестирование на излечение у бессимптомных пациентов после лечения КДИ не рекомендуется [26]. Сохранение выделения или колонизации *C. difficile* может представлять трудности при оценке этих пациентов. В случаях диагностической неопределенности клинически полезной может быть расширенная диагностика причин диареи, включая биопсию толстой кишки для оценки альтернативных причин кишечной дисфункции (микроскопический колит, болезнь Крона, язвенный колит). При нормальной эндоскопической и гистологической картине толстой кишки вероятность продолжающейся КДИ будет минимальна.

Заключение

Проблема КДИ в настоящее время сохраняет свою актуальность по ряду причин: активизация пищевого пути распространения возбудителя, рост заболеваемости, увеличение числа рецидивов, в том числе множественных, отсутствие систематической регистрации всех случаев заболевания, отсутствие единого стандарта диагностики, нерешенные проблемы терапии. В Российской Федерации доступны все широко применяемые методы диагностики и, за исключением фидаксомицина, все рекомендуемые антимикробные препараты, а также безлтоксумаб и трансплантация фекальной микробиоты. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



Литература / References

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet. 1978;1(8073):1063–1066. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90912-1.
- George WL, Sutter VL, Goldstein EJ, Ludwig SL, Finegold SM. Aetiology of antimicrobial-agent-associated colitis. Lancet. 1978;1(8068):802–803. doi: 10.1016/s0140-6736(78)93001-5.
- George RH, Symonds JM, Dimock F, Brown JD, Arabi Y, Shinagawa N, Keighley MR, Alexander-Williams J, Burdon DW. Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis. Br Med J. 1978;1(6114):695. doi: 10.1136/bmj.1.6114.695.
- Centers for Disease Control and Prevention. C. diff (Clostridioides difficile). Life After C. diff [Internet]. 2021 Jul 12. Available from: <https://www.cdc.gov/cdiff/after.html>.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, Kuijper EJ, Wilcox MH. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):529–549. doi: 10.1128/CMR.00082-09.
- Хасанова ГР, Якупова ГР, Кондратьева КА, Локоткова АИ, Булычева ИА, Шайхразиева НД. Оценка уровня осведомленности врачей многопрофильных стационаров об особенностях эпидемиологии и диагностики внутрибольничной инфекции, вызванной Clostridium difficile. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(4):167–173. doi: 10.17816/EID52696. [Khasanova GR, Yakupova GR, Kondratieva KA, Lokotkova AI, Bulycheva IA, Shaikhrazieva ND. [Physicians' awareness level assessment of the epidemiology and diagnosis features of nosocomial infection caused by Clostridium difficile in a multidisciplinary hospitals]. Epidemiology and Infectious Diseases. 2020;25(4):167–173. Russian. doi: 10.17816/EID52696.]
- Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe. 2016;40:95–99. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.
- The Lancet Infectious Diseases. C difficile – a rose by any other name... Lancet Infect Dis. 2019;19(5):449. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30177-X.
- McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis. 1990;162(3):678–684. doi: 10.1093/infdis/162.3.678.
- Moono P, Putsathit P, Knight DR, Squire MM, Hampson DJ, Foster NF, Riley TV. Persistence of Clostridium difficile RT 237 infection in a Western Australian piggery. Anaerobe. 2016;37:62–66. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.11.012.
- Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by Clostridium difficile. Gastroenterology. 2014;146(6):1547–1553. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.059.
- Rivera EV, Woods S. Prevalence of asymptomatic Clostridium difficile colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. J Gen Specif Med. 2003;6(2):27–30.
- Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51(1):2–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767.
- Berkell M, Mysara M, Xavier BB, van Werkhoven CH, Monsieus P, Lammens C, Ducher A, Vehreschild MJGT, Goossens H, de Gunzburg J, Bonten MJM, Malhotra-Kumar S; ANTICIPATE study group. Microbiota-based markers predictive of development of Clostridioides difficile infection. Nat Commun. 2021;12(1):2241. doi: 10.1038/s41467-021-22302-0.
- Knetsch CW, Connor TR, Mutreja A, van Dorp SM, Sanders IM, Browne HP, Harris D, Lipman L, Keessen EC, Corver J, Kuijper EJ, Lawley TD. 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 DR, Squire MM, Collins DA, Riley TV. 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.
- Janezic S, Mlakar S, Rupnik M. Dissemination of Clostridium difficile spores between environment and households: Dog paws and shoes. Zoonoses Public Health. 2018;65(6):669–674. doi: 10.1111/zph.12475.
- Rodríguez C, Taminiau B, Avesani V, Van Broeck J, Delmée M, Daube G. Multilocus sequence typing analysis and antibiotic resistance of Clostridium difficile strains isolated from retail meat and humans in Belgium. Food Microbiol. 2014;42:166–171. doi: 10.1016/j.fm.2014.03.021.
- Lim SC, Knight DR, Riley TV. Clostridium difficile and One Health. Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):857–863. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.023.
- Haddad NS, Nozick S, Kim G, Ohanian S, Kraft CS, Rebolledo PA, Wang Y, Wu H, Bressler A, Le SNT, Kuruvilla M, Runnstrom MC, Ramonell RP, Cannon LE, Lee FE, Daiss JL. Detection of Newly Secreted Antibodies Predicts Nonrecurrence in Primary Clostridioides difficile Infection. J Clin Microbiol. 2022;60(3):e0220121. doi: 10.1128/jcm.02201-21.
- Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing Incidence of Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection in the United States: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2017;167(3):152–158. doi: 10.7326/M16-2733.
- Dawwas GK, Brensinger CM, Vajravelu RK, Wu Q, Kelly CR, Laine L, Wu GD, Lewis JD. Long-term Outcomes Following Multiply Recurrent Clostridioides difficile Infection and Fecal Microbiota Transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(4):806–816.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.004.
- Шельгин ЮА, Алешкин ВА, Сухина МА, Миронов АЮ, Брико НИ, Козлов РС, Зверев ВВ, Ачкасов СИ, Ковалишина ОВ, Селькова ЕП, Сафин АЛ, Гренкова ТА, Халиф ИЛ, Фролов СА, Кашников ВН, Сушков ОИ. 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. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23. [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, Mironov AYU, Briko NI, Kozlov RS, Zverev VV, Achkasov SI, Kovalishina OV, Selkova EP, Safin AL, Grenkova TA, Khalif IL, Frolov SA, Kashnikov VN, Sushkov OI. [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 = Coloproctology. 2018;(3):7–23. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.]
- Lawry BM, Johnson CL, Flanagan K, Spoor JA, McNeil CJ, Wipat A, Keegan N. Species-Specific Detection of C. difficile Using Targeted Antibody Design. Anal Chem. 2018;90(22):13475–13482. doi: 10.1021/acs.analchem.8b03349.
- Hassanain WA, Spoor J, Johnson CL, Faulds K, Keegan N, Graham D. Rapid ultra-sensitive diagnosis of clostridium difficile infection using a SERS-based lateral flow assay. Analyst. 2021;146(14):4495–4505. doi: 10.1039/d1an00726b.
- Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1124–1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278.
- Sun X, Wang H, Zhang Y, Chen K, Davis B, Feng H. Mouse relapse model of Clostridium difficile infection. Infect Immun. 2011;79(7):2856–2864. doi: 10.1128/IAI.01336-10.
- Darkoh C, DuPont HL, Norris SJ, Kaplan HB. Toxin synthesis by Clostridium difficile is



- regulated through quorum signaling. *mBio*. 2015;6(2):e02569. doi: 10.1128/mBio.02569-14.
29. Martin-Verstraete I, Peltier J, Dupuy B. The Regulatory Networks That Control *Clostridium difficile* Toxin Synthesis. *Toxins (Basel)*. 2016;8(5):153. doi: 10.3390/toxins8050153.
30. Cowardin CA, Kuehne SA, Buonomo EL, Marie CS, Minton NP, Petri WA Jr. Inflammasome activation contributes to interleukin-23 production in response to *Clostridium difficile*. *mBio*. 2015;6(1):e02386-14. doi: 10.1128/mBio.02386-14.
31. Sun X, Hirota SA. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol Immunol*. 2015;63(2):193–202. doi: 10.1016/j.molimm.2014.09.005.
32. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzalez-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. 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–e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549.
33. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossum TM, Ooijselaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehrshild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1–S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
34. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5.
35. 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;18(9):1035–1044. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30285-8.
36. Rajasingham R, Enns EA, Khoruts A, Vaughn BP. Cost-effectiveness of Treatment Regimens for *Clostridioides difficile* Infection: An Evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):754–762. doi: 10.1093/cid/ciz318.
37. Gonzales M, Pepin J, Frost EH, Carrier JC, Sillard S, Fortier LC, Valiquette L. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis*. 2010;10:363. doi: 10.1186/1471-2334-10-363.
38. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med*. 1989;86(1):15–19. doi: 10.1016/0002-9343(89)90223-4.
39. Lam SW, Bass SN, Neuner EA, Bauer SR. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):553–558. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.013.
40. 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;45(3):302–307. doi: 10.1086/519265.
41. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, Gelone SP, Broom C, Davidson DM; 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;59(3):345–354. doi: 10.1093/cid/ciu313.
42. Malamood M, Nellis E, Ehrlich AC, Friedenberg FK. Vancomycin Enemas as Adjunctive Therapy for *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res*. 2015;7(6):422–427. doi: 10.14740/jocmr2117w.
43. Wang Y, Schluger A, Li J, Gomez-Simmonds A, Salmasian H, Freedberg DE. Does Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in *Clostridioides difficile* Infection? *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2414–2420. doi: 10.1093/cid/ciz1115.
44. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):882–884. doi: 10.1093/jac/dkh176.
45. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(5):640–645. doi: 10.1007/s10350-006-0511-8.
46. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, Pateron DL, Vergis EN, Shannon WD, Ansani NT, Branch RA. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control*. 2007;35(2):131–137. doi: 10.1016/j.ajic.2006.06.007.
47. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalachari R, Rex DK. 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;42(4):470–476. doi: 10.1111/apt.13290.
48. Fischer M, Sipe B, Cheng YW, Phelps E, Rogers N, Sagi S, Bohm M, Xu H, Kassam Z. Faecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017;8(3):289–302. doi: 10.1080/19490976.2016.1273998.
49. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli C, Lopetuso LR, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Cammarota G. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection—single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(2):152–159. doi: 10.1111/apt.14816.
50. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tumala S, Dreisbach V, Xu H, Leffler DA, Kelly CP. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1206–1214. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.038.
51. AlDhaleei W, AlMarzooqi A, Gaber N. Reversible metronidazole-induced neurotoxicity after 10 weeks of therapy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223463. doi: 10.1136/bcr-2017-223463.
52. Polivkova S, Krutova M, Capek V, Sykorova B, Benes J. Fidaxomicin versus metronidazole, vancomycin and their combination for initial episode, first recurrence and severe *Clostridioides difficile* infection – An observational cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021;103:226–233. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.004.
53. Tashiro S, Mihara T, Sasaki M, Shimamura C, Shimamura R, Suzuki S, Yoshikawa M, Hasegawa T, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K, Ohge H, Suzuki H, Nakamura A, Mori N, Morinaga Y, Yamagishi Y, Yoshizawa S, Yanagihara K, Mikamo H, Kunishima H. Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother*. 2022;28(11):1536–1545. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.008.
54. Dai J, Gong J, Guo R. Real-world comparison of fidaxomicin versus vancomycin or metronidazole in the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(11):1727–1737. doi: 10.1007/s00228-022-03376-1.
55. van Nood E, Vriee A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407–415. doi: 10.1056/NEJMoa1205037.
56. Splinter LE, Kerstenetzky L, Jorgenson MR, Descourouez JL, Levenson GE, Saddler CM, Smith JA, Safdar N, Redfield RR. Vancomycin Prophylaxis for Prevention of *Clostridium difficile* Infection Recurrence in Renal Transplant



- Patients. *Ann Pharmacother.* 2018;52(2):113–119. doi: 10.1177/1060028017727756.
57. Morrisette T, Van Matre AG, Miller MA, Mueller SW, Bajrovic V, Abidi MZ, Benamu E, Kaiser JN, Barber GR, Chase S, Tobin J, Fish DN, Gutman JA. Oral Vancomycin Prophylaxis as Secondary Prevention Against Clostridioides difficile Infection in the Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Hematologic Malignancy Population. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(10):2091–2097. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.021.
58. Maraolo AE, Mazzitelli M, Zappulo E, Scoto R, Granata G, Andini R, Durante-Mangoni E, Petrosillo N, Gentile I. Oral Vancomycin Prophylaxis for Primary and Secondary Prevention of Clostridioides difficile Infection in Patients Treated with Systemic Antibiotic Therapy: A Systematic Review, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2):183. doi: 10.3390/antibiotics11020183.
59. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *Lancet.* 2001;357(9251):189–193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3.
60. Leav BA, Blair B, Leney M, Knauber M, Reilly C, Lowy I, Gerding DN, Kelly CP, Katchar K, Baxter R, Ambrosino D, Molrine D. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent Clostridium difficile infection (CDI). *Vaccine.* 2010;28(4):965–969. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.144.
61. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, Cornely OA, Rahav G, Bouza E, Lee C, Jenkin G, Jensen W, Kim YS, Yoshida J, Gabryelski L, Pedley A, Eves K, Tipping R, Guris D, Kartsonis N, Dorr MB; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(4):305–317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.
62. Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D, Molrine D, Leney M, Miller M, Dupin M, Mast TC. Antibodies to Toxin B Are Protective Against Clostridium difficile Infection Recurrence. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):730–734. doi: 10.1093/cid/ciw364.
63. Carter MJ, Mitchell RM, Meyer Sauter PM, Kelly DF, Trück J. The Antibody-Secreting Cell Response to Infection: Kinetics and Clinical Applications. *Front Immunol.* 2017;8:630. doi: 10.3389/fimmu.2017.00630.
64. Halliley JL, Tipton CM, Liesveld J, Rosenberg AF, Darce J, Gregoretti IV, Popova L, Kaminiski D, Fucile CF, Albizua I, Kyu S, Chiang KY, Bradley KT, Burack R, Slifka M, Hammarlund E, Wu H, Zhao L, Walsh EE, Falsey AR, Randall TD, Cheung WC, Sanz I, Lee FE. Long-Lived Plasma Cells Are Contained within the CD19(-)CD38(hi)CD138(+) Subset in Human Bone Marrow. *Immunity.* 2015;43(1):132–145. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.016.
65. ZINPLAVA™ (bezlotoxumab) injection, for intravenous use [Internet]. Initial U.S. Approval: 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761046s000lbl.pdf.
66. Johnson S, Gerding DN. Bezlotoxumab. *Clin Infect Dis.* 2019;68(4):699–704. doi: 10.1093/cid/ciy577.
67. FDA briefing document: Bezlotoxumab injection. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC) [Internet]. 2016. Available from: <https://www.fda.gov/media/98708/download>.
68. 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;11(9):1211. doi: 10.3390/antibiotics11091211.
69. Johnson TM, Molina KC, Howard AH, Schwarz K, Allen L, Huang M, Bajrovic V, Miller MA. 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;74(9):1572–1578. doi: 10.1093/cid/ciab674.

Clostridioides difficile – a new name, the old problems with diagnosis and treatment

S.M. Zakharenko¹

Clostridium difficile was reclassified in 2016 under a new name of *Clostridioides difficile*. In 2021 to 2022, some changes were implemented into the main clinical guidelines on the diagnosis and treatment of infections caused by this pathogen. A two-step algorithm based on identification of *C. difficile* and then its toxins is still recommended for the diagnosis. The treatment regimens for the first episode and relapses of *C. difficile*-associated infection are based on metronidazole, vancomycin and fidaxomicin. Additional effectiveness of therapy has been associated with the use of microbiocenosis-oriented technologies aimed at restoration of the colon microbiota. In the Russian Federation, all widely applied diagnostic methods

are available and all recommended antimicrobials, except fidaxomicin, as well as bezlotoxumab and fecal microbiota transplantation.

Key words: *Clostridium difficile*, *Clostridioides difficile*, bezlotoxumab, vancomycin, fidaxomicin, fecal microbiota transplantation

For citation: Zakharenko SM. Clostridioides difficile – a new name, the old problems with diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-048.

Received 22 November 2022; revised 8 December 2022; accepted 12 December 2022; published online 16 December 2022

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

Sergey M. Zakharenko – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-6118>
✉ Ul. Professora Popova 9, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 225 77 34. E-mail: zsm1@mail.ru

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; ul. Professora Popova 9, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation