

## Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным *Clostridium difficile*, у детей и взрослых

Козлов Р.С.<sup>1</sup>, Шельгин Ю.А.<sup>2</sup>, Веселов А.В.<sup>1</sup>, Дехнич А.В.<sup>1</sup>, Зубарева Н.А.<sup>3</sup>, Ершова О.Н.<sup>4</sup>, Кулабухов В.В.<sup>5</sup>, Попов Д.А.<sup>6</sup>, Решедько Г.К.<sup>1</sup>, Якушин С.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>4</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Роман Сергеевич Козлов

Эл. почта: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, диарея, рекомендации.

В марте 2018 г. были опубликованы совместные рекомендации Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA) по ведению пациентов различных возрастных групп с инфекцией, вызванной *Clostridium difficile* (ИКД). Данный документ в настоящий момент является самым объемным и современным источником информации по данной тематике. В представленном обзоре изложены основные положения вышеуказанных рекомендаций, а также их сравнение с текущими версиями рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) и с опубликованными в 2015 г. рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни.

## Review of updated clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) for *Clostridium difficile* infection in adults and children (2017)

Kozlov R.S.<sup>1</sup>, Shelygin Yu.A.<sup>2</sup>, Veselov A.V.<sup>1</sup>, Dekhnich A.V.<sup>1</sup>, Zubareva N.A.<sup>3</sup>, Ershova O.N.<sup>4</sup>, Kulabukhov V.V.<sup>5</sup>, Popov D.A.<sup>6</sup>, Reshedko G.K.<sup>1</sup>, Yakushin S.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

<sup>5</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

<sup>6</sup> A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Contacts:

Roman S. Kozlov

E-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Key words: *Clostridium difficile*, diarrhea, guidelines.

An update on 2010 clinical practice guideline on *Clostridium difficile* infection (CDI) by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) was published in March 2018. This new version of guideline not only includes significant changes in the management of this infection and reflects the evolving controversy over best methods for diagnosis and treatment of CDI but has also incorporated recommendations for children. This document currently is the most complete and up to date source of information on CDI. In the present article we reviewed this new IDSA/SHEA guideline and compared it with existing European and Russian guidelines.

### Введение

В 2018 г. в журнале *Clinical Infectious Diseases* [1] были опубликованы совместные рекомендации (далее «документ») Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (Society for Healthcare Epidemiology of America,

SHEA) по ведению пациентов различных возрастных групп с инфекцией, вызванной *Clostridium difficile* (ИКД). Документ является вторым по счету применительно к означенной нозологии, представляя собой обновленный вариант первой версии рекомендаций, вышедших в свет в 2010 г. [2] и включает в себя описание эпи-

демиологических данных, диагностических подходов, мер профилактики, а также выбор стратегий терапии и конкретных препаратов в той или иной клинической ситуации у пациентов различных возрастных групп. При подготовке документа был предпринят систематизированный подход оценки имеющихся на тот момент доказательных данных, включая результаты клинических исследований разного формата, анализ важных для пациента исходов, экспертные оценки с последующими обсуждениями для принятия консенсусных решений по формулировкам конкретных рекомендаций. Так как предыдущие рекомендации 2010 г. не включали раздел в отношении педиатрической популяции пациентов, анализ научных данных применительно для этой популяции был проведен для периода с 1977 по 2016 гг. Оценка уровня доказательности и силы рекомендаций основывалась на методологии GRADE [3, 4].

Данный обзор также включает в себя сравнения с текущими версиями рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), имеющего отдельно изданные рекомендации по терапии [5] и диагностике [6] инфекций, вызванных *S. difficile* и сравнение с опубликованными в 2015 г. рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни [7].

## РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

#### I. Каковы наиболее правильные определения случаев ИКД?

##### Рекомендации

1. С целью повышения согласованности между различными медицинскими учреждениями, используйте доступные стандартизированные определения случаев для отслеживания (а) эпизодов ИКД, возникших в стационаре (нозокомиальный эпизод, НЭ); (б) эпизодов ИКД, возникших во внебольничных условиях, но связанных с пребыванием в стационаре (оказанием медицинской помощи) (внебольничный эпизод, связанный с пребыванием в стационаре – ВЭ-СПС); и (в) эпизодов ИКД, возникших во внебольничных условиях (внебольничный эпизод, ВЭ) (рекомендация по надлежащей практике).

#### II. Каковы минимальные рекомендации по отслеживанию случаев ИКД для учреждений с ограниченными ресурсами?

##### Рекомендации

1. Как минимум, осуществляйте отслеживание нозокомиальных эпизодов ИКД во всех отделениях стационара с целью определения увеличения частоты или вспышек ИКД в учреждении (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### III. Как лучше представлять частоту возникновения и распространенность ИКД?

##### Рекомендации

1. Указывайте частоту возникновения НЭ-ИКД в виде

числа случаев на 10000 пациенто-дней. Указывайте распространенность ВЭ-СПС в виде числа случаев на 1000 госпитализаций (рекомендация по надлежащей практике).

#### IV. Как следует подходить к отслеживанию ИКД в высокоэндемичных стационарах или в случае вспышки?

##### Рекомендации

1. Стратифицируйте данные по локализации пациентов с целью обеспечения мер контроля в случае, когда частота ИКД превышает предустановленный целевой порог снижения для стационара или страны в целом, или в случае возникновения вспышки (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПОПУЛЯЦИЯ)

#### V. Какова рекомендуемая стратегия отслеживания случаев ИКД в детских больницах?

##### Рекомендации

1. Используйте те же стандартизированные определения случаев (НЭ, ВЭ-СПС, ВЭ) и показатели распространенности (число случаев на 10000 пациенто-дней для НЭ, число случаев на 1000 госпитализаций для ВЭ-СПС).

2. Проводите отслеживание нозокомиальных случаев ИКД для детских больниц, но не включайте эпизоды у детей в возрасте <2 лет (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

3. Рассмотрите необходимость отслеживания внебольничных случаев ИКД для выявления тенденций в обществе (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### ДИАГНОСТИКА

#### VI. Какова предпочтительная популяция для исследования на *S. difficile*?

##### Рекомендации

1. Пациенты с необъяснимыми вновь возникшими эпизодами неоформленного стула  $\geq 3$  раз в течение 24 часов являются целевой популяцией для исследования на ИКД (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

#### VII. Каков наилучший метод (т.е. использование положительного и отрицательного прогностического значений) для выявления пациентов с повышенным риском клинически значимой инфекции *S. difficile* в обычно предоставляемых образцах стула?

##### Рекомендации

1. Используйте тест по определению токсина в стуле как часть многоэтапного алгоритма (т.е. глутаматдегидрогеназа [ГДГ] плюс токсин; ГДГ плюс токсин, подтвержденный методом амплификации нуклеиновых кислот [МАНК]; или МАНК плюс токсин), а не только МАНК, для всех образцов, доставленных в клиническую лабораторию, если нет предварительно согласованных локальных критериев для отправки в лабораторию образцов стула пациентов (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### VIII. Какой из методов наиболее чувствителен для диагностики ИКД в образцах стула пациентов с клиническим подозрением на ИКД?

#### Рекомендации

1. Используйте только МАНК или многоступенчатый алгоритм для тестирования (например, ГДГ плюс токсин, ГДГ плюс токсин, подтвержденный МАНК или МАНК плюс токсин), но не только тест для определения токсина (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### IX. Какова роль повторного тестирования? Существуют ли бессимптомные пациенты, у которых необходимо провести повторное тестирование, включая тест на излечение?

#### Рекомендации

1. Не проводите повторное тестирование (в пределах 7 дней) во время одного и того же эпизода диареи и не исследуйте образцы стула от бессимптомных пациентов, за исключением эпидемиологических исследований (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### X. Улучшает ли диагностику ИКД определение фекального лактоферрина или другого биологического маркера помимо обнаружения токсигенного *C. difficile*? Может ли это указать на когорту пациентов с более тяжелым течением заболеванием?

#### Рекомендации

1. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование биологических маркеров в качестве дополнения к диагностическим мероприятиям (без рекомендации).

## ДИАГНОСТИКА (ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПОПУЛЯЦИЯ)

### XI. Когда новорожденному или ребенку младшего возраста следует провести диагностический тест на *C. difficile*?

#### Рекомендации

1. Из-за высокой распространенности бессимптомного носительства токсигенных *C. difficile* у детей младшего возраста, не рекомендуется рутинное тестирование на ИКД у новорожденных или детей в возрасте до 1 года с диареей (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### XII. Когда детям в возрасте 1-2 лет и старше 2 лет следует провести диагностический тест для обнаружения *C. difficile*?

#### Рекомендации

1. Диагностические тесты для обнаружения *C. difficile* не должны рутинно выполняться у детей в возрасте 1-2 лет с диареей, за исключением ситуаций, когда были исключены другие инфекционные и неинфекционные причины (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

2. У детей в возрасте  $\geq 2$  лет диагностические тесты для обнаружения *C. difficile* рекомендованы у пациентов с продолжительной или прогрессирующей диареей

и наличием факторов риска (например, фоновое воспалительное заболевание кишечника или иммуносупрессия), или в случае пребывания в медицинском учреждении, а также при недавнем применении антибиотиков (слабая рекомендация, умеренный уровень доказательности).

## ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ

### Мероприятия по изоляции пациентов с ИКД

### XIII. Должны ли использоваться индивидуальные палаты и/или специально выделенные туалетные комнаты для изолированных пациентов с ИКД?

#### Рекомендации

1. Размещайте пациентов с ИКД в отдельной палате с выделенным туалетом для снижения риска передачи возбудителя другим пациентам. Если существует ограниченное количество изолированных отдельных палат, отдайте приоритет пациентам с недержанием стула для размещения в них (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. Если проводится групповая изоляция пациентов, то рекомендуется формировать группы, пациенты в которых инфицированы или колонизированы одним и тем же микроорганизмом(ами); т.е. не следует объединять пациентов с ИКД и пациентов с инфекциями, вызванными другими микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### XIV. Должны ли использоваться перчатки и халаты при уходе за изолированными пациентами с ИКД?

#### Рекомендации

1. Медицинский персонал должен использовать перчатки (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) и халаты (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности) при нахождении в палате пациента с ИКД и при уходе за ним.

### XV. Когда следует применить изоляцию пациента?

#### Рекомендации

1. У пациентов с подозрением на ИКД должны быть предприняты превентивные контактные меры предосторожности в ожидании результатов теста на *C. difficile*, если результаты исследования не могут быть получены в тот же день (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### XVI. Как долго должна продолжаться изоляция?

#### Рекомендации

1. Продолжайте соблюдать контактные меры предосторожности в течение как минимум 48 часов после разрешения диареи (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

2. Продлите соблюдение контактных мер предосторожности до момента выписки, если частота ИКД остается высокой, несмотря на проведение стандартных мероприятий инфекционного контроля в отношении ИКД (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### **XVII. Каков рекомендуемый метод гигиены рук (при использовании перчаток) при уходе за изолированными пациентами с ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. В рутинных или эндемичных условиях проводите гигиену рук до и после контакта пациента с ИКД и после снятия перчаток с помощью мыла и воды, или с помощью гигиенического средства для рук на основе спирта (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. В случае вспышки ИКД или в гиперэндемичных (устойчиво высокая частота) условиях рекомендуется проводить гигиену рук с мылом и водой вместо применения гигиенических средств на основе спирта до и после ухода за пациентом с ИКД, учитывая более высокую эффективность удаления спор с помощью мыла и воды (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

3. Мытье рук с мылом и водой предпочтительнее, если есть прямой контакт с фекалиями или областью, где вероятно загрязнение фекалиями (например, область промежности) (рекомендация по надлежащей практике).

### **XVIII. Следует ли использовать водные процедуры у пациентов для предупреждения ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Объясните пациентам необходимость мыть руки и принимать душ, чтобы уменьшить содержание спор на коже (рекомендация по надлежащей практике).

### **XIX. Должны ли пациенту быть выделены медицинские устройства для обычного применения и должны ли они специально обрабатываться после использования у изолированного пациента с ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. По возможности используйте одноразовое оборудование для пациентов и убедитесь, что многоразовое оборудование тщательно очищено и продезинфицировано, предпочтительно с помощью спороцидного дезинфицирующего средства, которое совместимо с данным оборудованием (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### **XX. Какова роль ручной заключительной дезинфекции с использованием спороцидных в отношении *C. difficile* средств у пациентов, находящихся в изоляции в связи с ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. После выписки пациента или перевода из палаты заключительную дезинфекцию помещения со спороцидным средством следует рассматривать в сочетании с другими мерами по предотвращению ИКД в период высоких эндемичных показателей или вспышек, или если имеются свидетельства повторных случаев ИКД в одной палате (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### **XXI. Следует ли оценивать эффективность уборки/дезинфекции?**

#### *Рекомендации*

1. Необходимо внедрить использование показателей эффективности уборки для обеспечения качества уборки окружающей среды (рекомендация по надлежащей практике).

### **XXII. Какова роль автоматизированной заключительной дезинфекции с использованием спороцидного метода в отношении *C. difficile*?**

#### *Рекомендации*

1. В настоящее время имеются ограниченные данные для рекомендации по применению автоматизированной заключительной дезинфекции после выписки пациента или перевода из палаты с использованием спороцидного метода для профилактики ИКД (без рекомендации).

### **XXIII. Какова роль ежедневной спороцидной дезинфекции?**

#### *Рекомендации*

1. Ежедневную уборку с применением спороцидного средства следует рассматривать в сочетании с другими мерами по предупреждению ИКД во время вспышек или в гиперэндемичных (устойчиво высокая частота) условиях или если имеются свидетельства повторных случаев ИКД в одной палате (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### **XXIV. Следует ли идентифицировать и изолировать бессимптомных носителей *C. difficile*?**

#### *Рекомендации*

1. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать проведение скрининга у бессимптомных носителей и применять контактные меры предосторожности у бессимптомных носителей (нет рекомендации).

### **XXV. Какова роль политики применения антибиотиков в контроле над частотой ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Минимизируйте частоту и длительность антибиотикотерапии высокого риска, а также число назначаемых антибиотиков, чтобы снизить риск ИКД (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. Внедрите программу контроля антимикробной терапии (рекомендация по надлежащей практике).

3. Антибиотики, использование которых подлежит мониторингу, должны отбираться на основе локальной эпидемиологии и выделенных штаммов *C. difficile*. Следует учитывать необходимость ограничения применения фторхинолонов, клиндамицина и цефалоспоринов (за исключением антибиотикопрофилактики в хирургии) (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### **XXVI. Какова роль ограничения применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) для контроля частоты ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Несмотря на наличие эпидемиологической связи между применением ИПП и ИКД, и на необходимость отмены ненужной терапии ИПП, недостаточно доказательств для прекращения применения ИПП в качестве меры по предупреждению ИКД (нет рекомендаций).

### **XXVII. Какова роль пробиотиков в первичной профилактике ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. В настоящее время недостаточно данных, чтобы

рекомендовать применение пробиотиков для первичной профилактики ИКД вне рамок клинических исследований (без рекомендации).

## ТЕРАПИЯ (ВЗРОСЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ)

### XXVIII. Каковы важные стратегии вспомогательной терапии при ИКД?

#### Рекомендации

1. Прекратите терапию причинным антибиотиком (антибиотиками) как можно скорее, так как это может повлиять на риск рецидива ИКД (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. Антибиотикотерапия ИКД должна быть начата эмпирически в ситуациях, когда ожидается длительная задержка в получении лабораторного подтверждения, или в случае фульминантного течения ИКД (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### XXIX. Какова наиболее эффективная терапия начального эпизода ИКД с целью ликвидации симптомов и достижения устойчивой ремиссии через 1 месяц после лечения?

#### Рекомендации

1. Ванкомицину или фидаксомицину следует отдать предпочтение перед метронидазолом для терапии начального эпизода ИКД. Дозировка: ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в сутки или фидаксомицин 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) (Таблица 1).

2. В условиях ограниченной доступности ванкомицина и фидаксомицина, мы предлагаем применять метронидазол для терапии начального эпизода нетяжелой ИКД (слабая рекомендация, высокий уровень доказательности). Предлагаемая дозировка: метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней. Избегайте повторных или длительных курсов из-за риска кумулятивной и потенци-

Таблица 1. Рекомендации по терапии инфекции *Clostridium difficile* у взрослых

Клиническая ситуация	Вспомогательные клинические данные	Рекомендуемая терапия <sup>1</sup>	Сила рекомендации / Уровень доказательности
Начальный эпизод, нетяжелое течение	Лейкоцитоз $\leq 15000$ клеток/мкл и креатинин сыворотки $< 1,5$ мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ванкомицин 125 мг 4 р/сут 10 дней, или</li> <li>Фидаксомицин* 200 мг 2 р/сут 10 дней</li> <li>При недоступности первых двух: метронидазол 500 мг 3 р/сут внутрь 10 дней</li> </ul>	Сильная/Высокий Сильная/Высокий Слабая/Высокий
Начальный эпизод, тяжелое течение <sup>2</sup>	Лейкоцитоз $> 15000$ клеток/мкл и креатинин сыворотки $> 1,5$ мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ванкомицин 125 мг 4 р/сут 10 дней, или</li> <li>Фидаксомицин* 200 мг 2 р/сут 10 дней</li> </ul>	Сильная/Высокий Сильная/Высокий
Начальный эпизод, фульминантное течение	Гипотензия или шок, кишечная непроходимость, мегаколон	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ванкомицин 500 мг 4 р/сут внутрь или через назогастральный зонд. При кишечной непроходимости добавить ректальное введение ванкомицина. Метронидазол внутривенно (500 мг 3 р/сут) вместе с ванкомицином внутрь или ректально, особенно при кишечной непроходимости.</li> </ul>	Сильная/Умеренный (ванкомицин внутрь), Слабая/Низкий (ванкомицин ректально), Сильная/Умеренный (метронидазол в/в)
Первый рецидив	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ванкомицин 125 мг 4 р/сут 10 дней, если для терапии начального эпизода применялся метронидазол или</li> <li>Продленная терапия со снижением дозы или пульс-терапия ванкомицином, если стандартный режим применялся для терапии начального эпизода (т.е. 125 мг 4 р/сут 10-14 дней, 2 р/сут в течение недели, 1 р/сут в течение недели и далее каждые 2 или 3 дня в течение 2-8 недель), или</li> <li>Фидаксомицин* 200 мг 2 р/сут 10 дней, если ванкомицин применялся для терапии начального эпизода</li> </ul>	Слабая/Низкий  Слабая/Низкий  Слабая/Умеренный
Второй и последующие рецидивы	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ванкомицин со снижением дозы или пульс-терапия, или</li> <li>Ванкомицин 125 мг 4 р/сут внутрь 10 дней, затем рифаксимин 400 мг 3 р/сут 20 дней, или</li> <li>Фидаксомицин* 200 мг 2 р/сут 10 дней, или</li> <li>Трансплантация фекальной микробиоты<sup>3</sup></li> </ul>	Слабая/Низкий Слабая/Низкий Слабая/Низкий Сильная/Умеренный

<sup>1</sup> Во всех рандомизированных исследованиях сравнивались 10-дневные курсы терапии, но некоторые пациенты (особенно те, которые получали метронидазол), возможно, могли иметь отсроченный ответ на терапию, и клиницистам следует рассмотреть необходимость продления лечения до 14 дней.

<sup>2</sup> Критерии, предложенные для определения тяжелой или фульминантной формы инфекции *Clostridium difficile* (ИКД), основаны на экспертном заключении. Они могут потребовать в будущем пересмотра после публикации данных по проспективно валидированным шкалам оценки тяжести у пациентов с ИКД.

<sup>3</sup> Мнение экспертной группы состоит в том, что перед проведением трансплантации фекальной микробиоты следует провести соответствующие курсы антибиотикотерапии, как минимум, для двух рецидивов (т.е. 3 эпизодов ИКД).

\* В настоящее время фидаксомицин в РФ не зарегистрирован.

ально необратимой нейротоксичности (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). (см. раздел «Терапия» для определения тяжести ИКД.)

### **XXX. Какова наиболее эффективная терапия фульминантной формы ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Для фульминантной формы ИКД\* пероральный ванкомицин является предпочтительным вариантом терапии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). При кишечной непроходимости ванкомицин можно также вводить ректально (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности). Дозировка ванкомицина составляет 500 мг перорально 4 раза в сутки и 500 мг в приблизительно 100 мл физиологического раствора *per rectum* каждые 6 часов в виде удерживаемой клизмы. Внутривенно вводимый метронидазол следует применять вместе с пероральным или ректальным ванкомицином, особенно, если имеется кишечная непроходимость (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Доза метронидазола составляет 500 мг внутривенно каждые 8 часов.

2. Если у тяжелых пациентов хирургическое лечение необходимо, выполните субтотальную колэктомия с сохранением прямой кишки (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Отводящая петлевая илеостомия с лаважем толстой кишки в сочетании с антеградными орошениями ванкомицином, является альтернативным подходом, который может привести к улучшению исходов (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### **XXXI. Какова наиболее эффективная терапия рецидивирующей ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Лечите первый рецидив ИКД пероральным ванкомицином с постепенным снижением дозы или в виде пульс-режима, однако не следует применять второй стандартный 10-дневный курс ванкомицина (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности) или

2. Лечите первый рецидив ИКД 10-дневным курсом фидаксомицина, однако не следует применять второй стандартный 10-дневный курс ванкомицина (слабая рекомендация, умеренный уровень доказательности) или

3. Лечите первый рецидив ИКД стандартным 10-дневным курсом ванкомицина, однако не следует применять второй курс терапии метронидазолом, если для терапии первичного эпизода был использован метронидазол (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

4. Варианты антибиотикотерапии у пациентов с более чем 1 рецидивом ИКД включают пероральную терапию ванкомицином с постепенным снижением дозы или в виде пульс-режима (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности), стандартный курс ванкомицина внутрь с последующей терапией рифаксимином (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности), или фидаксомицин (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

5. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) ре-

\* Фульминантная ИКД, ранее упоминаемая как тяжелая, осложненная ИКД, может характеризоваться гипотонией или шоком, кишечной непроходимостью или мегаколоном.

комендована пациентам с множественными рецидивами ИКД, которые не ответили на соответствующие курсы антибиотикотерапии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

6. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать увеличение рекомендованной продолжительности терапии в отношении *C. difficile* или повторное начало эмпирической терапии в отношении *C. difficile* у пациентов, которым требуется продолжение антибиотикотерапии, направленной против фоновой инфекции, или которым требуется повторный курс антибиотиков вскоре после завершения лечения ИКД соответственно (без рекомендации).

## **ТЕРАПИЯ (ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПОПУЛЯЦИЯ)**

### **XXXII. Какова наиболее эффективная терапия начального эпизода или первого рецидива нетяжелой ИКД у детей?**

#### *Рекомендации*

1. Метронидазол или ванкомицин рекомендуются для терапии у детей с начальным эпизодом или первым рецидивом нетяжелой ИКД (см. Раздел по терапии у детей в отношении дозирования препаратов) (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности) (Таблица 2).

### **XXXIII. Какова наиболее эффективная терапия начального эпизода ИКД с тяжелым течением у детей?**

#### *Рекомендации*

1. Для детей с начальным эпизодом ИКД с тяжелым течением рекомендуется применять пероральный ванкомицин, но не метронидазол (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### **XXXIV. Какова наиболее эффективная терапия второго или последующих эпизодов рецидивирующей ИКД у детей?**

#### *Рекомендации*

1. У детей со вторым или последующим эпизодом рецидивирующей ИКД рекомендуется применять пероральный ванкомицин, но не метронидазол (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### **XXXV. Играет ли какую-то роль трансплантация фекальной микробиоты у детей с рецидивирующей ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Рассмотрите ТФМ у пациентов педиатрической популяции с множественными рецидивами ИКД после стандартных курсов антибиотикотерапии (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ CLOSTRIDIUM DIFFICILE**

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

#### **I. Каковы наиболее правильные определения случаев ИКД?**

##### *Рекомендации*

1. С целью повышения согласованности между раз-

Таблица 2. Рекомендации по терапии инфекции *Clostridium difficile* у детей

Клиническая ситуация	Рекомендуемая терапия	Дозы у детей	Максимальная доза	Сила рекомендации/Уровень доказательности
Начальный эпизод, нетяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метронидазол 10 дней внутрь, или</li> <li>Ванкомицин 10 дней внутрь</li> </ul>	7,5 мг/кг 3-4 р/сут 10 мг/кг 4 р/сут	500 мг 3-4 р/сут 125 мг 4 р/сут	Слабая/Низкий Слабая/Низкий
Начальный эпизод, тяжелое/фульминантное течение	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ванкомицин 10 дней (внутри или ректально) ± Метронидазол 10 дней (в/в)<sup>1</sup></li> </ul>	10 мг/кг 4 р/сут 10 мг/кг 3 р/сут	500 мг 4 р/сут 500 мг 3 р/сут	Сильная/Умеренный Слабая/Низкий
Первый рецидив, нетяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метронидазол 10 дней внутрь, или</li> <li>Ванкомицин 10 дней внутрь</li> </ul>	7,5 мг/кг 3-4 р/сут 10 мг/кг 4 р/сут	500 мг 3-4 р/сут 125 мг 4 р/сут	Слабая/Низкий
Второй и последующие рецидивы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ванкомицин со снижением дозы или пульс-терапия<sup>2</sup>, или</li> <li>Ванкомицин 10 дней, затем рифаксимин<sup>3</sup> 20 дней, или</li> <li>Трансплантация фекальной микробиоты</li> </ul>	10 мг/кг 4 р/сут  Ванкомицин: 10 мг/кг 4 р/сут; рифаксимин: нет доз у детей. –	125 мг 4 р/сут  Ванкомицин: 500 мг 4 р/сут; рифаксимин: 400 мг 3 р/сут –	Слабая/Низкий  Слабая/Очень низкий

<sup>1</sup> В случае тяжелого или фульминантного течения инфекции *Clostridium difficile* с развитием критического состояния, рассмотрите вопрос о добавлении к пероральному ванкомицину внутривенного метронидазола.

<sup>2</sup> Режим терапии со снижением дозы или пульс-терапия: ванкомицин 10 мг/кг (максимально 125 мг) 4 р/сут в течение 10-14 дней, затем 10 мг/кг (максимально 125 мг) 2 р/сут в течение недели, затем 10 мг/кг (максимально 125 мг) 1 р/сут в течение недели, и затем 10 мг/кг (максимально 125 мг) каждые 2 или 3 дня в течение 2-8 недель.

<sup>3</sup> Для рифаксимины нет дозировок для применения у детей; не одобрен FDA для применения у детей в возрасте <12 лет.

личными медицинскими учреждениями, используйте доступные стандартизированные определения случаев для отслеживания: (а) эпизодов ИКД, возникших в стационаре (нозокомиальный эпизод, НЭ); (б) эпизодов ИКД, возникших во внебольничных условиях, но связанных с пребыванием в стационаре (оказанием медицинской помощи) (внебольничный эпизод, связанный с пребыванием в стационаре – ВЭ-СПС); и (в) эпизодов ИКД, возникших во внебольничных условиях (внебольничный эпизод, ВЭ) (рекомендация по надлежащей практике).

## II. Каковы минимальные рекомендации по отслеживанию случаев ИКД для учреждений с ограниченными ресурсами?

### Рекомендации

1. Как минимум, осуществляйте отслеживание нозокомиальных эпизодов ИКД во всех отделениях стационара с целью определения увеличения частоты или вспышек ИКД в учреждении (слабая рекомендации, низкий уровень доказательности).

## III. Как лучше представлять частоту возникновения и распространенность ИКД?

### Рекомендации

1. Указывайте частоту возникновения НЭ-ИКД в виде числа случаев на 10000 пациенто-дней. Указывайте распространенность ВЭ-СПС в виде числа случаев на 1000 госпитализаций (рекомендация по надлежащей практике).

## IV. Как следует подходить к отслеживанию ИКД в высокоэндемичных стационарах или в случае вспышки?

### Рекомендации

1. Стратифицируйте данные по локализации пациентов с целью обеспечения мер контроля в случае, когда частота ИКД превышает предустановленный целевой порог снижения для стационара или страны в целом,

или в случае возникновения вспышки (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

### Резюме по научному обоснованию Отслеживание случаев ИКД

Рекомендуемое определение случая ИКД для отслеживания требует: (1) наличия диареи, или диагноза мегаколона, или тяжелого илеита и (2) положительного результата диагностического лабораторного теста или доказательства присутствия псевдомембран по данным эндоскопии или гистологии. Под впервые выявленным случаем (*incident case*) подразумевается новый первичный эпизод появления симптоматики (т.е. отсутствие появления симптомов с положительным результатом в предшествующие 8 недель) и положительный результат теста (например, иммуноферментный анализ для определения токсинов [ИФА] или тест амплификации нуклеиновых кислот [МАНК]). Рецидив определяется как эпизод появления симптомов и положительный результат теста после эпизода с положительным результатом теста в предшествующие 2-8 недель. Как минимум, во всех стационарах отслеживание должно включать учет нозокомиальных эпизодов ИКД, что позволит определить увеличение частоты встречаемости или вспышку в стационаре [8]. Нозокомиальные эпизоды ИКД определяются Национальной сетью безопасности здравоохранения в составе Центров контроля и профилактики заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'s National Healthcare Safety Network (NHSN)) как лабораторно подтвержденные эпизоды, обнаруженные спустя >3 дней после поступления в стационар (т.е. на 4-ый день или позже) [9]. Учреждения также могут отслеживать случаи ИКД, которые возникли в пределах 28 дней после выписки из стационара, и которые будут расцениваться как внебольничные эпизоды, связанные с пребыванием в стационаре (оказанием медицинской помощи) (ВЭ-СПС).

Так как риск ИКД повышается по мере увеличения сроков госпитализации, наиболее приемлемым показателем для частоты нозокомиальных эпизодов ИКД является число пациенто-дней. Если учреждение отмечает возрастание частоты ИКД от исходных показателей или эта частота выше, чем в других медицинских учреждениях или превышает предустановленный целевой порог снижения для стационара или страны в целом, полученные данные по отслеживанию ИКД должны быть стратифицированы по локализации стационара или оказываемой помощи с целью идентификации отдельной популяции пациентов, где могут быть применены меры инфекционного контроля. Кроме того, следует рассмотреть необходимость отслеживания тяжелых исходов, таких как колэктомия, госпитализация в ОРИТ или смерть, связанных с ИКД.

В США отслеживание ИКД в условиях стационара осуществляется с помощью Модуля репортирования лабораторно-подтвержденных случаев полирезистентной инфекции или инфекции *C. difficile* Национальной сети безопасности здравоохранения в составе Центров контроля и профилактики заболеваний США (CDC's NHSN Multidrug-Resistant Organism and *C. difficile* Infection Module LabID Event Reporting) [9]. Для обеспечения скорректированного по риску репортирования случаев нозокомиальных инфекций (НИ), CDC рассчитывает стандартизованное отношение случаев инфекции (SIR) путем деления числа наблюдаемых случаев на число прогнозируемых случаев. Число прогнозируемых случаев рассчитывается с помощью вероятностей лабораторно-подтвержденных случаев, полученных на основании моделей, построенных с использованием данных NHSN во время исходного периода, который отражает стандартную популяцию [9]. Данная информация была недавно обновлена с использованием исходного периода 2015 г. со специфическими моделями, разработанными для 4 типов медицинских учреждений: (1) больницы скорой медицинской помощи, (2) больницы скорой медицинской помощи длительного пребывания, (3) больницы неотложной помощи (негородские клиники, где число коек для оказания неотложной помощи  $\leq 25$ ) и (4) реабилитационные клиники [10]. Было показано, что применение более чувствительных тестов (например, МАНК) для определения *C. difficile* приводит к значимому увеличению репортируемой частоты ИКД в сравнении с показателями, полученными на основании использования ИФА для определения токсинов [11, 12]. В соответствии с этим влияние типа применяемого в стационаре теста на репортируемую частоту является независимым предиктором в каждой из упомянутых выше моделей корректировки рисков NHSN, за исключением больниц неотложной помощи [10]. Распространенность случаев ИКД, возникших во внебольничных условиях, и не связанных с пребыванием в стационаре (т.е. согласно определению NHSN, диагностированные при поступлении эпизоды у пациентов, которые не находились в том же стационаре в предшествующие 4 недели), также связана с нозокомиальными эпизодами ИКД [13, 14]. Это, скорее всего, отражает селективное давление колонизации в популяции поступающих в стационар пациентов, и является независимым предиктором в каждой из упомянутых выше

моделей корректировки рисков NHSN, за исключением реабилитационных клиник [10].

Несмотря на эти попытки корректировать риски на основе данных, которые стационары уже сообщают в NHSN, существуют ограничения. В частности, при корректировке по типу теста учитывается только совокупное среднее влияние на частоту, вызванное различиями в чувствительности между основными типами тестов (например, МАНК и определение токсина с помощью ИФА), но не учитываются различия в чувствительности между отдельными производителями тестов, а также потенциальное взаимодействие между типами штаммов *C. difficile* применительно к относительной чувствительности теста [15, 16]. Аналогичным образом, существуют неотъемлемые ограничения для отслеживания эпизодов, корректирующих риск заболевания в целевой популяции. Например, Thompson и соавт. показали каким образом индекс сложности случаев Medicare (Medicare Case Mix Index), представляющий собой суммарную величину, рассчитанную на уровне медицинского учреждения, отражающий клиническую сложность и потребление ресурсов пациентами в клинике, может дополнительно объяснить вариабельность показателей частоты ИКД, превышающих таковые для существующей модели [17].

#### Распространенность, частота встречаемости, заболеваемость и смертность

*C. difficile* является наиболее распространенной причиной инфекционной диареи в медицинских учреждениях. Среди 711 больниц скорой помощи в 28 штатах, стационары которых участвовали в 2010 г. в программе репортирования лабораторно подтвержденных случаев ИКД в NHSN, совокупная частота случаев нозокомиальной ИКД составила 7,4 (медиана 5,4) на 10000 пациент-дней [18]. Поскольку эти данные были представлены до разработки SIR, они не были скорректированы; в то же время 35% больниц NHSN сообщили об использовании МАНК. На основе данных, полученных в рамках программы надзора за возникающими инфекционными заболеваниями (Emerging Infections Program, EIP) CDC [19] в 2011 г., оценочное число случаев ИКД в США составило 453000 (95% доверительный интервал [ДИ] 397100-508500), с показателем заболеваемости 147,2 (95% ДИ 129,1-165,3) случая на 100000 человек [20]. Заболеваемость была самой высокой среди лиц в возрасте  $\geq 65$  лет (627,7) и была выше среди женщин и белых. Из общего числа 453000 случаев заболевания 293300 (64,7%) были расценены как связанные с оказанием медицинской помощи, из которых 37% были нозокомиальными, 36% возникли в учреждениях длительного ухода, а 28% были внебольничными эпизодами, связанными с оказанием медицинской помощи (т.е. образец, полученный в амбулаторных условиях или через  $\leq 3$  календарных дней после госпитализации и подтвержденная госпитализация (как минимум, на ночь) в медицинском учреждении в течение предшествующих 12 недель). Из приблизительно 159700 случаев внебольничной ИКД (т.е. нет подтвержденного пребывания в стационаре, как минимум, в течение ночи, в течение предшествующих 12 недель), 82% были связаны с амбулаторной медицинской помощью; в связи с этим, подавляющее большинство (94%) всех случаев



ИКД были связаны с недавним оказанием медицинской помощи [20, 21].

Проведенное EIP в 2011 г. в нескольких штатах США исследование распространенности нозокомиальных инфекций, показало, что *C. difficile* является наиболее распространенной этиологической причиной, что составило 61 из 504 (12,1%) случаев нозокомиальных инфекций, выявленных в 183 клиниках [22]. Возрастающее бремя ИКД было также отмечено в сети общественных больниц в юго-восточной части США, где *C. difficile* превзошла метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) в качестве наиболее частой причины нозокомиальных инфекций [23].

Недавно проведенная оценка данных пациентов при выписке из стационара [24] показала, что общее количество выписок из стационара с диагнозом ИКД в США находится в неизменном положении на историческом максимуме, который сохранялся в период с 2011 по 2013 г. В период этого «плато» по данным выписок из стационара имело место снижение на 8% скорректированного с учетом риска показателя SIR для нозокомиальных эпизодов ИКД, сообщаемых в NHSN [25].

Поскольку большинство учреждений длительного ухода (УДУ) не сообщают данные в отношении ИКД, для этих учреждений доступны только ограниченные данные о частоте ИКД. Пациенты в УДУ – это часто пожилые люди, которые имеют многочисленные сопутствующие заболевания и подвергаются воздействию антибиотиков, что является важным фактором риска колонизации и инфекции *C. difficile* [26, 27]. Данные из CDC EIP и других источников указывают на высокую частоту; в 2011 г. >20% всех ИКД имели место у пациентов в УДУ [20]. Кроме того, в 2012 г. было выявлено 112800 случаев ИКД с началом именно в УДУ [28]; 57% этих пациентов были выписаны из больницы в течение 1 месяца. С другой стороны, 20% случаев нозокомиальных эпизодов ИКД были обнаружены у пациентов, которые были резидентами УДУ в какое-либо время в течение предшествующих 12 недель [29]. На основании многоуровневого долгосрочного вложенного исследования случай-контроль в УДУ Министерства по делам ветеранов США, обнаруженная вариабельность показателя частоты на уровне 25% может быть объяснена двумя факторами: поступление активных или выздоравливающих нозокомиальных случаев ИКД в течение предыдущих 8 недель и применение в УДУ антибиотиков, измеренное как число дней антибиотикотерапии на 10000 резидент-дней [30].

Было отмечено нарастание тяжести ИКД параллельно с увеличением частоты во время вспышек, а также появление эпидемического штамма риботипа 027 (также известен как Североамериканский штамм 1 типа при типировании с помощью электрофореза в пульсирующем поле [North American pulsed field type 1, NAP1] или паттерн «В1» при анализе рестрикционной эндонуклеазы) в 2000-х гг. [31, 32]. Тяжесть ИКД имела различные показатели в зависимости от лабораторных данных, результатов физикального обследования, пребывания в ОРИТ, колэктомии и/или смертности. Зарегистрированные показатели частоты колэктомии у госпитализированных пациентов с ИКД во время эпидемических вспышек варьи-

руют от 0,3% до 1,3%, тогда как во время эпидемических периодов частота колэктомии колеблется от 1,8% до 6,2% [33]. Другие показатели заболеваемости ИКД включают рецидивирующую ИКД, повторную госпитализацию и выписку в УДУ. В целом, у 0,8% пациентов развивается кандидемия в пределах 120 дней после ИКД, при этом риск кандидемии возрастает при более тяжелом течении ИКД и терапии комбинацией ванкомицина и метронидазола [34]. После первого диагноза ИКД у 10-30% пациентов развивается как минимум 1 рецидивирующий эпизод ИКД, а риск повторных рецидивов увеличивается с каждым последующим рецидивом [35, 36]. Национальный показатель рецидивов ИКД в США в 2011 г. составил 83000 (95% ДИ 57100-108900) [20].

До 2000 г. атрибутивная летальность от ИКД была низкой, а смерть, как прямой или косвенный результат инфекционного процесса, имела место в <2% случаев [37-40]. С 2000 г. связанная с ИКД летальность, как сообщается, стала выше, как во время эндемических периодов, где этот показатель колеблется от 4,5% до 5,7%, так и в периоды эпидемии, где смертность варьирует от 6,9% до 16,7% [33]. Тем не менее, недавнее исследование в 6 канадских клиниках, в котором оценивались случаи ИКД в 2006-2007 г., показало летальность на уровне 1,7%, что было аналогично историческим данным [41]. На основании данных EIP за 2011 г., оценочное число смертей в пределах 30 дней после первичного диагноза ИКД в США составляло 29300 (95% ДИ 16500-42100) [20]. После учета данных по демографии, тяжести фонового заболевания и терапии во время госпитализации, рецидивирующая ИКД была связана увеличением на 33% риска смертельного исхода в течение 180 дней в сравнении с пациентами, у которых не было рецидивов [42].

Связанные с ИКД избыточные расходы предполагают существенную нагрузку на систему здравоохранения. Исследования, корректирующие затраты на основании непараметрического метода отбора подобного по коэффициенту склонности вероятности, обнаружили, что связанные с ИКД затраты для больниц скорой помощи составляют 3427-9960 долларов США за эпизод (скорректированный на 2012 г. в долларах США) [33]. Экстраполируя эти показатели на нацию в целом с использованием данных проекта по эффективности затрат в здравоохранении в 2012 г. (2012 Healthcare Cost Utilization Project), общая годовая стоимость неотложной помощи, связанной с ИКД, в США оценивается в 1,2-5,9 млрд. долларов США [33].

Адекватного официального учета случаев ИКД и ее влияния на смертность в нашей стране не проводится, отсутствуют четкие критерии определения случая ИКД. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни [7] касательно распространенности ИКД указано следующее: «В России многочисленные данные свидетельствуют об угрожающем росте этого заболевания. Так, в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга по данным определения токсинов А и В

методом иммуноферментного анализа инфекция *C. difficile* обнаружена в 47,7% случаев антибиотико-ассоциированной диареи, при этом ПЦР не выявила гены, кодирующие *BI/NAP1/027* и бинарный токсин ни у одного из заболевших» [43].

Недавно были опубликованы данные первого в нашей стране многоцентрового исследования эпидемиологии ИКД, в которое с апреля 2016 г. по апрель 2017 г. были включены 1245 пациентов из 12 стационаров Москвы и Санкт-Петербурга [44]. Положительный результат экспресс-теста на *C. difficile* получен у 21,7% больных с диареей, развившейся в ходе госпитализации. Доля ИКД среди пациентов хирургических отделений составила 26,2%, а терапевтических и реанимационных – 17,8% и 17,6%, соответственно. Пациенты из отделений онкологии, гастроэнтерологии, гнойной хирургии, онкогематологии и отделений общего профиля составили более 75% всех включённых больных; доля пациентов с ИКД в указанных группах была 11,3%, 15,0%, 39,2%, 17,6% и 27,2% соответственно. Распространённость ИКД в стационарах варьировала от 0% до 44,3%.

#### Типы штаммов и изменения эпидемиологии

Появление вирулентного, эпидемического штамма риботипа 027 было связано с увеличением заболеваемости, тяжести течения и летальности в середине 2000-х годов, и что также привело к вспышкам в Северной Америке [31, 45, 46], Англии [47, 48], регионах континентальной Европы [49, 50] и Азии [51]. Недавно выделенные изоляты штамма 027 более устойчивы к фторхинолонам в сравнении с историческими штаммами того же типа [45]. Это, в сочетании с увеличением использования фторхинолонов во всем мире, вероятно, способствовало распространению некогда необычного штамма [45].

Было показано, что в связи с наличием одного или нескольких молекулярных маркеров, ответственных за повышенную вирулентность, у пациентов, инфицированных эпидемическим штаммом 027 в Монреале, имело место более тяжелое течение заболевания, чем у пациентов, инфицированных другими штаммами [31]. В более позднем канадском многоцентровом исследовании у госпитализированных пациентов штамм 027 преобладал среди пациентов с ИКД, тогда как другие штаммы чаще встречались среди пациентов с бессимптомной колонизацией [41]. Аналогичным образом, среди образцов изолятов и информации о пациентах, полученных из 10 центров CDC EIP в период с 2009 по 2011 г., риботип 027 был наиболее распространенным (28,4%) и был связан с более тяжелым течением заболевания, тяжелыми исходами и случаями смерти, чем другие штаммы, с учетом факторов риска у пациентов, влияния оказываемой медицинской помощи и применения антибиотиков [52].

С появлением и распространением штамма 027 недавние данные из Европы показывают, что частота выделения этого штамма снижается. В Англии наблюдается значительное снижение распространенности 027 с момента создания общенациональной сети риботипирования в 2007 г. [53]. Частота встречаемости риботи-

па 027 значительно снизилась в период между 2007 и 2010 гг. с 55% до 21%, что совпадает со значительным снижением частоты зарегистрированных случаев ИКД и связанной с ними летальности. Снижение распространенности 027, вероятно, было обусловлено значительным сокращением применения фторхинолонов в течение этого периода времени [53], хотя повышение информированности и улучшение инфекционного контроля также могли оказать влияние на заболеваемость ИКД.

Продолжающееся молекулярное типирование позволит определять новые штаммы *C. difficile* с новыми факторами вирулентности, факторами риска и профилями антибиотикорезистентности. В частности, появилась информация из Нидерландов, где был обнаружен вирулентный штамм риботипа 078 [54]. Распространенность риботипа 078 увеличилась в период с 2005 по 2008 гг. и была связана с аналогичной тяжестью в сравнении со случаями ИКД, связанными с риботипом 027, но была ассоциирована с более молодой популяцией и большим количеством внебольничной ИКД. Также имела место высокая степень генетической связи между изолятами 078, обнаруженными у людей и свиней; данный факт был также отмечен в США [55].

#### ИКД во внебольничных условиях и в отдельных популяциях высокого риска

В контексте меняющейся эпидемиологии ИКД в клиниках в середине 2000-х годов, данные свидетельствуют об увеличении в популяции числа случаев ИКД, даже у здоровых людей, ранее относящихся к группе низкого риска, в том числе у женщин в перипартальном периоде [56-61]. Источники и факторы риска внебольничной ИКД (т.е., у пациентов без пребывания в стационаре в предшествующие 12 недель) до конца не определены. Анализ случаев внебольничной ИКД, выявленных в течение 2009-2011 гг. в системе эпидемиологического надзора EIP CDC, показал, что большинство случаев (82%) включали то или иное оказание медицинской помощи в пределах 12 недель до диагноза ИКД. В относительно большом проценте (36%) случаев внебольничной ИКД не было указаний на применение антибиотиков в пределах 12 недель до инфицирования, однако о применении лекарственных препаратов сообщалось самим пациентами, и, возможно, данная информация могла быть забыта. Среди пациентов, у которых не применялись антибиотики, 31% получал ингибиторы протонной помпы (ИПП) [21]. В другом недавно проведенном исследовании была разработана балльная система прогнозирования риска в одной из когорт в системе здравоохранения с подушевой оплатой, и которая была валидирована в другой когорте в рамках той же системы, оказавшись полезной для дифференциации риска ИКД у пациентов после амбулаторного визита в учреждение здравоохранения [62]. Основные компоненты системы оценки включали возраст, недавнее пребывание в стационаре, хронические заболевания (например, заболевания печени и почек, воспалительные заболевания кишечника [ВЗК], рак) и применение антибиотиков; роль ИПП не исследовалась или по какой-либо другой причине не была включена в нее.

Пациенты с ВЗК, особенно язвенным колитом, имеют повышенный риск не только первичной ИКД, но и рецидивирующего заболевания, а также имеют более

высокие показатели заболеваемости и летальности от ИКД. Риск ИКД в течение 5 лет после постановки диагноза язвенного колита может быть >3%, и ухудшает прогноз, увеличивая риск колэктомии, послеоперационных осложнений и смерти [63]. Пациенты с ВЗК на 33% чаще страдают рецидивирующей ИКД [64]. Существует повышенный риск колэктомии после случая ИКД у пациентов с ВЗК в целом, особенно у пациентов с язвенным колитом [65].

Другие популяции пациентов с повышенным риском включают реципиентов трансплантатов внутренних органов: при общей распространенности на уровне 7,4% показатели в этой популяции в 5 раз выше, чем в общемедицинской практике, при этом случаи связаны с значимым увеличением числа дней нахождения в стационаре и затрат [66, 67]. Риски наиболее высоки при трансплантациях нескольких внутренних органов, за которыми следуют легкие, печень, кишечник, почки и поджелудочная железа с общей распространенностью тяжелого течения заболевания 5,3% и риском рецидива равным примерно 20% [67]. Пациенты с хроническим заболеванием почек и терминальной почечной недостаточностью имеют примерно в 2-2,5 раза более высокий риск ИКД и рецидива, и в 1,5 раза более высокий риск тяжелого течения и повышенный риск смертельного исхода [68, 69]. Наконец, у пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток частота ИКД примерно в 9 раз больше, чем у госпитализированных пациентов в целом; в этой популяции показатели примерно в два раза выше среди реципиентов аллогенных (в сравнении с аутологичными) трансплантатов, у которых ИКД встречаются примерно в 1 из 10 трансплантаций [70]. Большая часть этого риска приходится на перитрансплантационный период (т.е. на первые 100 дней после трансплантации).

#### Эпидемиология колонизации и инфекции

Передача *C. difficile*, приводящая к заболеванию в условиях стационара, скорее всего, является результатом передачи от пациента к пациенту фекально-оральным путем или, в качестве альтернативы, прямого воздействия контаминированной окружающей среды. Исследования показали, что распространенность бессимптомной колонизации *C. difficile* составляет 3-26% среди взрослых пациентов в больницах скорой помощи [41, 71, 72] и около 5-7% среди пожилых пациентов в УДУ [33, 76]. С другой стороны, частота обнаружения *C. difficile* в стуле у взрослых бессимптомных носителей без недавнего пребывания в медицинском учреждении составляет <2% [74, 75]. Недавний метаанализ показал, что совокупная частота колонизации при поступлении в клинику в 19 исследованиях (в основном с 2005 по 2014 гг.) составила 8,1%, при этом основным фактором риска такой колонизации была предшествующая госпитализация [76]. Примечательно, что ни использование антибиотиков, ни предыдущий эпизод ИКД не были связаны с колонизацией на момент госпитализации.

Период между начальной колонизацией с *C. difficile* и возникновением ИКД (т.е. период инкубации) оценивался в 3 более ранних исследованиях, и медиана которого составила 2-3 дня [63, 65]. Однако недавние данные свидетельствуют о более длительном периоде инкуба-

ции, иногда превышающим 1 неделю; Curry и соавт. в исследовании бессимптомных носителей *C. difficile* обнаружили 7 из 100 пациентов с ИКД, у которых были положительные результаты теста по определению близкородственных штаммов *C. difficile* за 8-28 дней до постановки диагноза ИКД [72]. Другие более ранние исследования показали, что люди, у которых по-прежнему сохраняется бессимптомная колонизация *C. difficile* в течение длительных периодов времени, имеют более низкий риск развития ИКД [71, 77-79]. С другой стороны, вышеупомянутый недавно проведенный метаанализ показал, что предшествующая колонизация увеличивала риск последующей ИКД в 6 раз; однако ни временные показатели от момента первого обнаружения колонизации до появления симптомов, ни влияние диагностических методов на этот риск исследованы не были [76].

Таким образом, вполне вероятно, что ежедневный риск прогрессирования состояния от колонизации до инфекции не является статическим, но снижается с течением времени; если это действительно так, то защита, обеспечиваемая более длительной колонизацией, может быть частично опосредована повышением уровня антител против токсинов А и В *C. difficile* в сыворотке [41, 77, 78]. Также вероятно, что пациенты, колонизированные одним штаммом, будут также защищены от инфекции, вызванной другим штаммом; есть доказательства защиты от ИКД как у людей, так и при исследовании на животных моделях после колонизации нетоксичными изолятами, что возможно указывает на конкуренцию за питательные вещества или доступ к поверхности слизистой оболочки [79, 80].

#### Пути передачи

Руки медицинского персонала, временно контаминированные спорами *C. difficile* [84], и загрязненная окружающая среда [72, 82-85], вероятно, являются основными факторами передачи, с помощью которых возбудитель распространяется в учреждениях здравоохранения. Несмотря на то, что нахождение пациента в помещении, которое до этого занимал пациент с ИКД, является значительным фактором риска возникновения ИКД, на это приходится примерно 10% случаев ИКД, что указывает на наличие более распространенных путей передачи [86]. Также имели место вспышки, где были задействованы предметы высокого риска передачи инфекции, такие как электронные ректальные термометры или плохо обработанные кресла-туалеты или подкладные судна, которые использовались у нескольких пациентов и способствовали передаче возбудителя [87].

Недавно была отмечена потенциальная роль в передаче инфекции бессимптомных колонизированных пациентов. С помощью мультилокусного анализа тандемных повторов с переменным числом звеньев, Curry и соавт. обнаружили, что 29% случаев ИКД в клинике были связаны с бессимптомными носителями, в сравнении с 30%, которые были ассоциированы с пациентами с ИКД [73]. Аналогичным образом, два исследования у госпитализированных пациентов в Великобритании показали, что только 25-35% случаев ИКД генетически связаны с предшествующими случаями ИКД [88, 89], что указывает на роль других источников, таких как бессимптомные носители. В исследовании Curry и соавт., передача воз-

будителя в окружающей среде могла произойти в 4 из 61 случаев ИКД, связанных с оказанием медицинской помощи [72].

В двух недавно проведенных исследованиях подчеркивается, как антибиотики могут влиять на риск ИКД у госпитализированных пациентов, воздействуя на степень контагиозности бессимптомно колонизированных пациентов. С использованием многоуровневой модели было установлено, что применение антибиотиков на уровне отдельной палаты (т. е. среди пациентов с ИКД и без нее, включая, таким образом, потенциальных бессимптомных носителей) является фактором риска ИКД, который не зависит от риска применения антибиотиков и других факторов у отдельных пациентов [90]. Между тем, было показано, что индивидуальный риск симптоматической ИКД выше у пациентов, которые поступили в палату, где у предыдущего пациента без ИКД применялись антибиотики, что предполагает индуцированное выделение *C. difficile* у бессимптомных носителей [91].

Выделение спор *C. difficile* особенно высоко среди пациентов, недавно получавших лечение по поводу ИКД, даже после разрешения диареи [81, 92], что указывает на популяцию бессимптомных носителей, которые с наибольшей вероятностью могут быть источником возбудителя инфекции. В одном исследовании частота загрязнения кожи и обнаружение возбудителя в окружающей среде оставались высокой на момент разрешения диареи (60% и 37% соответственно), снижались к концу лечения и повторно увеличивались через 1-4 недели после терапии (58% и 50% соответственно) [92].

#### Факторы риска заболевания

Пожилые возраст, как возможный маркер тяжести течения заболевания и сопутствующей патологии, является одним из наиболее важных факторов риска ИКД [41, 93, 94], равно как и продолжительность госпитализации. Ежедневное увеличение риска заражения *C. difficile* в течение госпитализации предполагает, что сроки госпитализации могут быть показателем продолжительности и степени воздействия на организм, вероятности применения антибиотиков и тяжести основного заболевания [41, 71, 95]. Наиболее важным модифицируемым фактором риска ИКД является применение антибиотиков. Многолетние наблюдения показали, что практически каждый антибиотик может быть связан с развитием ИКД, однако некоторые классы – цефалоспорины третьего или четвертого поколения [96], фторхинолоны [31, 32, 97], карбапенемы [96] и клиндамицин [98, 99] – сопровождаются наиболее высоким риском. Применение антибиотиков увеличивает риск ИКД, поскольку они подавляют нормальную микробиоту кишечника, тем самым обеспечивая «нишу» для роста и размножения *C. difficile* [100]. Относительный риск терапии конкретным антибиотиком и его связь с ИКД зависит от локальной распространенности штаммов, которые являются высокорезистентными к данному конкретному антимикробному препарату [98].

Нарушение антибиотиками микробиоты кишечника является долговременным процессом, а риск развития ИКД увеличивается как во время терапии, так и в течение 3-месячного периода после прекращения лечения. Наибольший риск ИКД (7-10-кратное увеличение)

имеет место во время антибиотикотерапии и в течение первого месяца после ее завершения [96]. Как более длительное применение антибиотиков [97], так и воздействие сразу нескольких препаратов увеличивают риск ИКД [97]. Тем не менее, даже очень ограниченное воздействие, например, однократная доза антибиотика для хирургической профилактики, повышает риск инфицирования *C. difficile* и симптоматического заболевания [101]. Однако, как уже отмечалось ранее, бессимптомная колонизация, по крайней мере, обнаруженная среди обычных поступающих в клинику пациентов, может не быть связанной с предшествующей антибиотикотерапией [76].

Химиотерапия по поводу онкологического заболевания является еще одним фактором риска ИКД, который, как минимум, частично, опосредуется антибиотической активностью отдельных препаратов для химиотерапии [102, 103], но что также может быть связано с иммуносупрессией на фоне нейтропении [104, 105]. Данные свидетельствуют о том, что *C. difficile* является важным возбудителем, вызывающим бактериальную диарею у пациентов в США, которые инфицированы вирусом иммунодефицита человека, что указывает на повышенный риск заболевания у таких пациентов из-за лежащей в основе их состояния иммуносупрессии, воздействия антибиотиков, нахождения в медицинских учреждениях или сочетания этих факторов [106]. Другие факторы риска для ИКД включают оперативные вмешательства или другие манипуляции на желудочно-кишечном тракте [99], включая зондовое питание [107]. Мета-анализ факторов риска рецидива выявил многие из описанных выше для начального эпизода ИКД, включая пожилой возраст, антибиотикотерапию во время наблюдения, применение ИПП и тип штамма, а также предшествующее применение фторхинолонов [108, 109]. В то же время факторы риска для осложненного течения заболевания включают пожилой возраст, лейкоцитоз, почечную недостаточность и сопутствующие заболевания, в то время как факторы риска смертельного исхода ИКД включают возраст, сопутствующие заболевания, гипоальбуминемию, лейкоцитоз, острую почечную недостаточность и инфекцию штаммом риботипа 027 [109]. Недавние данные подтверждают роль гуморального иммунитета, в основном направленного против токсина В, как минимум, в защите от рецидивирующего заболевания [110]. Витамин D может играть важную роль в защите от ИКД, поскольку его низкий уровень является независимым фактором риска среди обычных пациентов с внебольничным эпизодом инфекции, пожилых пациентов и пациентов с фоновым воспалительным заболеванием кишечника [111, 112].

Нарушения кислотного барьера желудка или применение антисекреторных препаратов, таких как H2-блокаторы и ИПП, хотя и являются потенциальными факторами риска, роль их пока остается спорной. Несмотря на то, что в ряде исследований была предположена связь между использованием препаратов, подавляющих кислотность в желудке, в первую очередь ИПП, и ИКД [32, 57, 113-116], результаты других адекватно контролируемых исследований предполагают, что подобная связь является результатом искажения данных с учетом

тяжести основного заболевания, не связанных с ИКД случаев диареи и продолжительностью пребывания в стационаре [31, 117, 118].

В ретроспективном исследовании у 754 пациентов с ИКД, связанной с оказанием медицинской помощи, постоянное применение ИПП было независимо связано с повышенным на 50% риском рецидива, тогда как повторное применение антибиотиков было ассоциировано с увеличением риска только на 30% [119]. Более того, было показано, что долгосрочное применение ИПП приводит к снижению низкого микробного разнообразия желудочно-кишечного тракта [120]. ИПП и H2-блокаторы могут быть связаны с ИКД при сравнении случаев заболевания с нетестируемыми случаями контроля, но не при сравнении с отрицательными по результатам тестов случаями контроля [117]. Это является отражением того, почему роль данных лекарственных средств в патогенезе ИКД остается малопонятной; ИПП сами по себе вызывают диарею, что делает ее более вероятной у пациентов, обследованных в отношении ИКД. Более тщательная оценка взаимодействующих факторов, симптомов и критериев оценки рецидива, что является типичным для проспективного клинического исследования, могут объяснить, почему ИПП не были связаны с рецидивами по результатам клинических исследований фидаксомицина [118].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПОПУЛЯЦИЯ)

### V. Какова рекомендуемая стратегия отслеживания случаев ИКД в детских больницах?

#### Рекомендации

1. Используйте те же стандартизированные определения случаев (НЭ, ВЭ-СПС, ВЭ) и показатели распространенности (число случаев на 10000 пациенто-дней для НЭ, число случаев на 1000 госпитализаций для ВЭ-СПС) в педиатрической популяции больных, как и у взрослых пациентов (рекомендация по надлежащей практике).

2. Проводите отслеживание нозокомиальных случаев ИКД для детских больниц, но не включайте эпизоды у детей в возрасте <2 лет (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

3. Рассмотрите необходимость отслеживания внебольничных случаев ИКД для выявления тенденций в обществе (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### Резюме по научному обоснованию

Как и у взрослых, распространенность ИКД увеличилась у детей с 2000 г. [121-126]. Большинство педиатрических исследований оценивали частоту госпитализаций, связанных с ИКД, среди многоцентровых когорт госпитализированных детей [123-125]. Популяционное исследование у детей, проживающих в округе Олмстед, штат Миннесота, в период с 1991 по 2009 гг., выявило увеличение числа случаев ИКД в педиатрической популяции с 2,6 до 32,6 на 100000 с использованием стандартных определений для отслеживания случаев инфекции [122].

Заболеваемость ИКД увеличилась в целом, включая возрастание частоты ИКД среди детей в сообществе и

обращающихся за амбулаторной помощью [121, 122, 127]. Используя данные активного популяционного и лабораторного эпидемиологического надзора, проводимого EIP CDC, Wendt и соавт. показали, что 71% случаев ИКД у детей, идентифицированных с помощью положительного теста кала на *S. difficile*, возникло из сообщества [128]. Эти показатели ограничены лежащими в основе методами лабораторного надзора, где различия среди методик тестирования могут повлиять на точность некоторых долгосрочных и межинституциональных сравнений показателей частоты ИКД у детей [129, 130]. Тем не менее, эти данные указывают на эпидемиологический сдвиг с увеличением заболеваемости у негоспитализированных детей.

Одной из важных особенностей эпидемиологии *S. difficile* у детей является наличие бессимптомной колонизации токсигенными или же нетоксигенными штаммами среди большого числа младенцев и детей младшего возраста с самыми высокими показателями (которые могут превышать 40%) в возрасте <12 месяцев [131-138]. Нетоксигенные штаммы более распространены, нежели чем токсигенные, среди колонизированных детей младшего возраста, однако колонизация является временной, и при колонизации одного и того же ребенка в разное время обнаруживаются различные штаммы [132, 136, 139-141]. Колонизация реже встречается у детей, получавших грудное вскармливание, в сравнении с младенцами на искусственном вскармливании [137, 142-144]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что больничная среда является источником приобретения колонизирующих штаммов [131, 132, 135, 140, 145-147].

Показатели частоты колонизации снижаются с возрастом [137, 144, 148, 149]. Распространенность бессимптомной колонизации *S. difficile* все еще остается повышенной в течение второго года жизни, хотя и в меньшей степени, чем у младенцев [136, 150, 151]. Таким образом, тестирование в этой популяции также следует избегать, если только исключены другие инфекционные и неинфекционные причины диареи. В соответствии с эпидемиологией ИКД у детей грудного и раннего возраста, NHSN не разрешает сообщать о случаях ИКД из отделений новорожденных и неонатальных ОРИТ. Кроме того, публичная отчетность о случаях инфекции у детей в возрасте до 2 лет категорически не рекомендуется. В возрасте 2-3 лет примерно 1-3% детей являются бессимптомными носителями *S. difficile* (такая же частота, как у здоровых взрослых). В то время как у детей младшего возраста маловероятно наличие инфекции *S. difficile*, младенцы с бессимптомной колонизацией и дети могут быть источником передачи возбудителя взрослым, что приводит к инфекции *S. difficile* среди контактировавших с ними взрослых [21, 136, 152, 153].

Многие факторы риска инфекции *S. difficile* у детей аналогичны таковым у взрослых, включая недавнее применение антибиотиков, госпитализацию и тяжелые фоновые хронические заболевания, такие как злокачественные новообразования, трансплантация внутренних органов и воспалительные заболевания кишечника [123, 124, 154-157]. Было показано, что гастростомия или еюностомия у детей являются дополнительными независимыми факто-

рами риска [155]. Недавно проведенные исследования обнаружили, что подавляющие секрецию кислоты препараты также могут быть независимым фактором риска ИКД у детей, хотя данная связь более четко прослеживалась у детей, которые получали антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа, нежели чем ИПП [158, 159].

Тяжелое течение заболевания и осложнения, связанные с ИКД, реже встречаются у детей [123, 155, 160], однако были описаны [161, 162]. Среди госпитализированных детей, которые хотя и схожи по важным демографическим и клиническим характеристикам, ИКД ассоциируется с худшими исходами, включая длительное пребывание в стационаре, увеличение общих расходов при госпитализации и более высокую летальность [124, 163].

*На текущий момент в РФ мы не располагаем достоверными данными в отношении эпидемиологии ИКД у детей каких-либо возрастных групп, что является важной темой для дальнейших исследований.*

## ДИАГНОСТИКА

### VI. Какова предпочтительная популяция для исследования на *C. difficile*?

#### Рекомендации

1. Пациенты с необъяснимыми вновь возникшими эпизодами неоформленного стула  $\geq 3$  раз в течение 24 часов являются целевой популяцией для исследования на ИКД (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

#### Резюме по научному обоснованию

Определение оптимального количества эпизодов диареи, которое оправдывает необходимость исследования на ИКД, зависит от вероятности присутствия инфекции (высокая или низкая частота ИКД), потенциальных сопутствующих факторов (фоновые заболевания и/или медицинские или хирургические вмешательства, которые увеличивают вероятность ятрогенной диареи), факторы риска ИКД и выбранные методы исследования (методы с высокой или низкой специфичностью/прогностическими значениями).

Если у пациента имеются симптомы диареи, которые явно не связаны с фоновыми состояниями (ВЗК, энтеральное зондовое питание, химиотерапия рака или прием слабительных), в таком случае проводится исследование для того, чтобы определить, обусловлена ли диарея *C. difficile*. В качестве альтернативы, тестирование может быть показано, если симптомы сохраняются после прекращения терапии, с которой могла быть связана диарея (например, прием слабительных препаратов). Однако было показано, что некоторые из этих состояний и вмешательств, связанных с диареей сами по себе, такие как ВЗК и энтеральное зондовое питание, сопровождаются повышенным риском ИКД при сравнении с сопоставимой когортой [107]. Таким образом, на практике трудно исключить возможность ИКД только на основании клинических данных у пациента с вновь возникшей или утяжелившейся диареей.

Доказательная база в отношении оптимизации диагностики ИКД является слабой. Клинические критерии для диагностики ИКД изменились по мере увеличения осведомленности о ИКД. Примечательно, что показатели количества и частоты диареи, необходимых для обоснования исследования в отношении ИКД, снизились за последние 40 лет. Tedesco и соавт. определяли диарею как  $>5$  жидких стула в день в 1974 г. [164]; Teasley и соавт.:  $>6$  жидких стула в течение 36 часов в 1983 г. [165]; Fekety и соавт.: жидкий стул или  $>4$  испражнений в день в течение как минимум 3 дней в 1989 г. [166]; и Johnson и соавт.:  $\geq 3$  жидких или водянистых стула в течение 24 часов в 2013 г. [167]. Используя последнее определение диареи, Dubberke и соавт. и Peterson и соавт. (также с применением дополнительных клинических критериев) исследовали частоту этих симптомов у пациентов, чей стул был использован для диагностики ИКД [168, 169]. Peterson и соавт. обнаружили, что 39% пациентов не соответствовали минимальному определению диареи и были исключены из дальнейшего анализа [169].

Dubberke и соавт. использовали клиническое определение, подразумевавшее  $\geq 3$  эпизодов диареи (тип 6 или 7 по Бристольской шкале оценки стула) [170] в течение 24 часов перед взятием образца кала, или же включавшее диарею в сочетании с жалобами пациента на боль или спазмы в животе. Авторы обнаружили, что 36% пациентов не соответствовали клиническому определению, однако продолжили участие в исследовании [168]. Авторы предупреждают, что даже при наличии клинических симптомов диареи могут иметь место сопутствующие клинические факторы, такие как прием слабительных, что было обнаружено в 19% в предшествующие 48 часов [168].

Клиницисты могут улучшить релевантность лабораторных тестов исследуя только пациентов, у которых есть вероятность заболевания, обусловленного *C. difficile*. Это не включает в себя рутинное исследование стула у пациента, получавшего слабительное в течение предшествующих 48 часов. Лаборатории могут улучшить специфичность, отклонив образцы, которые не жидкие или мягкие по консистенции (т.е. принимают форму контейнера). Кроме того, лаборатории могут сотрудничать с имеющимися командами специалистов с целью улучшения качества, включая контроль и профилактику инфекций, политику применения антибиотиков, для оценки целесообразности тестирования в популяции, из которой поступают образцы для исследования. Это может включать периодический обзор данных для отдельных групп пациентов с целью оценки клинических факторов риска, признаков и симптомов, указывающих на ИКД.

*В рекомендациях ESCMID по диагностике инфекций, вызванных *C. difficile* [6], авторы рекомендуют, чтобы исследование на ИКД не ограничивалось только образцами по специальному запросу клинициста (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности), и что, как минимум, все поступающие образцы неоформленного стула от пациентов 3 лет и старше, должны быть исследованы на ИКД (слабая рекомендация, низкий уровень доказательно-*

сти). Авторы предполагают, что следует ограничить исследования образцов от детей в возрасте до 3 лет, за исключением случаев по запросу клинициста (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности). Кроме того, оформленные образцы стула не должны исследоваться на ИКД, за исключением пациентов с паралитической кишечной непроходимостью (рекомендация по надлежащей практике).

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Две рекомендации в отношении диагностики, основанные на предварительно согласованных институциональных и лабораторных критериях для отправляемых в лаборатории образцов стула пациента, предваряются вопросами VII и VIII.

### VII. Каков наилучший метод (т.е. использование положительного и отрицательного прогностического значений) для выявления пациентов с повышенным риском клинически значимой инфекции *C. difficile* обычно предоставляемых образцах стула?

#### Рекомендации

1. Используйте тест по определению токсина в стуле как часть многоэтапного алгоритма (т.е. глутаматдегидрогеназа [ГДГ] плюс токсин; ГДГ плюс токсин, подтвержденный МАНК; или МАНК плюс токсин), а не только МАНК, для всех образцов, доставленных в клиническую лабораторию, если нет предварительно согласованных локальных критериев для отправки в лабораторию образцов стула пациентов (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### Резюме по научному обоснованию

Существует ряд лабораторных методов для подтверждения диагноза ИКД, которые были подробно описаны в нескольких недавних обзорах [171, 172]. Эти методики позволяют обнаружить либо микроорганизм, либо один или оба его основных токсина (А и В) непосредственно в стуле. В Таблице 3 перечислены эти методы в порядке убывания их аналитической чувствительности. Для исследования токсигенной культуры (ТК) используется предварительно восстановленный селективный агар, агар с циклосерин-цефокситин-фруктозой или его разновидность, с последующей инкубацией в анаэробных условиях в течение нескольких дней. При появлении роста микроорганизм может быть идентифицирован несколькими способами, включая время-пролетную масс-спектрометрию, хотя характерный «запах конюшни» («horse barn odor») часто свидетельствует о присутствии возбудителя. Для улучшения выделения микроорганизма перед инокулированием среды проводят этап отбора спор с помощью воздействия температуры или спиртового раствора на образец стула. Как только организм идентифицирован, штамм может быть исследован на продукцию токсина, чтобы подтвердить его токсигенный потенциал. Метод ТК, хотя и не является стандартизированным, был одним из референтных методов, с которым проводилось сравнение других методик.

Перечень тест-систем для диагностики *C. difficile*, доступных на территории Российской Федерации приведен в Таблице 4.

Другим референтным методом является анализ нейтрализации клеточной цитотоксичности (CCNA), который обнаруживает токсин непосредственно в стуле. Это исследование начинается с приготовления фильтрата стула, который наносят на монослой соответствующей клеточной линии, такой как клетки Vero или фибробласты человека. После инкубации клетки изучаются для обнаружения цитопатического эффекта (ЦПЭ); повторное тестирование обычно проводится одновременно с нейтрализующими антителами к *Clostridium sordellii* или токсину *C. difficile*, чтобы гарантировать, что наблюдаемый ЦПЭ действительно вызван токсинами *C. difficile*, а не другими веществами в стуле. Инкубация продолжается до 48 часов, но большинство положительных реакций может быть обнаружено после инкубации в течение ночи. Этот метод является трудоемким, времязатратным и нестандартизированным, однако в случае оптимизации, он будет одним из наиболее чувствительных и специфических методов, доступных для обнаружения токсина *C. difficile*. Поскольку лаборатории отказались от процедуры самостоятельного культивирования культур клеток в пользу определения антигенов и молекулярного тестирования, CCNA стала менее популярной методикой. ИФА, изначально применявшийся для обнаружения только токсина А, а позднее и для детекции обоих токсинов, стал доступной методикой и заменил вышеупомянутые референтные методы для рутинного клинического тестирования в конце 1980-х и начале 1990-х гг. Методики ИФА используют моноклональные или поликлональные антитела для обнаружения токсинов *C. difficile* и в настоящее время доступны многочисленные коммерческие тест-системы. Их вариабельная и в целом недостаточная хорошая производительность сделали необходимым развитие других методов, таких как иммунологические методики определения ГДГ и молекулярные тесты для обнаружения генов токсинов [171, 173, 174]. В то время как методика ИФА для определения токсинов остается нечувствительной к обнаружению токсигенных штаммов *C. difficile* в сравнении с вышеупомянутыми более удачными технологиями, показатели чувствительности варьируют среди доступных тестов ИФА для определения токсинов. Следует принять во внимание результаты как спонсорских, так и неспонсируемых исследований при выборе относительно более чувствительного теста ИФА для общего использования [171]. Кроме того, есть некоторые свидетельства того, что новые тест-системы на основе ИФА улучшили чувствительность по сравнению с теми, которые изучались в более старых исследованиях [175].

Имунологические методики по определению глутаматдегидрогеназы (ГДГ) позволяют обнаружить высококонсервативный фермент (общий антиген), присутствующий в высоком содержании во всех изолятах *C. difficile*. Поскольку данный антиген присутствует как в токсигенных, так и в нетоксигенных штаммах, тесты по определению ГДГ не обладают высокой специфичностью и

**Таблица 3.** Тесты для диагностики инфекции *Clostridium difficile* (в порядке снижения чувствительности)

Тест	Чувствительность	Специфичность	Определяемый субстрат
Токсигенная культура (ТК)	Высокая	Низкая <sup>1</sup>	Вегетативные клетки или споры <i>C. difficile</i>
Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)	Высокая	Низкая/Умеренная	Нуклеиновые кислоты <i>C. difficile</i> (гены, кодирующие синтез токсина)
Глутаматдегидрогеназа (ГДГ)	Высокая	Низкая <sup>1</sup>	Общий антиген <i>C. difficile</i>
Тест нейтрализации цитотоксичности в культуре клеток (CCNA)	Высокая	Высокая	Свободные токсины
Определение токсина А и В с помощью ИФА	Низкая	Умеренная	Свободные токсины

<sup>1</sup> Должен комбинироваться с тестом по определению токсина.

**Таблица 4.** Основные тесты для диагностики инфекции *Clostridium difficile*, доступные в настоящий момент на территории РФ

Наименование	Производитель	Принцип
Xpert <i>C. difficile</i>	Cepheid, США	Экспресс-тест для определения токсин-продуцирующих штаммов <i>C. difficile</i> методом ПЦР-РВ. Детекция токсина В, бинарного токсина и определение делеции гена <i>tcdC</i> (предположительная идентификация гипervирулентных штаммов).
<i>C. difficile</i> A+B One Step Assay	Novamed Ltd, Израиль	Экспресс-тест для качественного определения токсинов <i>C. difficile</i> иммунохроматографическим методом, с дифференцировкой типа токсина.
VIDAS <i>C. difficile</i> Toxin A&B	bioMerieux SA, Франция	Тест для качественного определения токсинов <i>C. difficile</i> методом иммуноферментного флуоресцентного анализа. Не дифференцирует тип токсина.
Xpert™ <i>C. difficile</i> Toxin A/B	Oxoid, Великобритания	Экспресс-тест для качественного определения токсинов <i>C. difficile</i> иммунохроматографическим методом. Не дифференцирует тип токсина.
ImmunoCard STAT! Toxin A&B	Meridian Bioscience Europe S.R.L., США	Экспресс-тест для качественного определения токсинов <i>C. difficile</i> иммунохроматографическим методом. Не дифференцирует тип токсина.
Ridascreen <i>Clostridium difficile</i> Toxin A/B	R-Biopharm AG, Германия	Тест для качественного определения токсинов <i>C. difficile</i> методом ИФА. Не дифференцирует тип токсина.
<i>Clostridium diff.</i> toxin A+B Ag EIA stool	DRG Instruments GmbH, Германия	Тест для качественного определения токсинов <i>C. difficile</i> методом ИФА. Не дифференцирует тип токсина.
Serazym <i>Clostridium difficile</i> toxin A&B	Seramun Diagnostica GmbH, Германия	Тест для качественного определения токсинов <i>C. difficile</i> методом ИФА. Не дифференцирует тип токсина.

должны комбинироваться с другим методом (обычно тест по обнаружению токсина). Определение ГДГ является начальным этапом скрининга в 2- и 3-шаговых алгоритмах, где это исследование комбинируется с тестом по обнаружению токсина и/или молекулярной методикой обнаружения гена токсина. Подобная комбинация позволила получить быстрые результаты и улучшить чувствительность в сравнении с определением только токсина с помощью ИФА, и может быть экономически выгодной [171, 173, 174].

Хотя упоминания методики МАНК для идентификации *C. difficile* в стуле стали появляться в литературе в начале 1990-х гг., первая разрешенная FDA платформа стала доступна в США только в 2009 г. [171]. Существует, по меньшей мере, 12 доступных в США коммерческих тест-систем, которые детектируют различные гены-мишени, включая *tcdA*, *tcdB* и 16S рРНК. Эти тесты более чувствительны для детекции *C. difficile*, чем определение токсинов с помощью ИФА (и, возможно, чем определение ГДГ с помощью ИФА), однако менее чувствительны, чем ТК. Тем не менее, показатели положительного прогностического значения МАНК для ИКД варьируют от низкого до умеренного в зависимости от распространенности заболевания и порога чувствительности конкретной системы.

Оптимальный метод лабораторной диагностики ИКД пока не определен, так как пациенты могут быть носителями токсигенных штаммов, но не иметь клинического заболевания; это наблюдение было сделано в ранних исследованиях вскоре после открытия *C. difficile* [75, 176]. Кроме того, диарея у госпитализированных пациентов встречается часто, при этом *C. difficile* является причиной менее 30% случаев, а часто лишь у 5-10% пациентов [176-178]. Консенсус относительно наилучшего метода лабораторного исследования отсутствует. Большая часть литературы по диагностике, сравнивающая различные лабораторные методики, ограничена использованием несовершенного стандарта для сравнения (например, стандарты, отличные от клинических), или референтного метода, который не был стандартизован (CCNA или токсигенный компонент ТК) [179]. Кроме того, использование для сравнения несоответствующего референтного метода является постоянно встречающейся проблемой (например, использование ТК для оценки точности теста по определению токсина, в то время как правильной методикой сравнения является CCNA). Кроме того, сравнительные методы часто выполняются без знания распространенности истинного заболевания в популяции, основываясь только на клинических проявлениях. Очень мало исследований,



которые включают клиническую оценку в результаты анализа производительности теста. Это обсуждается ниже. Наконец, большая часть литературных данных получена из отдельных центров и/или недостаточна для формулировки окончательных выводов, на которых основываются рекомендации; таким образом, существующая методология GRADE недостаточно адаптирована для оценки силы рекомендации с использованием типов данных, доступных в настоящее время в отношении диагностических тестов.

Принимая во внимание перечисленные сложности и малочисленность крупных проспективных исследований, рекомендации, хотя и в некоторых случаях сильные, основаны на очень низком или низком качестве доказательности данных.

В 2011 г. Dubberke и его коллеги провели наблюдательное исследование среди 150 пациентов для оценки влияния клинических симптомов (>3 эпизодов диареи в течение 24 часов перед взятием образца стула, или диарея плюс жалобы пациента на боли или спазмы в животе) на интерпретацию диагностических тестов для ИКД [168]. Хотя исследование слишком мало по объему для формулировки окончательных выводов, оно указало на некоторые важные предостережения в отношении диагностических оценок. Авторы оценили 8 диагностических тестов, в том числе 2 для определения токсина с помощью ИФА, тест на ГДГ, коммерческую тест-систему CCNA и 3 МАНК [168]. Для всех образцов был также выполнен тест ТК. Были оценены два референтных стандарта, каждый с учетом и без учета симптомов пациента. Распространенность истинной ИКД на основе золотого стандарта, включающего клинически значимую диарею и положительный результат ТК, составляла 11% [168]. Однако эта частота была определена только для первых 100 образцов и, учитывая применение относительно неспецифической (ТК) методики тестирования, вероятно, имело место завышение истинной частоты ИКД. Как и ожидалось, с учетом выбора референтного метода (ТК), тесты по определению токсина выявили меньшее число положительных образцов. И, наоборот, ГДГ и МАНК обнаружили большее число положительных образцов. В сравнении с указанным «золотым стандартом» (ТК) наименее чувствительной методикой была CCNA (чувствительность 62,9%; 95% ДИ 46,3-76,8%) и один из тестов ИФА по определению токсина А/В (чувствительность 80%; 95% ДИ 64,1-90%) [168]. Наиболее чувствительными методами (>90%) были определение ГДГ, все системы МАНК и одна из систем ИФА, где использовались замороженные образцы стула. Хотя все методики имели отрицательные прогностические значения >95%, положительные прогностические значения (ППЗ) для ГДГ и МАНК составляли <50%, что указывало на то, что у многих пациентов, которые не соответствовали клиническим критериям диареи [168], результаты были положительными. С другой стороны, ППЗ тест-системы TechLab для определения токсина с помощью ИФА (особенно при использовании методики замораживания-оттаивания) составило 59%. Другие важные наблюдения в рамках данного исследования включили тот факт, что 19% пациентов получали слабительное в течение 48 часов до начала исследования, а у других 36% пациентов,

у которых проводились исследования, отсутствовала клинически значимая диарея, что указывает на необходимость улучшения валидированных критериев для принятия решения о необходимости проведения диагностических мероприятий [168].

Kaltsas и соавт. попытались понять клиническое и эпидемиологическое влияние перехода от двухэтапного алгоритма, который включал скрининг с определением ГДГ и затем CCNA, к применению МАНК для диагностики ИКД в крупной онкологической клинике [180]. Результаты теста для 128 образцов оценивались в контексте симптомов, тяжести заболевания и результатов лечения пациента. Оценивались два периода времени: с мая по август 2008 г. и с марта по май 2010 г. [180]. Для обоих периодов времени случаи ИКД определялись при наличии клинических симптомов, включая диарею (84%), лихорадку и абдоминальную боль (4%), тошноту и рвоту (2%), боль в животе, лейкоцитоз или сепсис (по 2%), и лихорадку (1%) с положительным результатом МАНК или CCNA [180]. В первом периоде, в отличие от второго, использовались различные тест-системы МАНК, при этом не было предоставлено никакой информации об общей частоте положительных результатов теста или других показателей распространенности ИКД в исследуемой популяции. Тестирование на наличие ИКД проводилось на образцах стула во время диареи (84%) и без таковой (16%) у пациентов, у которых могло быть очень трудно интерпретировать истинное клиническое значение диареи, а именно у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих интенсивную химиотерапию [180]. Не было статистически значимого различия в клинических проявлениях на момент начала инфекции и тяжести заболевания между положительными пациентами только по результатам МАНК в сравнении с теми, диагноз которых был согласован на основании МАНК и двухэтапного диагностического алгоритма [180]. Среди 23 пациентов с отрицательным результатом определения токсина, но которые были МАНК-положительными, и которые не получали лечение, единственным возможным неблагоприятным исходом был рецидив у 3 пациентов; однако только у 15 (65%) пациентов имела место диарея в день исследования [180]. Рецидивирование ИКД было более распространено у пациентов, у которых оба теста были положительными, нежели чем в ситуации, когда положительным был только МАНК (31% против 14%,  $P=0,03$ ). Таким образом, не до конца понятно, о чем говорят результаты в данной умеренной по размеру группе пациентов с трудно интерпретируемыми случаями (пациенты с высокой частотой диареи, обусловленной множественными факторами), за исключением влияния двукратного увеличения частоты случаев *C. difficile* при переходе на более чувствительную, но, вероятно, менее специфическую методику МАНК [180].

В однолетнем проспективном когортном исследовании в Квебеке Longtin и соавт. оценили влияние диагностических методик на показатели частоты ИКД и возникновение осложнений [181]. ИКД определялась как подтвержденная диарея ( $\geq 3$  эпизодов неоформленного или жидкого стула) в течение <24 часов и симптомы продолжительностью  $\geq 24$  часов в сочетании с положительным тестом по определению токсин-продуциру-

ющего штамма *C. difficile* или же клинический диагноз на основе гистологического исследования или наличия псевдомембран при колоноскопии [181]. Структурированные формы регистрации данных были использованы для проспективного сбора информации в отношении осложнений и соответствия пациентов с положительными результатами тестов определению случая. Все направленные в лабораторию образцы были исследованы с помощью методики МАНК, которая обнаружила ген токсина В, и трехэтапного алгоритма, который начинался со скрининга на ГДГ с последующим тестированием на присутствие токсина А/В с помощью ИФА [181]. Образцы, которые были положительными при применении обоих методов (МАНК и трехэтапный алгоритм), считались положительными в отношении *C. difficile*. ГДГ-положительные, но отрицательные при определении токсина с помощью ИФА образцы повторно тестировались с использованием ССНА [181]. Врачам и специалистам по инфекционному контролю сообщалось только о результатах теста МАНК. Всего за однолетний период было исследовано 1321 образцов стула от 888 пациентов, из которых 17% были положительными на основании теста МАНК, а 12,3% были положительными при использовании трехэтапного алгоритма [181]. Было зарегистрировано 85 случаев ИКД, связанных с оказанием медицинской помощи, диагностированных на основании МАНК, тогда как только 56 из этих случаев были определены с помощью ИФА/ССНА ( $P=0,01$ ). Осложнения (30-дневная летальность, колэктомия, перевод в ОРИТ или повторная госпитализация в связи с рецидивом) чаще встречались среди пациентов, у которых были положительны обе методики (МАНК и трехэтапный алгоритм), в сравнении со случаями, диагностированными только с помощью МАНК (39% против 3%,  $P<0,001$ ). Основным ограничением этого исследования было то, что он выполнялся в одном центре, и только некоторые из образцов были исследованы с помощью общепризнанного «золотого стандарта» (т.е., ССНА). Тем не менее, эти данные подтверждаются результатами, полученными Planche и соавт., которые обсуждаются ниже [182].

Planche и соавт. сделали попытку валидировать референтные методы диагностики *C. difficile*, а именно методики ТК и ССНА, в соответствии с клиническими исходами в попытке получить оптимальный диагностический лабораторный метод [182]. Это было крупное наблюдательное многоцентровое исследование, включившее 12420 рутинно собранных образцов кала. Авторы изучили результаты 2 эталонных тестов (ТК и ССНА), а также 4 коммерческих методов: 2 по определению токсина А/В с помощью ИФА, тест по определению ГДГ и МАНК [182]. Был собран ограниченный объем клинических данных (у всех пациентов была диарея, но частота стула не была известна), а результаты оценивались у 6522 пациентов, которые были стратифицированы на 3 группы следующим образом: ССНА-положительные (группа 1,  $n=435$ ), ТК-положительные, но ССНА-отрицательные (группа 2;  $n=207$ ) и отрицательные по результатам обеих методик (группа 3;  $n=5880$ ). При проведении однофакторного анализа лейкоцитоз был выше в группе 1, чем в группе 2 или 3, а показатели общего числа лейкоцитов были одинаковыми в группах 2 и 3.

Однако в обеих группах 1 и 2 были одинаково низкие уровни сывороточного альбумина в сравнении с группой 3; в группе 2, но не в группе 1, был зафиксирован более высокий средний прирост креатинина, чем в группе 3. Обе группы 1 и 2 имели аналогично более длительную среднюю продолжительность пребывания в стационаре (до и после тестирования), чем в группе 3. Летальность по всем причинам в течение 30 дней была значимо выше в группе 1 (16,6%), чем в группе 2 (9,7%) ( $P=0,022$ ). Летальность в группе 2 существенно не отличалась от контрольной группы (8,6%) [182]. Когда анализ проводился с использованием МАНК вместо ТК, результаты были схожими, с абсолютной разницей в летальности между пациентами, которые были ССНА-положительными в сравнении с МАНК-положительными, но ССНА-отрицательными пациентами – 6,9% ( $P=0,004$ ). Комбинация определения ГДГ и определения токсина с помощью ИФА (тест-система TechLab) была практически идентична по эффективности тесту ССНА. В многофакторной модели логистической регрессии пациенты группы 1 были старше и имели более высокие лейкоцитоз, повышение креатинина сыворотки, уровень снижения альбумина и 30-дневную летальность в сравнении с группой 3 [182]. Продолжительность пребывания в стационаре не была независимо связана с группой 1, а все другие групповые сопоставления, включая летальность в группе 1 в сравнении с группой 2, не были значимыми. Невозможность обнаружить различия в показателях летальности в группе 1 в сравнении с группой 2 при многофакторном анализе может быть связана со значимо меньшим числом пациентов в группе 2, чем в группе 3. Еще одним ограничением была относительно низкая распространенность ИКД в исследуемой популяции на основании частоты положительных результатов теста ССНА (5,9%) или ТК (8,3%); это отражало национальные показатели частоты ИКД на тот момент времени.

Данные клинических исходов были доступны для 69% (143/206) стационарных пациентов с дискордантными результатами референтного метода. Из данной группы 75 (52%) пациентов, которые были ТК-положительными, но ССНА-отрицательными, не получали никакого лечения ИКД. Среди 4 из 75 случаев, которые были ТК-положительными и ССНА-отрицательными, которые погибли и не получали терапию ИКД, ни у одного не было диагноза этой инфекции в свидетельстве о смерти. Кроме того, у 64 из 143 (45%) пациентов с дискордантным результатом референтного метода не было зарегистрировано диареи в их контрольных картах; для остальных пациентов средняя продолжительность диареи составляла 2 дня.

Авторы пришли к выводу, что пациенты с положительным результатом теста по определению токсинов должны получать лечение, а пациенты с положительным результатом ТК и/или только МАНК, могут считаться «выделителями», и могут представлять риск с точки зрения инфекционного контроля, но не требуют терапии.

В исследовании Planche и соавт., которое было основано на валидации сравнительных результатов тестов, авторы рекомендовали использовать многостадийный алгоритм, такой как скрининг с определением ГДГ и подтверждение положительных результатов с помо-

щью «чувствительного» ИФА для детекции токсина А/В [182] (это входило в национальные британские рекомендации с 2012 г.). Методики ИФА для определения 2 токсинов, использованные в исследовании, Meridian Tox A/B и TechLab, имели значимо различающиеся показатели чувствительности 69,2% (95% ДИ 64,3-73,8%) и 82,3% (95% ДИ 78,1-85,9%), соответственно [182].

Информация в пользу применения только теста по определению токсина Meridian Tox A/B вместо МАНК для диагностики ИКД приведена в более позднем исследовании Polage и соавт., которое было крупным (n=1416) проспективным когортным исследованием, проведенном в одном академическом медицинском центре, где авторы оценили естественное течение заболевания и потребность в лечении у пациентов, у которых был положительный тест ИФА по определению токсина в сравнении с пациентами с отрицательным результатом ИФА-теста, но с положительным результатом ПЦР (ослепленные данные) [183]. В токсин-положительной/ПЦР-положительной группе был 131 пациент (9,3%), 162 пациента были токсин-отрицательные/ПЦР-положительные (11,4%), а 1123 пациента были токсин-отрицательные/ПЦР-отрицательные. Демографические данные пациентов были одинаковыми среди всех трех групп, равно как и доля пациентов с лейкопенией, почечной недостаточностью и гипоальбуминемией. В токсин-положительной/ПЦР-положительной группе было большее число случаев диареи и ее большая продолжительность, большее число случаев предшествующей антибиотикотерапии и большее число пациентов с лейкоцитозом. В многофакторной модели частота связанных с ИКД осложнений была самой высокой в токсин-положительной/ПЦР-положительной группе в сравнении с пациентами в токсин-отрицательной/ПЦР-положительной и токсин-отрицательной/ПЦР-отрицательной (7,6% против 0% против 0,3%;  $P < 0,001$ ) группах. Частота осложнений, связанных с ИКД, была сходной между ПЦР-положительными/токсин-отрицательными пациентами и пациентами, которые были отрицательными по обоим тестам (0% против 0,3%;  $P > 0,99$ ). С точки зрения летальности были отмечены аналогичные результаты. У пациентов с токсин-положительным/ПЦР-положительным профилем было 11 случаев смерти от ИКД, одна смерть в когорте только с ПЦР-положительным тестом, и отсутствие случаев смерти в группе с отрицательными результатами тестов ( $P < 0,001$ ). Авторы также оценили повторное тестирование и лечение в пределах 14 дней с момента появления симптомов в качестве суррогатных маркеров сохраняющейся клинической настороженности в отношении ИКД или начала эмпирической терапии ИКД в токсин-отрицательной/ПЦР-положительной группе, и далее в течение 15- и 30-дневных периодов после появления симптомов для оценки рецидива или затяжного течения ИКД в течение последнего временного периода. Шестьдесят один (37,7%) токсин-отрицательный/ПЦР-положительный пациент подверглись повторному тестированию и у 8% были обнаружены токсины. Хотя ни у одного из пациентов не было связанных с ИКД осложнений, у одного пациента ИКД была расценена в качестве фактора, способствовавшего летальному исходу.

В течение раннего периода только 21 пациент (13%)

завершил полный курс терапии и почти 60% пациентов не получали никакого лечения [183]. Аналогичным образом, в более поздний период (через 15-30 дней после начала) большинство (78%) токсин-отрицательных/ПЦР-положительных пациентов не получали никакого лечения. В течение этого периода пациенты, у которых был положительный результат определения токсина, в 2 раза чаще подвергались повторному тестированию и в 3 раза чаще имели положительный результат в сравнении с токсин-отрицательными/ПЦР-положительными пациентами. Авторы делают вывод о том, что положительный результат определения токсина с помощью ИФА был лучшим предиктором осложнений и летального исхода, связанных с ИКД, и исходы у пациентов, которые были положительны только по результатам ПЦР, были сопоставимы с таковыми у пациентов, которые были отрицательными по результатам обоих тестов. Применение только молекулярных тестов, вероятно, приведет к гипердиагностике и ненужной терапии. Существует несколько преимуществ этого исследования, включая оценку большого числа пациентов, проспективный дизайн исследования и анализ исходов у пациентов. Слабые стороны включают в себя тот факт, что это было одноцентровое исследование, а распределение рисков между двумя группами не было эквивалентным. Кроме того, эмпирическая терапия могла оказать влияние на результаты у некоторых пациентов в токсин-отрицательной/ПЦР-положительной группе.

Отсутствие токсина в стуле может не быть прогностическим фактором тяжести ИКД. Исследователи из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе попытались оценить значимость выявления *S. difficile* в образцах пациентов в отсутствие токсинов, например, в МАНК-положительных, ИФА-отрицательных случаях [184]. Целью было определить, есть ли вероятность более легкого течения заболевания у пациентов с отрицательными результатами теста определения токсина *S. difficile* с помощью ИФА, но у которых был положительный результат МАНК [184]. Ретроспективный обзор регистрационных карт был выполнен после завершения лабораторных исследований. Пациенты были отобраны на основе исходного результата МАНК, с выбором одного МАНК-отрицательного на каждого МАНК-положительного пациента до того момента, пока не был достигнут прогнозируемый необходимый размер выборки для проверки вышеуказанной гипотезы. Таким образом, в исследование было включено 296 пациентов, при этом 143 были классифицированы как имеющие истинную ИКД (48% когорты) на основании нескольких разных результатов, некоторые из которых, вероятно, не были специфичными в отношении ИКД [184]. Среди 143 пациентов с ИКД не было различий в положительных результатах теста определения токсина с помощью ИФА между пациентами с легким и тяжелым течением заболевания (49% против 58%;  $P = 0,31$ ) в соответствии с критериями Zar и соавт.; однако у пациентов с легким течением показатели летальности от всех причин были в 2,7 раза ниже [184, 185]. Несмотря на то, что у пациентов с положительными результатами теста определения токсина с помощью ИФА было значительно более длительное

совокупное пребывание в стационаре, авторы пришли к выводу, что из-за столь же низкого числа положительных результатов теста определения токсина с помощью ИФА, как при менее выраженном, так и более тяжелом течении заболевания, МАНК-положительные/ИФА-отрицательные результаты являются клинически значимыми, и поэтому МАНК следует использовать для диагностики ИКД [184]. Это исследование, вероятно, имело недостаточную статистическую мощность и в нем могли иметь место отклонения, связанные с его ретроспективным дизайном и субоптимальным выбором теста определения токсина с помощью ИФА; кроме того, используемый референтный метод (токсигенная культура) для оценки результатов определения токсина с помощью ИФА не был идеальным, что могло быть причиной недостаточно точной оценки чувствительности последнего теста.

Таким образом, если лаборатории не имеют клинических данных и принимают все неоформленные образцы кала для тестирования, наиболее целесообразно использовать диагностический подход, который включает в себя более специфичный в отношении ИКД тест, такой как относительно чувствительный тест по определению токсина в составе многоэтапного алгоритма.

### **VIII. Какой из методов наиболее чувствителен для диагностики ИКД в образцах стула пациентов с клиническим подозрением на ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Используйте только МАНК или многоступенчатый алгоритм для тестирования (например, ГДГ плюс токсин, ГДГ плюс токсин, подтвержденный МАНК или МАНК плюс токсин), но не только тест для определения токсина, если есть предварительно согласованные институциональные критерии для отправки в лабораторию образца стула пациента (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### *Резюме по научному обоснованию*

Одним из первых исследований, где была использована клиническая информация с целью валидации молекулярного диагностического теста на основании «in-house» системы который обнаруживал ген токсина В (*tcdB*), было исследование Peterson и соавт. [169], проведенное до момента появления первого одобренного FDA молекулярного теста. Этот тест ПЦР в режиме реального времени сравнивали с ТК, определением токсина с помощью ИФА и «in-house» ССНА [169]. Авторы выполнили две клинические оценки. Для ретроспективных и проспективных исследований использовался контрольный список валидированных клинических критериев для диагностики инфекции *C. difficile* [186]. Токсигенная культура использовалась в качестве референтного метода для других тестов в ретроспективном исследовании, а референтным методом для проспективного исследования была диарея, определяемая как  $\geq 3$  жидких стула в течение, по меньшей мере, 1 дня и  $\geq 2$  положительных результатов теста [169]. На начальном этапе исследования (ретроспективная клиническая оценка) авторы отметили плохое качество документации, в связи с чем клинические критерии не могли быть использованы для оценки

корреляции с результатами теста [169]. В сравнении с токсигенной культурой чувствительность при определении токсина с помощью ИФА составляла 66,7%, а специфичность – 91,8%, при этом значения для ПЦР-анализа были соответственно 94,4% и 96,8% [169]. Для второго исследования пациенты были опрошены проспективно, а среди 350 пациентов с 365 отдельными эпизодами вероятной ИКД у 39% пациентов не было достаточной частоты диареи для проведения тестов, и в последующем они не были исследованы [169]. В данном анализе было 30 истинноположительных результатов [169]. ПЦР была более чувствительной методикой (93,3%), чем определение токсина с помощью ИФА (73,3%,  $P < 0,05$ ) и прямая оценка цитотоксичности (76,7%). Авторы пришли к выводу, что ПЦР превзошла другие диагностические методы у пациентов, которые отвечали клиническим критериям инфекции *C. difficile*. В целом, дизайн этого исследования был достаточно сложным с различными референтными методиками для двухгруппового исследования, и, несмотря на проспективный дизайн второго исследования, ограничениями были очень небольшое количество пациентов с положительными результатами и тот факт, что исследование было одноцентровым.

В более поздней публикации Berry и соавт. проспективно оценили насколько точно и надежно быстрая методика на основе ПЦР коррелирует с клиническим диагнозом ИКД [187]. Тест-систему GeneXpert для диагностики *C. difficile* сравнивали с ССНА и алгоритмом определения ГДГ/токсина А/В с помощью ИФА. Клинический диагноз, выставляемый командой многопрофильных экспертов, служил эталоном для оценки различных характеристик исследуемых тестов (было выполнено  $> 1000$  тестов ПЦР и ССНА). Шестьдесят два пациента были как ПЦР-, так и ССНА-положительными, и еще 59 образцов были только ПЦР-положительными, среди которых 54 (91,5%) были у пациентов с клиническим диагнозом ИКД. Когда была проведена оценка скринингового теста на ГДГ, 16,2% пациентов с клинической ИКД не были бы обнаружены. При комбинации теста на ГДГ и ИФА, были бы пропущены 59,7% пациентов с ИКД (положительный тест на ГДГ, отрицательный тест ИФА на токсины). Пациенты, которые были ССНА-положительные/ПЦР-положительные, имели более высокий показатель 30-дневной летальности от всех причин в сравнении с ССНА-отрицательными/ПЦР-положительными пациентами. В этом исследовании представлены только данные, полученные после повторного тестирования неопределенных результатов. Заявленное ППЗ равно 91,9%, с использованием клинического диагноза в качестве эталона, намного выше, чем обнаруженное где-либо еще [183]. Пациенты не отслеживались в течение длительного периода времени для оценки других клинических исходов.

Таким образом, при проведении тщательного скрининга у пациентов в отношении клинических симптомов, которые, вероятно, связаны с ИКД (по крайней мере, 3 эпизода жидкого или неоформленного стула в течение  $\leq 24$  часов при наличии антибиотикотерапии в анамнезе), то лучшей диагностической методикой будет высокочувствительный тест, например, МАНК или многоступенчатый алгоритм (ГДГ плюс токсин; ГДГ плюс токсин, подтвержденный МАНК; или МАНК плюс токсин). Двух-

или трехступенчатый подход увеличивает ППЗ в сравнении с одноэтапным тестированием.

Говоря о рекомендациях ESCMID по диагностике инфекций, вызванных *S. difficile* [6], применительно к вопросам VII и VIII документа, следует отметить сходную позицию авторов о необходимости применения многоступенчатого алгоритма. В целом, диагноз ИКД должен основываться на клинических признаках и симптомах в комбинации с лабораторными тестами, при этом решение о необходимости терапии ИКД является клиническим и может быть обоснованным даже в случае отрицательных результатов всех лабораторных тестов (рекомендация по надлежащей практике). Авторы не рекомендуют применение однократного быстрого теста в качестве самостоятельной диагностической методики в связи с низким ППЗ в эндемичной ситуации (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Однозначной является рекомендация о применении 2-ступенчатого алгоритма (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности), при этом он должен начинаться с МАНК или ГДГ ИФА, а образцы с отрицательным результатом первого теста могут быть расценены как отрицательные (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). С другой стороны, образцы с положительным результатом первого теста должны быть в дальнейшем исследованы с целью определения токсина А/В с помощью ИФА. Образцы с положительным результатом второго теста могут быть расценены как ИКД-положительные (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). В качестве альтернативного алгоритма авторы предлагают скрининг образцов как в отношении ГДГ, так и токсина А/В с помощью ИФА. Образцы с конкорданными положительными или отрицательными результатами могут быть расценены как таковые, в то время как образцы с отрицательным результатом ГДГ, но положительным в отношении токсина, нуждаются в повторном тестировании, поскольку это является по сути неверным результатом (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Образцы с положительным результатом первого теста и отрицательным результатом второго, а также ГДГ-положительные, но токсин А/В-отрицательные образцы могут представлять собой образцы с ИКД или указывать на носительство *S. difficile* и могут быть дополнительно исследованы с помощью ТК или МАНК (если это не было проведено ранее) (слабая рекомендация, умеренный уровень доказательности). В случае вспышки инфекции авторы рекомендуют проводить ТК и молекулярное типирование выделенных штаммов (рекомендация по надлежащей практике). У пациентов с подозрением на кишечную непроходимость авторы рекомендуют использовать ректальный мазок для токсигенной культуры, МАНК или ГДГ ИФА (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

## IX. Какова роль повторного тестирования? Существуют ли бессимптомные пациенты, у которых необходимо провести повторное тестирование, включая тест на излечение?

### Рекомендации

1. Не проводите повторное тестирование (в пределах 7 дней) во время одного и того же эпизода диареи и не исследуйте образцы стула от бессимптомных пациентов, за исключением эпидемиологических исследований (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### Резюме по научному обоснованию

Вопрос о том, следует ли вообще проводить, либо когда следует повторно проводить тестирование в отношении ИКД, по своей сути связан с точностью используемого рутинного диагностического метода. Методы с субоптимальной чувствительностью в отношении *S. difficile* (например, изолированное определение токсинов с помощью ИФА) часто приводили к необходимости повторного тестирования. Определенный парадокс заключается в том, что использование тестов с субоптимальной специфичностью при многократном повторном тестировании сопровождается высоким риском того, что в конечном итоге могут быть получены ложноположительные результаты. В идеале, при отсутствии четких изменений в клинических проявлениях при подозрении на ИКД (т.е., изменение характера диареи или новые подтверждающие клинические данные), повторное тестирование не должно выполняться. Эти рекомендации связаны с вышеупомянутыми проблемами, а также основаны на исследованиях, показавших, что диагностическая польза от повторного тестирования в пределах 7 дней (определение токсина А/В с помощью ИФА или МАНК) составляет приблизительно 2% [188, 189]. Кроме того, использование высокочувствительных диагностических методик (например, двухэтапные алгоритмы или только МАНК) означает, что одиночные тесты имеют очень высокое отрицательное прогностическое значение (обычно >99%) в отношении ИКД.

Более значимая роль повторного тестирования может быть в эпидемических условиях, где возникновение ИКД происходит более часто [190, 193]. Для симптоматических пациентов с высокой клинической вероятностью ИКД, но отрицательным тестом на ИКД, особенно у пациентов с ухудшением симптомов, следует рассмотреть необходимость проведения повторного тестирования. Это не является аналогичным рутинному повторному тестированию, учитывая, что подавляющее большинство пациентов с подозрением на ИКД не имеют этого заболевания.

Учитывая, что рецидивирующая ИКД встречается достаточно часто, возвращение симптоматики после успешного лечения и прекращения диареи следует оценить путем проведения повторного диагностического исследования. Тестирование на наличие рецидива ИКД должно в идеале включать обнаружение токсинов, поскольку персистенция токсигенных штаммов *S. difficile* часто может иметь место после инфекции. У пациентов в течение нескольких месяцев после ИКД может иметь место нарушенный общесоматический статус и в течение длительных периодов времени у них могут наблюдаться изменения со стороны функции кишечника. В одном исследовании,

где все пациенты с ИКД с рецидивирующей диареей были протестированы на наличие токсина в стуле, 35% полученных результатов были отрицательными [192]. Эмпирическая терапия, то есть в отсутствии диагностического подтверждения предполагаемого рецидива, не рекомендуется, так как это может быть ненужным и действительно опасным для восстановления микробиома.

Помимо этого, не установлена клиническая ценность повторного тестирования в отношении ИКД для установления факта излечения; >60% пациентов могут оставаться *C. difficile*-положительными даже после успешно проведенной терапии [193, 194].

Авторы Европейских рекомендаций по диагностике инфекций, вызванных *C. difficile* [6], указывают на то, что повторное тестирование после первого положительного образца во время одного эпизода диареи не рекомендуется в случае эндемической ситуации (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности), однако повторное исследование после первого отрицательного образца во время одного эпизода диареи может быть полезным в отдельных случаях при сохранении клинического подозрения в эпидемических условиях или в случаях высокой клинической вероятности в эндемических ситуациях (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Аналогичным образом авторы не рекомендуют проведения теста для оценки излечения (рекомендация по надлежащей практике).

**Х. Улучшает ли диагностику ИКД определение фекального лактоферрина или другого биологического маркера помимо обнаружения токсигенного *C. difficile*? Может ли это указать на когорту пациентов с более тяжелым течением заболеванием?**

*Рекомендации*

1. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование биологических маркеров в качестве дополнения к диагностическим мероприятиям (без рекомендации).

*Резюме по научному обоснованию*

В течение последних нескольких десятилетий разрабатывалось множество биомаркеров в образцах кала с целью дифференциации воспалительных причин диареи от невоспалительных состояний, таких как синдром раздраженной толстой кишки. Лактоферрин представляет собой находящийся в нейтрофилах гликопротеин, связывающий железо, и его концентрация в кале пропорциональна количеству присутствующих нейтрофилов [195]. Кальпротектин представляет собой кальцийсвязывающий белок, обнаруженный в цитозоле нейтрофилов [195]. Также исследовалась секреция цитокинов в кишечнике, таких как интерлейкин-8 и интерлейкин-1β [196-198]. Хотя они и играют определенную роль в диагностике ВЗК, их польза для диагностики ИКД не установлена. Большинство опубликованных исследований включают небольшое или умеренное число пациентов. Проспективных исследований мало. Интерпретация литературы еще более усложняется использованием

различных методов тестирования (латекс-агглютинация против ИФА в случае фекального лактоферрина), отклонением от указанных производителем пограничных значений для интерпретации и другими оказывающими влияние факторами. Некоторые из этих биомаркеров могут быть полезны для выявления пациентов с риском развития тяжелого течения заболевания. Учитывая эти ограничения, рекомендации по их рутинному использованию на настоящий момент не могут быть сделаны.

## ДИАГНОСТИКА (ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПОПУЛЯЦИЯ)

**XI. Когда новорожденному или ребенку младшего возраста следует провести диагностический тест на *C. difficile*?**

*Рекомендации*

1. Из-за высокой распространенности бессимптомного носительства токсигенных штаммов *C. difficile* у детей младшего возраста, не рекомендуется рутинное тестирование на ИКД у новорожденных и детей ≤12 месяцев с диареей (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

*Резюме по научному обоснованию*

Частота бессимптомной колонизации *C. difficile* среди младенцев может превышать 40% [133, 140, 151]. Показатели колонизации среди госпитализированных новорожденных выше таковых у здоровых детей [133]. Хотя частота колонизации снижается в течение первого года жизни, периодическое обнаружение токсина *C. difficile* может сохраняться на протяжении всего младенчества [199]. Токсин *C. difficile* может продолжать обнаруживаться примерно у 15% детей в возрасте 12 месяцев [150]. Таким образом, существует значительный риск получения ложноположительного результата при диагностическом тестировании на *C. difficile* у новорожденных и детей грудного возраста. Другой проблемой принятия решения о том, когда ребенок с диареей должен быть обследован на *C. difficile*, является отсутствие валидированного определения клинически значимой диареи в этой возрастной группе, где частый неоформленный стул является распространенным явлением. Дети в возрасте до 12 месяцев должны быть проверены на наличие *C. difficile* только если у них имеются доказательства присутствия псевдомембранозного колита или токсического мегаколона, или же если у них имеет место клинически значимая диарея при исключении других возможных причин ее возникновения.

**XII. Когда детям в возрасте 1-2 лет и старше 2 лет следует провести диагностический тест для обнаружения *C. difficile*?**

*Рекомендации*

1. Диагностические тесты для обнаружения *C. difficile* не должны рутинно выполняться у детей в возрасте 1-2 лет с диареей, за исключением ситуаций, когда были исключены другие инфекционные и неинфекционные причины (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

2. У детей в возрасте ≥2 лет диагностические тесты для обнаружения *C. difficile* рекомендованы у пациентов с продолжительной или прогрессирующей диареей и на-

личием факторов риска (например, фоновое воспалительное заболевание кишечника или иммуносупрессия), или в случае пребывания в медицинском учреждении, а также при недавнем применении антибиотиков (слабая рекомендация, умеренный уровень доказательности).

#### Резюме по научному обоснованию

Распространенность бессимптомной колонизации *C. difficile* является достаточно высокой на втором году жизни, хотя и в меньшей степени, чем это отмечается у детей до года [136, 150, 151]. Тестирование в этой популяции также следует избегать, за исключением ситуаций, когда были исключены другие инфекционные и неинфекционные причины диареи. Однако к 2-3 годам примерно 1-3% детей являются бессимптомными носителями *C. difficile* (такая же частота, как у здоровых взрослых). Редко некоторые состояния, такие как болезнь Гиршпрунга, могут быть предрасполагающими к развитию ИКД у маленьких детей, и в этой популяции следует рассмотреть необходимость диагностики [200, 201]. Роль *C. difficile* во внебольничной диарее у здоровых детей младшего возраста остается спорной. Исследования у детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом, подтвердили, что *C. difficile* может быть выделен у >50% детей, у которых был идентифицирован альтернативный возбудитель в желудочно-кишечном тракте [202]. В одном недавно опубликованном исследовании было установлено, что среди 100 детей в возрасте до 2 лет, которые были госпитализированы с диареей и у которых был обнаружен токсин *C. difficile*, у всех имело место разрешение диареи независимо от того, была ли проведена специфическая в отношении *C. difficile* терапия [203]. Ограниченные данные показывают, что идентификация нескольких кишечных патогенов (включая *C. difficile*) может предсказывать более серьезную симптоматику [205].

В российских рекомендациях 2015 г. информации по особенностям диагностики ИКД у детей не приведено [7].

В европейских рекомендациях [6] говорится, что у детей младшего возраста отмечается высокая частота бессимптомного носительства *C. difficile*, при этом клинические проявления ИКД регистрируются крайне редко, даже при наличии токсигенных штаммов. Далее авторы ссылаются на экспертное заключение Американской педиатрической академии, рекомендующее проводить исследование на наличие *C. difficile* только при наличии «возраст-специфичных» критериев. Согласно этому документу, диагностический поиск более вероятной этиологии диареи у детей в возрасте до 3 лет должен обязательно проводиться даже при позитивном результате тестов на *C. difficile*. В этой связи авторы европейских рекомендаций делают заключение, что тестирование образцов на *C. difficile* у детей до 3 лет рутинно проводиться не должно (возможно тестирование только по специальному запросу лечащего врача), а у детей старше 3 лет рекомендуется диагностический подход, аналогичный таковому у взрослых пациентов.

## ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ

### Мероприятия по изоляции пациентов с ИКД

#### XIII. Должны ли использоваться индивидуальные палаты и/или специально выделенные туалетные комнаты для изолированных пациентов с ИКД?

##### Рекомендации

1. Размещайте пациентов с ИКД в отдельной палате с выделенным туалетом для снижения риска передачи возбудителя другим пациентам. Если существует ограниченное количество изолированных отдельных палат, отдайте приоритет пациентам с недержанием стула для размещения в них (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. Если проводится групповая изоляция пациентов, то рекомендуется формировать группы, пациенты в которых инфицированы или колонизированы одним и тем же микроорганизмом(ами); т.е. не следует объединять пациентов с ИКД и пациентов с инфекциями, вызванными другими микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

##### Резюме по научному обоснованию

Изоляция пациентов с ИКД или подозрением на ИКД является профилактической мерой, используемой большинством медицинских учреждений, независимо от локальной эпидемиологии; однако часто применяются дополнительные меры, особенно в случае высоких показателей частоты ИКД. Комплекс мероприятий по борьбе с возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью успешно применялся для контролирования крупных вспышек ИКД [204-208]. Этот комплекс включает в себя разноплановые вмешательства, в том числе гигиену рук, меры изоляции, дезинфекцию окружающей среды и политику применения антибиотиков. Тем не менее, часто бывает трудно определить, какие вмешательства были наиболее эффективными в борьбе со вспышкой, поскольку все они выполнялись одновременно.

Тип больничной палаты и возможность мытья рук являются важными элементами профилактики и контроля ИКД. Отдельные палаты могут способствовать улучшению практики инфекционного контроля. В когортном исследовании случаев ИКД, связанных с оказанием медицинской помощи, более высокая частота ИКД была продемонстрирована среди пациентов, находящихся в двухместных палатах, чем в одиночных (17% против 7%;  $P=0,08$ ), при этом был значимо больший риск инфицирования после контакта с соседом по палате, имеющим положительные результаты культурального исследования [71]. Было изучено влияние использования отдельных палат на частоту инфицирования *C. difficile* и другими бактериями после реновации ОРИТ, в состав которого стали входить только отдельные палаты с доступными средствами для мытья рук [209]. Было отмечено значимое снижение частоты ИКД на 43%, хотя другие потенциальные сопутствующие факторы, такие как использование антибиотиков, исследованы не были [209]. Отдельные палаты могут быть недоступны,

и может потребоваться объединить пациентов с ИКД в многоместной палате. Была определена вероятность рецидива среди пациентов с ИКД, поступивших в общую палату, с учетом возможных факторов риска, таких как возраст, сопутствующие заболевания и продолжительная антибиотикотерапия [210]. Было показано, что госпитализация пациентов с ИКД в общую палату является независимым предиктором рецидива [210]. В случае, если проводится групповая изоляция пациентов, то их следует обеспечить отдельными унитазами/суднами для уменьшения риска дальнейшей перекрестной передачи.

Таким образом, пациенты с ИКД должны быть помещены в отдельную палату для снижения риска передачи возбудителя другим пациентам. Если существует ограниченное количество изолированных отдельных палат, пациенты с ИКД с недержанием стула должны быть приоритетными для размещения в отдельных палатах. Если проводится групповая изоляция пациентов, то рекомендуется объединять пациентов, инфицированных или колонизированных одним(и) и тем(и) же микроорганизмом(ами), т.е. не объединять пациентов с ИКД и пациентов с инфекциями, вызванными другими микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

#### **XIV. Должны ли использоваться перчатки и халаты при уходе за изолированными пациентами с ИКД?**

##### *Рекомендации*

1. Медицинский персонал должен использовать перчатки (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) и халаты (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности) при нахождении в палате пациента с ИКД и при уходе за ним.

##### *Резюме по научному обоснованию*

Для контроля вспышек с переменным успехом использовались дополнительные методы изоляции (предупреждение контактов, отдельные палаты и объединение пациентов с активной ИКД) [204, 211, 212]. Контактные меры предосторожности включают использование халатов и перчаток при уходе за пациентами с ИКД. Руки медперсонала могут быть контаминированы спорами *C. difficile*, особенно, когда не используются перчатки и имеет место загрязнение окружающей пациента среды фекалиями [71, 213]. Ношение перчаток в сочетании с гигиеной рук должно снижать концентрацию *C. difficile* на руках медицинского персонала. Проспективное контролируемое исследование по использованию виниловых перчаток при контакте с пациентом показало значительное снижение частоты ИКД с 7,7 случаев на 1000 выписанных больных до применения перчаток до 1,5 случаев на 1000 выписанных больных после начала их использования ( $P=0,015$ ), но что не было отмечено в контрольных палатах, где эта процедура внедрена не была [214]. Также следует соблюдать осторожность для предотвращения загрязнения рук при снятии перчаток.

*C. difficile* был обнаружен на рабочей одежде медицинских сестер, однако нет никаких доказательств того, что униформа является фактором передачи возбудителя пациентам [215]. Использование медицинских халатов было рекомендовано в связи с потенциальным загрязнением и контаминацией *C. difficile* униформы медицин-

ского персонала и высоким качеством доказательности в отношении снижения передачи других кишечных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (т.е. VRE) [216, 217]. Кроме того, тот факт, что перчатки уменьшают передачу, является дополнительным косвенным подтверждением этого и в отношении халатов.

#### **XV. Когда следует применить изоляцию пациента?**

##### *Рекомендации*

1. У пациентов с подозрением на ИКД должны быть предприняты превентивные контактные меры предосторожности в ожидании результатов теста на *C. difficile*, если результаты исследования не могут быть получены в тот же день (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

##### *Резюме по научному обоснованию*

Применение контактных мер предосторожности у пациентов с подозрением на ИКД является важным для получения подтверждающего результата лабораторного исследования, если это требует ожидания. В проспективном исследовании у 100 пациентов с подозрением на ИКД оценивались контаминация кожных покровов, а также среднее время до получения результатов исследований [218]. Возможность контаминации рук медицинского персонала оценивали путем контакта стерильными помещенными в перчатки руками с наиболее часто обследуемыми участками кожных покровов пациента, с последующим помещением перчаток на агар (создание отпечатка) для получения культуры *C. difficile*. У 20 из 100 пациентов (20%) был выставлен диагноз ИКД, однако результаты исследований не были доступны в течение 2,07 дней. Частота выделения *C. difficile* с перчаток рук медицинского персонала после контакта с кожей данных пациентов составила 69%. В этом исследовании было подтверждено, что у пациентов с подозрением на ИКД следует использовать превентивные контактные меры предосторожности в ожидании результатов теста *C. difficile*, если результаты исследования не могут быть получены в день взятия образца.

#### **XVI. Как долго должна продолжаться изоляция?**

##### *Рекомендации*

1. Продолжайте соблюдать контактные меры предосторожности в течение как минимум 48 часов после разрешения диареи (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

2. Продлите соблюдение контактных мер предосторожности до момента выписки, если частота ИКД остается высокой, несмотря на проведение стандартных мероприятий инфекционного контроля в отношении ИКД (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

##### *Резюме по научному обоснованию*

В настоящее время CDC рекомендует, чтобы соблюдение контактных мер предосторожности продолжалось в течение всего периода заболевания [219]. В британских рекомендациях указано о необходимости соблюдения контактных мер предосторожности в течение как минимум 48 часов после разрешения диареи [220]. Содержание в образцах стула *C. difficile* было снижено до необна-



рживаемых уровней у большинства пациентов к моменту разрешения диареи (в среднем 4,2 дня) в проспективном исследовании у 52 пациентов [92]. Однако, на момент разрешения диареи, частота контаминация кожи и окружающей среды оставалась высокой на уровне 60% и 37% соответственно. Кроме того, *C. difficile* обнаруживалась в кале в 56% случаев в течение 1-4 недель после лечения. Продолжайте соблюдать контактные меры предосторожности в течение как минимум 48 часов после прекращения диареи. Нет исследований, которые продемонстрировали бы, что дальнейшее расширение контактных мер предосторожности приводит к снижению частоты ИКД. Продление контактных мер предосторожности до выписки остаются особой мерой контроля, если частота ИКД остается высокой, несмотря на внедрение в отношении ИКД стандартных мер инфекционного контроля [219].

### **VII. Каков рекомендуемый метод гигиены рук (при использовании перчаток) при уходе за изолированными пациентами с ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. В рутинных или эндемичных условиях проводите гигиену рук до и после контакта пациента с ИКД и после снятия перчаток с помощью мыла и воды, или с помощью гигиенического средства для рук на основе спирта (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. В случае вспышки ИКД или в гиперэндемичных (устойчиво высокая частота) условиях рекомендуется проводить гигиену рук с мылом и водой вместо применения гигиенических средств на основе спирта до и после ухода за пациентом с ИКД, учитывая более высокую эффективность удаления спор с помощью мыла и воды (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

3. Мытье рук с мылом и водой предпочтительнее, если есть прямой контакт с фекалиями или областью, где вероятно загрязнение фекалиями (например, область промежности) (рекомендация по надлежащей практике).

#### *Резюме по научному обоснованию*

Передача штаммов *C. difficile* обычно происходит через руки медицинского персонала. После ухода за пациентами с ИКД доля медицинского персонала с контаминацией рук без использования перчаток колеблется от 14% до 59% [71, 84, 213, 221]. Гигиена рук считается одним из краеугольных камней профилактики передачи *C. difficile*, а также большинства других нозокомиальных инфекций. Во многих исследованиях были зафиксированы низкие показатели мытья рук медицинским персоналом, особенно в случае недоступности раковины для мытья рук [222-225]. Внедрение антисептиков на основе спирта рассматривалось как прогрессивный шаг с целью повышения соблюдения гигиены рук. Рекомендации по гигиене рук указывают на необходимость использования средств на основе спирта, но только если руки не соприкасались с биологическими жидкостями или не имеют видимых загрязнений – в этом случае рекомендуется мыть руки с мылом и водой. Антисептики на основе спирта популярны из-за простоты их использования непосредственно в момент контакта с пациентом и их эффективности, связанной с быстрым уничтожением большинства живых бактерий и многих вирусов, которые контаминируют руки. Однако

споры *C. difficile* обладают высокой устойчивостью к действию спирта. Более того, добавление этанола в образцы стула в лаборатории облегчает получение культуры *C. difficile* из данных образцов [226]. В связи с этим, медицинский персонал, который не носит перчатки или чьи руки загрязняются при их снятии, может просто перераспределять споры на поверхности рук при использовании средств на основе спирта. Это может потенциально увеличить риск передачи *C. difficile* пациентам, находящимся под их наблюдением, однако ряд исследований не смогли показать связи между использованием средств гигиены рук на спиртовой основе и увеличением числа случаев ИКД. Было изучено влияние использования продукта для гигиены рук на основе спирта на показатели инфицирования MRSA, VRE и ИКД за 3 года до и после его внедрения [227]. После внедрения частота инфицирования MRSA и VRE снизилась на 21% и 41% соответственно, тогда как частота ИКД не изменилась. Эти результаты в целом неизменны и были воспроизведены в других исследованиях [228-231]. С июля 2004 г. по июнь 2008 г. в Англии и Уэльсе было проведено большое проспективное экологическое прерванное исследование временных рядов, чтобы оценить влияние кампании «Cleanyourhands» (дословно «мойте ваши руки») на показатели госпитальных закупок спиртовых антисептиков и мыла, а также для изучения связи между показателями бактериемии MRSA и ИКД [232]. Закупка этих средств использовалась в качестве ориентировочного показателя соблюдения гигиены рук. Это исследование показало, что увеличение закупок мыла было значимым образом связано со снижением частоты ИКД, в то время как увеличение закупок антисептиков на основе спирта было значимым образом связано с уменьшением частоты бактериемии MRSA.

Применение средств на спиртовой основе сравнивали с другими методами гигиены рук для удаления спор *C. difficile* [233, 234]. В этих исследованиях оценивалась эффективность различных методов мытья рук среди добровольцев с целью удаления спор нетоксигенного штамма *C. difficile*. Было обнаружено, что мытье рук мылом и водой или антибактериальным мылом и водой было более эффективным для удаления спор *C. difficile*, чем применение средств гигиены рук на спиртовой основе. McFarland и соавт. показали, что содержащий хлоргексидин антисептик эффективнее обычного мыла для удаления *C. difficile* с рук медицинского персонала [71]. *Clostridium difficile* была выделена с рук 88% персонала (14 из 16), который использовал обычное мыло. Применение 4% хлоргексидина глюконата снижало частоту до 14% (1 из 7 человек) [71]; напротив, в другом исследовании, в котором проводилась экспериментальная контаминация рук спорами *C. difficile*, не было различий между обычным мылом и хлоргексидином глюконатом для удаления *C. difficile* с рук [235].

Таким образом, существует теоретическая вероятность того, что применение средств гигиены на спиртовой основе может приводить к увеличению заболеваемости ИКД из-за их неспособности элиминировать с рук споры *C. difficile*. Тем не менее, не было проведено клинических исследований, подтверждающих, что использование средств гигиены рук на основе спирта приводит к увеличению числа случаев ИКД. Поэтому до и после

контакта с пациентом с ИКД рекомендуется преимущественно использовать мыло и воду, но не продукты на спиртовой основе, для гигиены рук при гиперэндемичных (устойчиво высокая частота) условиях или вспышках ИКД. Важно обеспечить обязательное использование перчаток и применять продукты на основе спирта только вне эндемичных условий или вспышек ИКД.

### **XVIII. Следует ли использовать водные процедуры у пациентов для предупреждения ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Объясните пациентам необходимость мыть руки и принимать душ, чтобы уменьшить содержание спор на коже (рекомендация по надлежащей практике).

#### *Резюме по научному обоснованию*

Руки пациентов также могут быть контаминированы *C. difficile* с частотой до 32% [236]. Потенциально, эти пациенты могут передавать *C. difficile* на окружающие поверхности. Кроме того, это может быть фактором рецидива ИКД, когда споры попадают с контаминированных рук в желудочно-кишечный тракт. Водные процедуры могут также снизить контаминацию кожи *C. difficile* у пациентов. Среди 37 пациентов с ИКД, душ был более эффективным, чем мытье пациента в постели, в отношении снижения частоты положительных культур кожи [237]. Призыв пациентов мыть руки и принимать душ может быть полезной стратегией с целью снижения содержания спор на коже.

### **XIX. Должны ли пациенту быть выделены медицинские устройства для обычного применения и должны ли они специально обрабатываться после использования у изолированного пациента с ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. По возможности используйте одноразовое оборудование для пациентов и убедитесь, что многоразовое оборудование тщательно очищено и продезинфицировано, предпочтительно с помощью спороцидного дезинфицирующего средства, которое совместимо с данным оборудованием (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

#### *Резюме по научному обоснованию*

Для предотвращения передачи ИКД следует использовать одноразовое утилизируемое оборудование. Медицинское оборудование для многократного применения должно быть выделено для палаты пациента, а другое оборудование должно быть тщательно обработано после использования у пациента с ИКД. Загрязнение окружающей среды было связано с распространением *C. difficile* через загрязненные судна, манжеты для измерения артериального давления, а также оральные и ректальные электронные термометры [71, 238, 239]. Замена электронных термометров одноразовыми связана со значимым снижением частоты ИКД [240]. При моделировании обычных физикальных обследований у пациентов с ИКД было обнаружено, что стетоскопы контаминировались спорами *C. difficile* и являются факторами передачи так же часто, как и руки в перчатках [241]. Эти результаты подтверждают рекомендацию по использованию, когда это возможно, у пациентов одноразового оборудования,

а также обеспечению возможности обработки и дезинфекции оборудования для многократного применения с помощью спороцидного дезинфицирующего средства, одобренного Агентством по охране окружающей среды США, когда это возможно. Важно обеспечить, чтобы вопросы ответственности и описание методов обработки и дезинфекции были четко определены в стандартных операционных процедурах.

### **XX. Какова роль ручной заключительной дезинфекции с использованием спороцидных в отношении *C. difficile* средств у пациентов, находящихся в изоляции в связи с ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. После выписки пациента или перевода из палаты заключительную дезинфекцию помещения со спороцидным средством следует рассматривать в сочетании с другими мерами по предотвращению ИКД в период высоких эндемичных показателей или вспышек, или если имеются свидетельства повторных случаев ИКД в одной палате (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### *Резюме по научному обоснованию*

*C. difficile* продуцирует споры, устойчивые к большинству стандартных дезинфицирующих средств для применения в медучреждениях, и которые могут выжить в течение нескольких месяцев в больничной среде [242]. Пациенты, которые колонизированы *C. difficile*, распространяют споры и контаминируют ими локальную среду. Эти споры могут стать источником передачи инфекции другим пациентам. Поверхности, с которых были выделены споры *C. difficile*, включают туалеты, судна, полы, кровати, кнопки вызова, раковины и прикроватные столики [84, 243]. Хотя некоторые исследования показали, что эпидемические штаммы имеют повышенную способность к спорообразованию, другие исследования не смогли подтвердить данный факт [244]. Самые низкие показатели загрязнения окружающей среды имеют место в палатах пациентов с отрицательными результатами культурального исследования (<8% палат), промежуточные – в палатах пациентов с бессимптомной колонизацией *C. difficile* (8-30% палат) и самые высокие – в палатах пациентов с ИКД (9-50% палат) [71, 84, 242, 245]. Samore и соавт. обнаружили, что степень загрязнения окружающей среды коррелирует со степенью контаминации рук медицинского персонала [84]. Контаминация рук имела место в 0%, 8% и 26%, тогда как контаминация окружающей среды находилась на уровне 0-25%, 26-50% и >50% соответственно. Следует отметить, что это исследование было проведено до начала рутинного использования контактных мер предосторожности у пациентов с ИКД, поэтому регулярное использование перчаток может привести к уменьшению контаминации рук, если это положение будет реализовано.

Оценка влияния препаратов со спороцидной активностью для применения в окружающей среде на частоту ИКД осложняется данными, которые показывают, что большинство пациентов с ИКД не получают *C. difficile* непосредственно из окружающей среды, существованием различных методов применения этих средств, а также противоречивой информацией о влиянии спороцидных

средств на снижение частоты ИКД в отсутствие вспышек инфекции. Несколько недавних исследований дают представление о том, почему это может быть. Shaughnessy и соавт. обнаружили, что поступление в палату ОРИТ, в которой ранее находился пациент с ИКД, было фактором риска для ИКД, но только у 11% пациентов, у которых развилась ИКД, имел место данный фактор риска [86]. В соответствии с этим результатом, исследование с применением моделирования показало, что контаминация окружающей средой спорами *S. difficile*, вероятно, ответственна за возникновение только 10% новых случаев ИКД [246]. Кроме того, исследование с использованием секвенирования для характеристики изолятов выявило, что только 2-7% новых случаев ИКД можно было бы связать с контаминацией окружающей среды [72, 247]. Исследования, которые обнаружили снижение частоты ИКД после начала использования спороцидного средства, в основном наблюдались в условиях вспышек, при этом применение спороцидного средства происходило одновременно с другими вмешательствами для предупреждения ИКД [248-250]. Однако использование спороцидных средств не сопровождалось снижением числа ИКД вне вспышек инфекции [83, 85]. Вероятно, это связано с тем, что в эндемичных условиях, при отсутствии последовательных пациентов, поступающих в палату с развитием ИКД, степень контаминации окружающей среды недостаточна для передачи инфекции. Кроме того, споры *S. difficile* физически удаляются при протирании поверхностей. Другие сопутствующие переменные в исследованиях включают: использование нескольких разных средств, включая различные разведения гипохлорита натрия, препаратов на основе фенола, на основе перекиси водорода и ультрафиолетового облучения; применение людьми или автоматизированными системами; проведение только ежедневной уборки, или комбинации ежедневной и заключительной уборки, или только заключительной уборки, или периодической «генеральной уборки».

В случае вспышки инфекции заключительная дезинфекция спороцидным средством в сочетании с другими вмешательствами для предотвращения ИКД была связана со снижением числа случаев ИКД. Тем не менее, заключительная дезинфекция со спороцидным средством не ассоциировалась со стойким снижением числа случаев ИКД вне вспышек. В связи с этим это остается наиболее подходящим в качестве дополнительного вмешательства в случае вспышек инфекции, в гиперэндемичных условиях и в случае возникновения повторных случаев ИКД в одной палате.

В случае применения спороцидного средства, доскональное соблюдение правил уборки связано с сокращением числа жизнеспособных спор *S. difficile* в окружающей среде.

### **XXI. Следует ли оценивать эффективность уборки/дезинфекции?**

#### *Рекомендации*

1. Необходимо внедрить использование показателей эффективности уборки для обеспечения качества уборки окружающей среды (рекомендация по надлежащей практике).

#### *Резюме по научному обоснованию*

Чтобы уменьшить контаминацию спорами *S. difficile*,

в одной из клиник были последовательно внедрены несколько подходов, которые включали заключительную дезинфекцию с применением отбеливателя, использование флуоресцентных маркеров для оценки адекватности очистки, использования автоматизированного устройства для ультрафиолетового излучения, а также создание специализированной группы, ориентированной на ежедневную уборку палат, в которых находились пациенты с ИКД, при этом было показано, что именно последнее вмешательство было однозначно наиболее эффективным для удаления жизнеспособных спор *S. difficile* из окружающей среды [251]. Для оценки тщательности очистки использовалось несколько методов, включая флуоресцентные маркеры и биолюминесценцию аденозинтрифосфата [251, 252]. Эти показатели адекватности очистки наиболее эффективны, когда обратная связь осуществляется в режиме реального времени. Препятствия для эффективной очистки могут быть связаны с недостаточным временем для очистки, неадекватными средствами для очистки, неадекватной подготовкой, плохим взаимодействием [219]. Так же, как использовать маркеры и обеспечивать обратную связь, если не больше, важно иметь специально подготовленный персонал службы, отвечающий за тщательную уборку помещений/окружающей среды [251].

### **XXII. Какова роль автоматизированной заключительной дезинфекции с использованием спороцидного метода в отношении *S. difficile*?**

#### *Рекомендации*

1. В настоящее время имеются ограниченные данные для рекомендации по применению автоматизированной заключительной дезинфекции с использованием спороцидного метода для профилактики ИКД (без рекомендации).

#### *Резюме по научному обоснованию*

Технология «бесконтактной» дезинфекции давно вызвала большой интерес. В целом, эти методики используют ультрафиолетовое излучение или пары перекиси водорода для дезинфекции окружающей среды, и в нескольких исследованиях было установлено, что данные подходы эффективны для снижения числа жизнеспособных спор *S. difficile* в палатах пациентов [251, 253, 254]. Ни одна методология («бесконтактная» или другая), по всей видимости, не превосходит какую-либо другую в отношении снижения частоты ИКД. Автоматическая заключительная дезинфекция с использованием спороцидного метода была связана со снижением числа жизнеспособных спор *S. difficile* из окружающей среды. Есть несколько сообщений, связывающих применение технологий бесконтактной дезинфекции и сокращение числа случаев ИКД, однако все они имеют, как минимум, одно существенное ограничение. Они включают в себя «до-после» дизайн исследования, несоответствующие статистические методы для анализа данных, другие сопутствующие вмешательства, высокую исходную частоту ИКД до их внедрения, снижение ИКД до исходного уровня, который был до внедрения «бесконтактной» технологии, а также снижения показателей, обусловленных результатами в отношении отдельных подразделений

без видимого воздействия на другие [253, 255-261]. В настоящее время данные очень ограничены, чтобы делать какие-либо выводы относительно того, должны ли эти устройства быть компонентом программы профилактики ИКД.

### **XXIII. Какова роль ежедневной спороцидной дезинфекции?**

#### *Рекомендации*

1. Ежедневную уборку с применением спороцидного средства следует рассматривать в сочетании с другими мерами по предупреждению ИКД во время вспышек или в гиперэндемичных (устойчиво высокая частота) условиях или если имеются свидетельства повторных случаев ИКД в одной палате (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### *Резюме по научному обоснованию*

Ежедневная спороцидная дезинфекция может быть эффективной в снижении контаминации окружающей среды *S. difficile* и была связана со снижением числа случаев ИКД в условиях вспышек в сочетании с другими вмешательствами для предупреждения ИКД. Mayfield и соавт. сообщили, что введение в практику дезинфекции раствором на основе гипохлорита (0,5% активного хлора) сопровождалось снижением частоты ИКД в отделении трансплантации костного мозга, где исходно наблюдалась относительно высокая частота ИКД [83]. Примечательно, что частота ИКД увеличилась почти до базового уровня после повторного внедрения использования исходного четвертичного аммониевого соединения в качестве основного моющего средства. Тем не менее, контаминация окружающей среды *S. difficile* не оценивалась в этом исследовании, и результаты не были воспроизводимы при анализе других отделений с низкой частотой ИКД. Orenstein и соавт. оценили эффект ежедневной дезинфекции с использованием салфеток, содержащих 0,55% активного хлора, на частоту нозокомиальной ИКД в 2 отделениях с гиперэндемичной частотой ИКД [250]. Данная процедура успешно снизила заболеваемость на 85%. Также было показано, что ежедневная дезинфекция поверхностей с высокой частотой контактов с использованием дезинфицирующего средства на основе надуксусной кислоты снижает контаминацию рук медицинских работников [262]. В отличие от ежедневной дезинфекции, Насек и соавт. провели исследование для изучения воздействия только заключительной уборки палаты раствором, содержащим гипохлорит, без изменений в ежедневной уборке четвертичным аммониевым соединением [263]. Данное вмешательство привело к статистически значимому снижению случаев ИКД на 48%.

Не было проведено каких-либо прямых сравнений ежедневной и заключительной уборки с использованием только спороцидной дезинфекции.

### **XXIV. Следует ли идентифицировать и изолировать бессимптомных носителей *S. difficile*?**

#### *Рекомендации*

1. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать проведение скрининга у бессимптомных носителей и приме-

нять контактные меры предосторожности у бессимптомных носителей (нет рекомендации).

#### *Резюме по научному обоснованию*

В учреждениях с более высокой частотой ИКД (7,8-22,5 случаев на 1000 выписанных больных) было обнаружено, что число бессимптомных носителей значительно выше, чем число пациентов с ИКД [71, 84]. Эти бессимптомные носители при поступлении в палату могут представлять собой важный источник нозокомиального распространения инфекции [89, 264, 265]. Результаты исследований на основании математического моделирования показали, что снижение частоты ИКД на 10-25% может быть достигнуто путем выявления и изолирования носителей при госпитализации [266, 267]. Этот новый подход был реализован Longtin и соавт. в клинике скорой помощи в Квебеке с высокими эндемичными показателями частоты ИКД [268]. С помощью квази-экспериментального дизайна и анализа временных рядов была оценена эффективность обнаружения и изолирования бессимптомных носителей. Были учтены потенциальные факторы, такие как использование антибиотиков и ИПП, соблюдение гигиены рук и интенсивность диагностических мероприятий в отношении ИКД. Заболеваемость ИКД значительно снизилась после внедрения данного подхода в сравнении с периодом до его применения, и более низкая частота устойчиво сохранялась в течение как минимум 1 года после прекращения исследования. Это исследование представило наиболее убедительные на сегодняшний день доказательства значимого влияния изоляции носителей. Однако не было оценено несколько потенциальных факторов, в том числе соблюдение мер предосторожности при изоляции, влияние мероприятий по очистке окружающей среды и информированность о статусе носительства *S. difficile*, оказывающих влияние на ведение пациента. В конечном итоге эти многообещающие результаты необходимо воспроизвести в нескольких центрах до того, как сможет быть рассмотрена возможность их широкого применения. Если эти данные подтвердятся в условиях разных стационаров, реализация программы скрининга и изоляции бессимптомных носителей может быть важной стратегией снижения частоты ИКД.

### **XXV. Какова роль политики применения антибиотиков в контроле над частотой ИКД?**

#### *Рекомендации*

1. Минимизируйте частоту и длительность антибиотикотерапии высокого риска, а также число назначаемых антибиотиков, чтобы снизить риск ИКД (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. Внедрите программу контроля антимикробной терапии (рекомендация по надлежащей практике).

3. Антибиотики, использование которых подлежит мониторингу, должны отбираться на основе локальных эпидемиологических данных и выделенных штаммов *S. difficile*. Следует учитывать необходимость ограничения применения фторхинолонов, клиндамицина и цефалоспоринов (за исключением антибиотикопрофилактики в хирургии) (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

### Резюме по научному обоснованию

Ограничение применения антибиотиков может быть одной из наиболее полезных контрольных мер в отношении вспышек ИКД. Результаты пятнадцати квази-экспериментальных исследований были опубликованы в период с 1994 по 2013 гг., в которых оценивали эффективность вмешательств, направленных на снижение использования антибиотиков и изменение частоты ИКД [269-283]. Большинство исследований были умеренного ( $n=13$ ) или низкого ( $n=2$ ) качества. Рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не было. Исследования, опубликованные в 1994-2014 гг., были проведены в клиниках ( $n=13$ ) или учреждениях долгосрочного ухода ( $n=2$ ) в Северной Америке ( $n=7$ ) или Великобритании ( $n=8$ ). Все исследования, за исключением одного, были связаны с текущей эпидемией ИКД (определяемой большинством исследований как резкое увеличение частоты ИКД), из которых в 7 исследованиях было показано клональное распространение эпидемического штамма. Во всех исследованиях использовалась стратегия ограничения формуляра ( $n=11$ ) или проспективный аудит с обратной связью ( $n=4$ ) в качестве преобладающей стратегии политики применения антибиотиков. Целевые антибиотики включали фторхинолоны (7 исследований), цефалоспорины ( $n=10$ ), клиндамицин ( $n=5$ ), амоксициллин или амоксициллин/клавуланат ( $n=3$ ), другие ингибиторозащищенные бета-лактамы, карбапенемы, ванкомицин или азтреонам ( $n=1$  для каждого). Многие исследования были нацелены на более чем один антибиотик ( $n=6$ ). Цефалоспорины второго и третьего поколений наиболее часто были целями вмешательства в исследованиях, опубликованных в 1990-х и начале 2000-х гг., в то время как фторхинолоны чаще встречались в исследованиях, опубликованных после 2000 г. Антибиотики в одном классе (например, цефалоспорины) могут не иметь одинакового риска ИКД и исследования, как правило, нацелены на антибиотик, который с наибольшей вероятностью вызвал текущую эпидемию (как правило, считается наиболее часто применяемый антибиотик в клинике). Все вмешательства оказались высокоэффективными при уменьшении использования целевого(ых) антибиотика(ов) с процентным снижением, варьирующим от 50% до >90%, что свидетельствует об успешной реализации процесса. Глобальное снижение применения всех антибиотиков было показано в 5 из 9 исследований. Изменение частоты ИКД регистрировалось как число на 10000 пациенто-дней (10 исследований), случаев ИКД в месяц (3 исследования) или случаев ИКД на 1000 выписанных больных (2 исследования). Три исследования оценили изменение частоты заболеваемости ИКД в результате смены антибиотика. Снижение заболеваемости ИКД варьировало от 33% до >90%, что было показателем благоприятного исхода. После внедрения этого подхода частота ИКД варьировала от 0,3-1,2 случая на 10000 пациенто-дней.

Количество и продолжительность применения антибиотиков также могут влиять на развитие ИКД. Было обнаружено, что использование нескольких антибиотиков (среднее число использованных антибиотиков 4,2 против 1,4) является важным фактором риска развития ИКД, а заболеваемость ИКД увеличивается с количеством назначенных антибиотиков (относительный риск 1,49; 95% ДИ

1,23-1,81) [99, 284]. В ретроспективной когорте из 241 пациента был изучен риск развития ИКД и кумулятивное воздействие антибиотиков. Риск ИКД был связан с увеличением кумулятивной дозы, количества антибиотиков и дней воздействия антибиотиков. Например, в сравнении с пациентами, получившими 1 антибиотик, скорректированные отношения рисков (ОР) для тех, кто получил 2, 3 или 4 или  $\geq 5$  антибиотиков, составляли 2,5 (95% ДИ 1,6-4,0), 3,3 (95% ДИ 2,2-5,2) и 9,6 (95% ДИ 6,1-15,1) соответственно [285]. В связи с этим крайне важно избегать ненужной антибиотикотерапии и минимизировать ее продолжительность для снижения риска ИКД.

Несмотря на то, что во многих клиниках внедрена программа контроля антимикробной терапии, важной является поддержка такой программы требуемыми ресурсами. Преимущества политики применения антибиотиков включают улучшение результатов лечения пациентов, снижение частоты нежелательных явлений (в том числе ИКД), улучшение показателей чувствительности к антибиотикам, а также оптимизацию использования ресурсов [286].

### XXVI. Какова роль ограничения применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) для контроля частоты ИКД?

#### Рекомендации

1. Несмотря на наличие эпидемиологической связи между применением ИПП и ИКД, и на необходимость отмены ненужной терапии ИПП, недостаточно доказательств для прекращения применения ИПП в качестве меры по предупреждению ИКД (нет рекомендаций).

#### Резюме по научному обоснованию

Существует клиническая связь между применением ИПП и ИКД [287-290]. В трех последних мета-анализах была проведена оценка взаимосвязи между применением ИПП и риском ИКД с использованием данных из >47 исследований, включивших >300000 пациентов. Все исследования продемонстрировали значительную гетерогенность набора данных, а в 2 из 3 имела место систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования (в третьем исследовании данный анализ не проводился в связи с исходной гетерогенностью данных). Kwok и соавт. провели оценку 42 исследований (30 случай-контроль, 12 когортных), включивших в общей сложности 313000 пациентов [287]. Резюме по отношениям шансов (ОШ) были представлены для случаев ИКД (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,47-2,85), а также рецидивирующего ИКД (ОШ 2,51; 95% ДИ 1,16-5,44). Сопутствующее применение не связанных с *C. difficile* антибиотиков увеличивало риск ИКД при использовании ИПП (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,03-3,70). Антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа приводили к снижению риска ИКД в сравнении с ИПП. Janarthan и соавт. провели оценку 23 исследований (17 случай-контроль и 6 когортных) с общим числом пациентов, равным 288620 [290]. Заболеваемость ИКД увеличивалась на фоне воздействия ИПП (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,34-1,97). Не было никаких различий в совокупных показателях ОШ, если анализ ограничивался когортными исследованиями (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,23-2,24) или исследованиями «случай-контроль»

(ОШ 1,65; 95% ДИ 1,38-1,98). Наконец, Tleyeh провел оценку 47 исследований (37 случай-контроль и 14 когортных) [288]. Заболеваемость ИКД увеличивалась при применении ИПП (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,34-1,97). В двух исследованиях было оценено количество случаев, которые могли возникнуть при добавлении терапии ИПП. Индекс потенциального вреда (Number needed to harm, NNH) был выше для общей популяции (диапазон 899-3925) в сравнении с госпитализированными пациентами, не получавшими сопутствующую антибиотикотерапию (диапазон 202-367), или госпитализированных пациентов, получавших антибиотики (диапазон 28-50). Несмотря на клинические данные, свидетельствующие о постоянно повышенном риске, неоднородность данных, влияние неизвестных сопутствующих факторов, отсутствие дозозависимых отношений и другие методологические особенности являются значительными ограничениями для практического применения этих данных.

После публикации этих мета-анализов в ряде дальнейших наблюдательных исследований была изучена связь между применением ИПП и ИКД [21, 291-294]. Большое популяционное наблюдательное исследование, включившее 984 пациентов с внебольничной ИКД, показало, что 31% пациентов с ИКД, которые не получали антибиотики, находились на терапии ИПП [27]. В трех исследованиях изучалась связь между применением ИПП и рецидивирующей ИКД у 1627 пациентов [291, 292, 294]. В двух из трех исследований не было выявлено взаимосвязи между применением ИПП и рецидивирующей ИКД. Наконец, исследование, проведенное среди 483 пациентов, колонизированных *S. difficile*, показало, что воздействие ИПП увеличивало риск развития ИКД [293]. Таким образом, по всей видимости, существует клиническая связь между применением ИПП и ИКД, однако истинная причинно-следственная связь остается не до конца ясной. Ни в каких РКИ или квази-экспериментальных исследованиях не изучалась взаимосвязь между прекращением или неприменением ИПП и риском ИКД. Таким образом, рекомендация по повсеместному прекращению применения ИПП у пациентов с высоким риском ИКД или рецидивирующей ИКД, независимо от потребности в ИПП, требует дальнейшего доказательства причинной связи. Тем не менее, рекомендация в рамках политики применения антибиотиков в отношении прекращения ненужной терапии ИПП является оправданной.

## XXVII. Какова роль пробиотиков в первичной профилактике ИКД?

### Рекомендации

1. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение пробиотиков для первичной профилактики ИКД вне рамок клинических исследований (без рекомендации).

### Резюме по научному обоснованию

Несколько мета-анализов указывают на то, что пробиотики могут быть эффективными для профилактики ИКД у получающих антибиотики пациентов, и у которых в анамнезе отсутствует ИКД [295-297]. Типичная заболеваемость ИКД среди госпитализированных пациентов >65 лет, получающих антибиотики, с продолжитель-

ностью пребывания >2 дней составляет ≤3%, даже во время вспышек ИКД [14, 31, 245]. В исследованиях, оказавших наибольшее влияние на результаты мета-анализа, заболеваемость ИКД была в 7-20 раз выше в группах плацебо, что в любом случае имело бы место, принимая во внимание изучаемую популяцию пациентов, что потенциально смещало результаты в пользу пробиотика [298, 299]. Когда эти исследования были исключены, тенденция к снижению ИКД была сохранена, однако она не была настолько велика, как при включении в анализ этих исследований. Многие ограничения сохраняются, если исключены исследования с очень высокой частотой ИКД, включая различия в изученных лекарственных формах пробиотиков, длительность введения пробиотиков, определения ИКД, продолжительность периода последующего наблюдения и включение пациентов, которые обычно не рассматриваются как имеющие высокий риск КДИ. Существует также возможность вызывать инфекции у госпитализированных пациентов у микроорганизмов, входящих в состав пробиотических препаратов [300-302]. Учитывая эти проблемы, в настоящий момент недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение пробиотиков для первичной профилактики ИКД.

*В российских рекомендациях по ИКД подходы к профилактике ИКД изложены достаточно коротко [7], а именно: «Для уменьшения риска развития *S. difficile*-ассоциированной болезни рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов и сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет. Пациенты с подозрением на наличие клостридиальной инфекции должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтвержденной *S. difficile*-ассоциированной болезнью. В медицинских учреждениях необходимо проводить предварительную, текущую и генеральную уборку, а также обработку рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами (СанПиН 2.1.3.2630-10).»*

## ТЕРАПИЯ

### XXVIII. Каковы важные стратегии вспомогательной терапии при ИКД?

#### Рекомендации

1. Прекратите терапию причинным антибиотиком (антибиотиками) как можно скорее, так как это может повлиять на риск рецидива ИКД (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

2. Антибиотикотерапия ИКД должна быть начата эмпирически в ситуациях, когда ожидается длительная задержка в получении лабораторного подтверждения, или в случае фульминантного течения ИКД (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### Резюме по научному обоснованию

Немедленное прекращение терапии причинным антибиотиком (антибиотиками) должно быть обязательно

рассмотрено, поскольку их дальнейшее применение, как было показано, снижает клинический ответ и увеличивает частоту рецидивов [289, 303]. Антибиотикотерапия должна начинаться эмпирически, если ожидается длительная задержка в получении лабораторного подтверждения (например, >48 часов), или если у пациента имеет место фульминантное течение ИКД. Для других пациентов антибактериальная терапия должна быть начата после подтверждения диагноза, чтобы ограничить избыточное применение антибиотиков и связанные с ними токсические проявления, а также снизить риск селекции патогенов с множественной лекарственной устойчивостью [304]. Исторические данные говорят о том, что введение препаратов, снижающих моторику желудочно-кишечного тракта, пациентам с диареей без учета возможности самого заболевания или специфической терапии ИКД, приводило к плохим результатам. Добавление противодиарейного препарата, такого как лоперамид, в качестве дополнения к специфической антибактериальной терапии ИКД, может быть безопасным, хотя данных проспективных или рандомизированных исследований нет [305, 306].

### **XXIX. Какова наиболее эффективная терапия начального эпизода ИКД с целью ликвидации симптомов и достижения устойчивой ремиссии через 1 месяц после лечения?**

#### *Рекомендации*

1. Ванкомицину или фидаксомицину следует отдать предпочтение перед метронидазолом для терапии начального эпизода ИКД. Дозировка: ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в сутки или фидаксомицин 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) (Таблица 1).

2. В условиях ограниченной доступности ванкомицина или фидаксомицина, мы предлагаем применять метронидазол для терапии начального эпизода нетяжелой ИКД (слабая рекомендация, высокий уровень доказательности). Предлагаемая дозировка: метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней. Избегайте повторных или длительных курсов из-за риска кумулятивной и потенциально необратимой нейротоксичности (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). (см. раздел «Терапия» для определения тяжести ИКД.)

#### *Резюме по научному обоснованию*

В течение 30 лет метронидазол и пероральный ванкомицин были основными антибиотиками, применяемыми для терапии ИКД. Консенсус по оптимальной терапии ИКД развивается параллельно с появлением новых данных в отношении имеющихся препаратов, а также с регистрацией одобренного FDA препарата, фидаксомицина. Два РКИ, проведенные в 1980-х и 1990-х гг., которые сравнивали терапию метронидазолом и ванкомицином, не обнаружили различий в результатах, однако в группах терапии было <50 пациентов [165, 307]. Тем не менее, с 2000 г. дополнительные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что пероральный ванкомицин превосходит метронидазол [167, 185]. В первом исследовании оценивали клинические показатели излечения у 150 пациентов с ИКД, получавших метронидазол внутрь 250 мг 4 раза в сутки (n=79),

в сравнении с пероральным ванкомицином 125 мг 4 раза в сутки (n=71) [185]. Показатели излечения были выше у всех пациентов, получавших пероральный ванкомицин (97%), в сравнении с метронидазолом (84%, P<0,006). Превосходство в показателях клинического излечения также наблюдалось у 69 пациентов с тяжелым течением заболевания, получавших ванкомицин (97%) в сравнении с метронидазолом (76%, P=0,02). Вторая публикация представляла собой комбинированный анализ 2 международных исследований, в которых сравнивалась эффективность препарата толевамер (n=563), который является токсин-связывающим полимером, с пероральным ванкомицином 125 мг 4 раза в сутки (n=266) и пероральным метронидазолом 250 мг 4 раза в сутки (n=289) [167]. Толевамер уступал как метронидазолу, так и ванкомицину (P<0,001). Показатели клинического ответа на терапию метронидазолом (72,7%) также уступали таковым ванкомицина (81,1%) (P=0,02). Взятые вместе указанные РКИ, опубликованные с 2000 г., показали, что метронидазол уступает ванкомицину по показателям клинического излечения у пациентов с ИКД (P=0,002). Эти исследования также обнаружили, что метронидазол уступает ванкомицину в отношении разрешения диареи в конце периода терапии без рецидива ИКД через 21-30 дней после лечения (P=0,002). Недавнее ретроспективное исследование у госпитализированных пациентов с ИКД легкого или среднетяжелого течения показало, что метронидазол также уступает ванкомицину в отношении ответа на терапию в данной популяции [308].

Почти во всех рандомизированных исследованиях сравнивались 10-дневные режимы терапии ИКД, и 10 дней должно быть достаточным сроком для устранения симптомов у большинства пациентов. Однако у некоторых больных может быть отсроченный ответ на терапию, особенно у пациентов, получающих метронидазол [306]. Результаты недавно проведенных рандомизированных исследований [167, 185] подтвердили результаты ранее проведенных наблюдательных исследований, которые продемонстрировали меньшую эффективность перорального метронидазола [309, 310]. Если у пациентов имеет место улучшение, но у них не наступило разрешение симптомов по истечении 10 дней, следует рассмотреть вопрос об увеличении продолжительности лечения до 14 дней [311]. Использование перорального метронидазола, тем не менее, должно быть ограничено начальным эпизодом нетяжелой ИКД в случаях, когда другая терапия противопоказана или недоступна, и лечение должно быть ограничено одним курсом из-за сообщений о случаях нейротоксичности, связанных с продолжительным или повторным применением метронидазола [312, 313].

В предыдущих рекомендациях IDSA/SHEA использовались критерии тяжести для принятия решения о терапии и, в частности, применения ванкомицина. Используемые критерии были основаны на экспертном заключении и на тот момент не были валидированы. Впоследствии другие критерии тяжести [185] были использованы для документирования улучшенных показателей клинических ответов у пациентов с тяжелой ИКД, которые получали ванкомицин, в отличие от метронидазола [314].

В нескольких недавних исследованиях были оценены потенциальные факторы для корреляции с тяжестью за-

болевания [315] или результатами терапии [316, 317]. Для разработки [316, 317] и подтверждения [318] факторов, которые могли прогнозировать неэффективность терапии [316] или излечение [317], была использована база данных недавних исследований III фазы терапии фидаксомицином в сравнении с ванкомицином. Bauer и соавт. показали, что лихорадка ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), количество лейкоцитов  $>15 \times 10^9/\text{л}$ , а также уровень креатинина  $>1,5$  мг/дл коррелируют с неэффективностью терапии, и что время оценки показателей относительно положительного теста *C. difficile* в образце кала оказывало влияние на значения переменных [316]. Miller и соавт. [317] провели оценки 6 различных факторов индивидуально и в различных комбинациях для поиска корреляции с излечением после завершения терапии. Количество лейкоцитов было единственным фактором, который коррелировал с излечением, а наиболее дискриминационная оценка была основана на комбинации возраста, терапии с применением не связанных с ИКД системных антибиотиков, лейкоцитоза, альбумина и креатинина сыворотки (ATLAS). Шкала ATLAS показала отличную прогностическую ценность в валидированной когорте, хотя она была разработана как непрерывная переменная, и оптимальный показатель пограничного значения определен не был. Кроме того, не были включены тяжелые пациенты и не проводилась оценка ответа на терапию метронидазолом.

Для практического применения мы продолжаем рекомендовать оценку числа лейкоцитов и креатинина сыворотки в качестве вспомогательных клинических данных для диагностики тяжелой ИКД, однако мы изменили показатели креатинина до абсолютного значения в отличие от предшествующего сравнения с исходными значениями, которые не всегда доступны [319] (Таблица 1). Остается необходимой дальнейшая валидация этих критериев, и необходимо отметить, что они плохо работают у пациентов с фоновыми злокачественными новообразованиями системы крови [320] или почечной недостаточностью [319].

Два РКИ сравнивали пероральный ванкомицин с пероральным фидаксомицином для терапии ИКД [318, 321]. Первичные и вторичные конечные точки были представлены разрешением диареи в конце 10-дневного курса терапии и разрешением диареи в конце лечения без рецидива ИКД через 25 дней после лечения соответственно. В общей сложности 1105 пациентов были включены в исследование и были пригодны для анализа. Частота разрешения диареи была сходной у пациентов на терапии фидаксомицином (88%) и ванкомицином (86%) (ОР 1,0; 95% ДИ 0,98-1,1). Фидаксомицин (71%) превосходил ванкомицин (57%) (ОР 1,2; 95% ДИ 1,1-1,4) в отношении разрешения диареи в конце периода терапии без рецидива через 25 дней после лечения (стойкий клинический ответ). В проведенном исследовательском «post hoc» мета-анализе с оценкой времени до наступления события по результатам 2 исследований изучалась композитная конечная точка, представленная стойкой диареей, или рецидивом ИКД, или смертельным исходом в течение 40 дней у пациентов, получавших фидаксомицин или ванкомицин [322]. Фидаксомицин снизил частоту композитной конечной точки на 40% в сравнении с ванкомицином (95% ДИ 26-51%;  $P < 0,001$ ), в основном за счет меньшего числа рецидивов

у пациентов, получавших фидаксомицин. Смертельные исходы в течение первых 12 дней терапии имели место у 7 из 572 пациентов, получавших фидаксомицин, и у 17 из 592 пациентов, получавших ванкомицин ( $P=0,06$ ). Эффект фидаксомицина в сравнении с ванкомицином был меньше у пациентов, инфицированных эпидемическим штаммом VI (ОР 0,78; 95% ДИ 0,51-1,19) в сравнении с отличными от VI штаммами (ОР 0,30; 95% ДИ 0,19-0,46). Наконец, субанализ Североамериканского исследования показал, что у пациентов, получавших фидаксомицин, была меньшая вероятность появления и избыточного роста VRE и грибов рода *Candida* [323]. Тем не менее, часто встречались субпопуляции VRE с повышенными минимальными подавляющими концентрациями (МПК) фидаксомицина, что свидетельствует о возможности изменения данного эффекта со временем, если устойчивость энтерококков к фидаксомицину станет распространенным явлением. Хотя эти данные были получены из двух отдельных исследований, и пациенты с фульминантным ИКД в них включены не были, оба исследования использовали одни и те же протоколы лечения, и более 1000 пациентов были рандомизированы «двойным слепым» методом. Основываясь на этих двух крупных клинических исследованиях и данных мета-анализов, фидаксомицин следует рассматривать наряду с ванкомицином в качестве препарата выбора для терапии первичного эпизода ИКД.

Другие лекарственные средства, которые, вероятно, эффективны, но имеют меньший объем данных в пользу их применения, и не получили одобрения FDA, включают нитазоксанид и фузидиевую кислоту (Таблица 5). Другие препараты, у которых нет адекватных данных в пользу их применения для терапии начального эпизода ИКД, включают рифаксимин, тигециклин и бацитрацин (Таблица 5). Тем не менее, рифаксимин более подробно изучался как дополнительный режим терапии после применения ванкомицина у пациентов с рецидивирующей ИКД (см. Раздел XXXI). Одной из потенциальных проблем применения рифаксимицина является возможность развития резистентности. Есть данные о выделении изолятов с высокими значениями МПК ( $>256$  мкг/мл) и появлении высоких МПК на фоне терапии рифаксимицином [324].

*В рекомендациях ESCMID по терапии инфекций, вызванных *C. difficile* [5], в случае начального эпизода ИКД с нетяжелым течением вне эпидемических ситуаций, в случае когда эпизод нетяжелой ИКД однозначно связан с терапией антибиотиками, авторы указывают, что приемлемым подходом может быть прекращение приема причинного антибиотика и наблюдение за клиническим ответом в течение 48 часов, однако у пациентов должны тщательно отслеживаться любые признаки клинического ухудшения, при возникновении которых им должно быть немедленно назначено лечение (C-II). В данной ситуации пероральная антибактериальная терапия включает метронидазол внутрь 500 мг 3 раза в сутки 10 дней (A-I), либо ванкомицин внутрь 125 мг 4 раза в сутки 10 дней (B-I), либо фидаксомицин внутрь 200 мг 3 раза в сутки 10 дней (B-I), либо ванкомицин внутрь 500 мг 4 раза в сутки 10 дней (C-I). В случае невоз-*



возможности пероральной терапии при нетяжелой ИКД авторы рекомендуют терапию метронидазолом внутривенно в дозе 500 мг 3 раза в сутки 10 дней (А-II).

В российских рекомендациях [7] для терапии ИКД легкой/средней степени тяжести авторы предлагают назначать метронидазол 500 мг 3 раза в сутки (10 дней), а при отсутствии значимого улучшения к 5-7-му дню терапии – переход на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки (10 дней). При непереносимости метронидазола, а также у беременных, лечение рекомендуют начинать с ванкомицина в вышеуказанной дозе. Также в российских рекомендациях указывается на возможность применения неантибактериальной терапии: диоктаэдрического смектита и пробиотиков.

### XXX. Какова наиболее эффективная терапия фульминантной формы ИКД?

#### Рекомендации

1. Для фульминантной формы ИКД\* пероральный ванкомицин является предпочтительным вариантом терапии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). При кишечной непроходимости ванкомицин можно также вводить ректально (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности). Дозировка ванкомицина составляет 500 мг перорально 4 раза в сутки и 500 мг в приблизительно 100 мл физиологического раствора *per rectum* каждые 6 часов в виде удерживаемой клизмы. Внутривенно вводимый метронидазол следует применять вместе с пероральным или ректальным ванкомицином, особенно, если имеется кишечная непроходимость (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Доза метронидазола составляет 500 мг внутривенно каждые 8 часов.

Таблица 5. Препараты, которые могут рассматриваться для терапии первичного эпизода инфекции *Clostridium difficile*

Препарат	Доза у взрослых	Ответ на начальную терапию <sup>1</sup>	Риск рецидива <sup>1</sup>	Резистентность клинических изолятов	Нежелательные явления	Данные в поддержку эффективности
<b>Доказанная эффективность</b>						
Ванкомицин	125 мг внутрь 4 р/сут 10 дней	+++	++	Нет данных	Минимальная абсорбция	Несколько РКИ; одобрен FDA
Фидаксомицин*	200 мг внутрь 2 р/сут 10 дней	+++	+	Один клинический штамм с повышенной МПК	Минимальная абсорбция	Два РКИ 3-й фазы в сравнении с ванкомицином; одобрен FDA
Метронидазол	500 мг внутрь 3 р/сут 10 дней	++	++	Повышение МПК в некоторых исследованиях; также отмечена гетерорезистентность	Нейропатия, тошнота	Несколько РКИ
<b>Возможная эффективность</b>						
Нитазоксанид*	500 мг внутрь 2 р/сут 10 дней	+++	++	Нет данных	Симптомы со стороны ЖКТ	Небольшие по объему РКИ в сравнении с ванкомицином и умеренные по объему РКИ в сравнении с метронидазолом
Фузидиевая кислота	250 мг внутрь 3 р/сут 10 дней	++	++	Есть данные о развитии резистентности <i>in vivo</i>	Симптомы со стороны ЖКТ	Умеренные по объему РКИ в сравнении с метронидазолом и небольшие по объему РКИ в сравнении с ванкомицином
<b>Недостаточно данных в отношении эффективности</b>						
Рифаксимин	400 мг внутрь 3 р/сут 10 дней	++	+?	Возможность развития высокого уровня резистентности	Минимальная абсорбция	Одно небольшое по объему РКИ в сравнении с ванкомицином для начальной терапии; серии случаев и одно пилотное РКИ показали перспективу применения в качестве «последовательной терапии» после ванкомицина для рецидивирующей ИКД
Тигециклин	50 мг в/в 2 р/сут 10 дней	++?	?	Нет данных	Симптомы со стороны ЖКТ	Отдельные случаи и небольшие серии случаев
Бацитрацин**	25000 ЕД внутрь 4 р/сут 10 дней	+	+?	Отмечено увеличение резистентности	Минимальная абсорбция, плохой вкус	Два небольших по объему РКИ в сравнении с ванкомицином

<sup>1</sup> +, наименьший; ++, промежуточный; +++, наивысший; ?, неизвестно.

\* В настоящее время в РФ препарат не зарегистрирован

\*\* В настоящее время в РФ пероральная форма препарата не зарегистрирована (зарегистрирована только комбинированная с неомицином форма для наружного применения).

2. Если у тяжелых пациентов хирургическое лечение необходимо, выполните субтотальную колэктомию с сохранением прямой кишки (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Отводящая петлевая илеостомия с лаважем толстой кишки в сочетании с антеградными орошениями ванкомицином, является альтернативным подходом, который может привести к улучшению исходов (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

#### Резюме по научному обоснованию

Ванкомицин, применяемый перорально в высоких дозах, является исторически используемым подходом при фульминантной ИКД, однако по-прежнему отсутствуют доказательства высокого качества в поддержку этой рекомендации. Если имеется кишечная непроходимость, то ванкомицин можно также вводить в прямую кишку, даже если нельзя оценить поступление достаточного количества лекарственного средства за пределы левой части толстой кишки [39, 325, 326]. Несмотря на отсутствие данных, представляется разумным применять ванкомицин перорально и/или ректально в более высоких дозах у пациентов с фульминантным течением ИКД (500 мг каждые 6 часов внутрь и 500 мг в приблизительно 100 мл физиологического раствора в виде удерживаемой клизмы). Использование высоких доз ванкомицина безопасно, однако были отмечены концентрации препарата в сыворотке при применении высоких доз, более длительное системное воздействие, почечная недостаточность и нарушенная целостность кишечного эпителия [327]. Следовательно, в таких условиях может быть целесообразным проведение мониторинга остаточной сывороточной концентрации, чтобы исключить накопление препарата.

При фульминантном течении ИКД в дополнение к ванкомицину следует применять внутривенно метронидазол (500 мг каждые 8 часов) [328]. Это особенно важно, если присутствует кишечная непроходимость, поскольку это может нарушить доставку в толстую кишку принимаемого внутрь ванкомицина; однако внутривенный метронидазол, вероятно, достигнет терапевтических концентраций в воспаленных тканях толстой кишки. У пациентов, не отвечающих на терапию ванкомицином и метронидазолом, применяли внутривенно тигециклин (нагрузочная доза 100 мг, затем 50 мг 2 раза в сутки) или пассивную иммунотерапию внутривенными иммуноглобулинами (150-400 мг/кг), но каких-либо контролируемых исследований проведено не было [329-334].

Хирургическое вмешательство может быть жизненно важным у отдельных пациентов [335]. Нарастающее количество лейкоцитов ( $\geq 25000$ ) или повышение уровня лактата ( $\geq 5$  ммоль/л) сопровождаются высокой летальностью и могут быть полезны для выявления пациентов, у которых раннее хирургическое вмешательство является шансом на выживание [335]. Субтотальная колэктомию – это общепринятая операция у больных с мегаколомом, перфорацией толстой кишки, «острым животом» или у пациентов с септическим шоком и полиорганной недостаточностью [335, 336]. Относительно недавно в качестве альтернативы была предложена петлевая илеостомия (обычно лапароскопическая) с последующим антеградным лаважем ванкомицином. Этот менее

травматичный и калечащий подход позволяет сохранить толстую кишку и может привести к улучшению исходов, что требует дальнейших исследований [337].

В рекомендациях ESCMID по терапии инфекций, вызванных *C. difficile* [5], в случае тяжелой ИКД авторы рекомендуют пероральную антибактериальную терапию ванкомицином (125 мг 4 раза в сутки 10 дней; A-I), фидаксомицином (200 мг 2 раза в сутки 10 дней; B-I). Также может быть рассмотрена возможность увеличения дозы ванкомицина до 500 мг 4 раза в сутки 10 дней (B-III). Нет данных в пользу применения фидаксомицина при жизнеугрожающей ИКД (D-III) и категорически не рекомендуется пероральная терапия метронидазолом при тяжелой ИКД или жизнеугрожающем течении (D-I). Говоря о хирургическом лечении, авторы рекомендуют проведение тотальной колэктомии с илеостомией в случае перфорации толстого кишечника, а также системного воспаления и ухудшения клинического состояния, не отвечающих на антибиотикотерапию, включая токсический мегаколон, «острый живот» и тяжелую кишечную непроходимость. Хирургическое лечение, по мнению авторов, предпочтительно осуществить до того, как течение колита станет очень тяжелым, и в этой ситуации в качестве маркера тяжести может служить лактат сыворотки, при этом рекомендовано провести вмешательство до того, как уровень лактата превысит 5,0 ммоль/л. В 2013 г. авторы указали в качестве будущей альтернативы колэктомии отводящую петлевую илеостомию и лаваж кишечника в сочетании с антибиотикотерапией (антеградное введение ванкомицина в просвет толстого кишечника и метронидазол внутривенно).

В российских рекомендациях [7] для терапии тяжелой ИКД авторы предлагают пероральное применение ванкомицина в дозе 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день (10 дней).

Также в российских рекомендациях [7] отдельно приводятся подходы к терапии при «осложненном течении заболевания», под которым понимается наличие водянистой диареи с кровью в сочетании с одним из следующих симптомов: гипотензия, лихорадка  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ , илеус, изменение сознания, лейкоциты  $>25 \times 10^9/\text{л}$  или  $<2 \times 10^9/\text{л}$ , органная недостаточность. В этой ситуации рекомендуют метронидазол 500 мг каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки + ванкомицин *per rectum* 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10 дней. Также в российских рекомендациях указывается на необходимость инфузионной терапии для устранения белково-электролитных нарушений, дезинтоксикации, при необходимости – для коррекции анемии (гемотрансфузии при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа, предпочтительно парентерально). Показаниями к колэктомии при осложненном течении заболевания служат следующие состояния: перфорация кишки; развитие

синдрома системной воспалительной реакции; отсутствие улучшения самочувствия пациента несмотря на проводимое консервативное лечение на протяжении 5 дней; развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого живота». Колэктомии следует выполнять до развития тяжелого или осложненного течения заболевания. В качестве маркера тяжести течения может служить уровень лактата сыворотки (более 5 ммоль/л).

### XXXI. Какова наиболее эффективная терапия рецидивирующей ИКД?

#### Рекомендации

1. Лечите первый рецидив ИКД пероральным ванкомицином с постепенным снижением дозы или в виде пульс-режима, однако не следует применять второй стандартный 10-дневный курс ванкомицина (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности) или

2. Лечите первый рецидив ИКД 10-дневным курсом фидаксомицина, однако не следует применять второй стандартный 10-дневный курс ванкомицина (слабая рекомендация, умеренный уровень доказательности) или

3. Лечите первый рецидив ИКД стандартным 10-дневным курсом ванкомицина, однако не следует применять второй курс терапии метронидазолом, если для терапии первичного эпизода был использован метронидазол (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

4. Варианты антибиотикотерапии у пациентов с более чем 1 рецидивом ИКД включают пероральную терапию ванкомицином с постепенным снижением дозы или в виде пульс-режима (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности), стандартный курс ванкомицина внутрь с последующей терапией рифаксимином (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности), или фидаксомицин (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

5. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) рекомендована пациентам с множественными рецидивами ИКД, которые не ответили на соответствующие курсы антибиотикотерапии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

6. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать увеличение рекомендованной продолжительности терапии в отношении *C. difficile* или повторное начало эмпирической терапии в отношении *C. difficile* у пациентов, которым требуется продолжение антибиотикотерапии, направленной против фоновой инфекции, или которым требуется повторный курс антибиотиков вскоре после завершения лечения ИКД соответственно (без рекомендации).

#### Резюме по научному обоснованию

Частота будущих эпизодов ИКД, требующих повторного лечения, по-прежнему вызывает серьезную озабоченность. Ожидается, что примерно у 25% пациентов, получавших терапию ванкомицином в связи с ИКД, будет иметь место как минимум 1 дополнительный эпизод [318, 321]. Причиной рецидивирующей ИКД может

быть тот же самый или другой штамм *C. difficile*, но в клинической практике эти два механизма различить невозможно [338, 339]. Диагностика и лечение рецидива или новой инфекции не отличаются. Частота рецидивов значительно ниже после лечения начального эпизода ИКД фидаксомицином, в сравнении с ванкомицином [318, 319, 321]. Факторами риска рецидива ИКД является применение других антибиотиков во время или после начального курса терапии ИКД, нарушенного гуморального иммунного ответа против токсинов *C. difficile*, пожилой возраст и утяжеление фонового заболевания [78, 340]. Продолжение терапии ИПП также связано с повышенным риском рецидива [341, 342].

Для терапии первого рецидива ИКД может быть использован пероральный ванкомицин (особенно, если метронидазол использовался для терапии начального эпизода), ванкомицин с постепенным снижением дозы или в виде пульс-режима или фидаксомицин. В рандомизированном стратифицированном подисследовании у пациентов с первым рецидивом ИКД последующий второй рецидив встречался реже после терапии фидаксомицином в сравнении со стандартным 10-дневным курсом ванкомицина (19,7% против 35,5%;  $P=0,045$ ) [343]. Результаты пострегистрационного неконтролируемого применения фидаксомицина предполагают менее эффективные ответы в отношении излечения и последующего рецидива после терапии у пациентов с рецидивирующей ИКД, особенно в случае  $\geq 2$  рецидивов [344]. Пероральный ванкомицин следует использовать в виде курсов с постепенным снижением дозы или в виде пульс-режима, если для начального эпизода использовался стандартный 10-дневный курс ванкомицина. Использовались различные схемы терапии идентичные этой: после применения обычной дозы 125 мг 4 раза в сутки в течение 10-14 дней ванкомицин вводили по 125 мг 2 раза в сутки в течение недели, 125 мг один раз в сутки в течение недели, и затем 125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2-8 недель, в надежде, что вегетативные формы *C. difficile* будут находиться под контролем одновременно с восстановлением нормальной микробиоты. Метронидазол не рекомендуется для терапии рецидивирующей ИКД, поскольку начальный и отсроченный ответы на терапию ниже, чем у ванкомицина. Кроме того, метронидазол не следует использовать для длительной терапии из-за потенциальной кумулятивной нейротоксичности [345, 346].

Для терапии второго или последующих рецидивов ИКД можно использовать пероральный ванкомицин в виде курсов с постепенным снижением дозы или в виде пульс-режима, как это описано выше [347]. В небольшом РКИ пациенты получали рифаксимин 400 мг 3 раза в сутки или плацебо в течение 20 дней сразу после завершения стандартной терапии ИКД [192]. Рецидивы ИКД имели место у 5 из 33 (15%) пациентов, получавших рифаксимин, и у 11 из 35 (31%) пациентов, получавших плацебо ( $P=0,11$ ). Опыт применения фидаксомицина для терапии множественных рецидивов ИКД ограничен. Существует мало доказательств в пользу того, что добавление холестирамина, колестипола или рифампицина к основному режиму терапии снижает риск будущего рецидива [348].

Несколько пробиотиков, включая *Saccharomyces*

*boulardii* и *Lactobacillus*, показали перспективы применения для профилактики рецидива ИКД [349-351]. Однако, на текущий момент, ни один из них не продемонстрировал значимую и воспроизводимую эффективность в контролируемых клинических исследованиях.

Некоторым пациентам необходимо принимать другие антибиотики во время или вскоре после окончания терапии ИКД. Эти пациенты подвергаются более высокому риску рецидива и сопутствующим осложнениям [78, 303, 340]. Многие клиницисты увеличивают продолжительность терапии ИКД в таких случаях до тех пор, пока не будет завершен другой курс антибиотикотерапии. Более низкие дозы могут быть достаточными для предупреждения рецидивов (например, ванкомицин 125 мг один раз в сутки). Снижает ли данный подход риск рецидива ИКД, неизвестно, однако в одном ретроспективном исследовании не удалось показать преимуществ увеличения сроков терапии ИКД более 10-14 дней [352]. Аналогичная проблема имеет место у пациентов, успешно завершивших терапию ИКД, но которым впоследствии были назначены системные антибиотики. Опубликованы результаты двух ретроспективных когортных исследований, в которых оценивался риск рецидивирующей ИКД у пациентов, которым потребовались последующие курсы антибиотикотерапии, и было проведено сравнение между теми, кто во время этого эмпирически получал терапию ванкомицином, и теми, кто не получал таковую [353, 354]. В одном из этих исследований оценивались пациенты, получавшие антибиотикотерапию в пределах 90 дней от предыдущего эпизода, а в другом исследовании оценивались пациенты, которые были повторно госпитализированы (1-22 месяца спустя) и получали системную антибиотикотерапию. Дозировка и режим ванкомицина значительно варьировали, однако оба исследования показали снижение риска последующей ИКД у некоторых пациентов, получавших эмпирическую терапию ванкомицином. Одно исследование обнаружило снижение риска у тех пациентов, чей предыдущий эпизод ИКД сам по себе являлся рецидивом ИКД, но что не было отмечено у пациентов после первичного эпизода ИКД [353]. Очевидным недостатком этих исследований было влияние неизвестных факторов, которые указывали на необходимость назначения профилактики ванкомицином внутрь. Кроме того, нет данных о ее долгосрочном благоприятном эффекте. На сегодняшний день нет проспективных рандомизированных исследований в отношении вторичной профилактики ИКД для формулировки рекомендаций, однако, если принято решение о назначении препаратов для профилактики ИКД, логичным может быть использование низких доз ванкомицина или фидаксомицина (например, 125 мг или 200 мг, соответственно, один раз в сутки), в период системной антибиотикотерапии. Факторы, которые могут повлиять на решение о проведении вторичной профилактики, включают в себя период времени от предыдущей терапии ИКД и характеристики пациента (количество предыдущих эпизодов ИКД, тяжесть предыдущих эпизодов и фоновое состояние пациента).

Пациенты, у которых не удалось достичь разрешения рецидива ИКД, несмотря на повторные попытки применения антибиотиков, представляют собой наиболее

сложную проблему. Клинические исследования у пациентов с рецидивирующей ИКД показали значительное нарушение разнообразия микробиома кишечника, а также изменение относительных показателей численности бактерий. Введение обработанного стула, собранного у здорового донора в желудочно-кишечный тракт пациентов с рецидивирующей ИКД, применялось с высокой степенью эффективности с целью коррекции дисбактериоза кишечника, вызванного повторными курсами антибиотикотерапии [355-358]. Отдельные показатели эффективности применения ТФМ при рецидивирующей ИКД были высокими, независимо от пути введения фекалий, и варьировали от 77% до 94% с введением через проксимальный отдел тонкого кишечника [355, 359]; самые высокие показатели эффективности (80-100%) имели место при введении фекалий через толстый кишечник [357, 360-363]. К марту 2016 г. в рецензируемой литературе было описано более 1945 пациентов (сообщения в виде отчетов о единичных случаях и более крупных сериях случаев) с рецидивирующей ИКД (Bakken J.S., неопубликованные данные).

Несмотря на большое количество отдельных сообщений, которые последовательно демонстрировали высокую эффективность ТФМ, первое проспективное рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались исходы при стандартной антибактериальной терапии с применением ТФМ, было опубликовано в 2013 г. [364]. В этом неослепленном исследовании *van Nood* и соавт. случайным образом назначали 43 пациентам с  $\geq 2$  эпизодами рецидивов ИКД стандартный 14-дневный курс перорального ванкомицина (13 пациентов), или ванкомицин с лаважем кишечника (13 пациентов), или 4-дневный курс ванкомицина с последующим лаважем кишечника и последующей ТФМ с введением фекалий через назоудоденальный зонд (17 пациентов) [364]. Первичной конечной точкой был исходный ответ без рецидива в течение 10 недель после завершения терапии. Исследование было прекращено досрочно после промежуточного анализа из-за заметных различий в результатах лечения. Тринадцать из 16 (81%) пациентов в группе ТФМ имели устойчивое разрешение диареи после первой инфузии фекалий; только у 7 из 26 (27%) пациентов, которые получали ванкомицин, имело место разрешение ИКД ( $P < 0,001$ ). Результаты четырех дополнительных рандомизированных исследований по применению ТФМ были опубликованы к 2016 г. [365-368]. В одном из этих исследований ТФМ сравнивали с антибиотикотерапией [365], а в трех других сравнивали различные улучшенные модификации препаратов для ТФМ [367], методы доставки препаратов [366] и сравнение обычной ТФМ с аутологичной [368]. В целом, сообщаемая эффективность ТФМ была ниже в большинстве рандомизированных исследований, чем в нерандомизированных. Наиболее крупное из этих рандомизированных исследований показало эффективность приблизительно 50% для однократной ТФМ с помощью клизмы, которая увеличилась до 75% при двукратной ТФМ и составила приблизительно 90% для более чем 2 эпизодов ТФМ. Выбор пациента, близость к эпизоду рецидива ИКД и терапия антибиотиками перед ТФМ, по всей видимости, могут повлиять на ответ пациента на ТФМ.

Процедура ТФМ хорошо воспринимается пациентами и представляет собой обоснованный альтернативный терапевтический подход к решению растущей клинической проблемы. На основании опубликованных данных, ТФМ, по-видимому, безопасна в краткосрочной перспективе [356, 364, 369, 370] и нежелательные явления легкой или средней степени в большинстве своем являются саморазрешающимися [371]. В недавнем отчете по ретроспективной многоцентровой оценке серии случаев, включавшей 80 иммунокомпрометированных пациентов, было установлено, что ТФМ безопасна и хорошо переносится, хотя данная группа была представлена гетерогенными состояниями [372]. Зарегистрированные случаи инфекционных осложнений, непосредственно связанных с введением фекалий донора, до сих пор были ограничены двумя пациентами, у которых развился норовирусный гастроэнтерит после ТФМ для терапии ИКД, несмотря на использование материала от бессимптомных доноров и отсутствие контактов с больными [373]. Имело место несколько сообщений о физических осложнениях процедуры ТФМ (желудочно-кишечное кровотечение из верхних отделов после введения назогастральной трубки, перфорация толстого кишечника во время колоноскопии), которые могут происходить с той же частотой, что и при проведении этих процедур при желудочно-кишечных заболеваниях, отличных от рецидивирующей ИКД. Потенциальные долгосрочные инфекционные и неинфекционные последствия ТФМ до сих пор неизвестны в связи с отсутствием крупных контролируемых исследований с достаточным периодом наблюдения.

Потенциальные кандидаты для проведения ТФМ включают пациентов с множественными рецидивами ИКД, у которых не удалось добиться разрешения инфекции, несмотря на попытки терапии антибиотиками, направленными на ИКД. Хотя нет данных, указывающих на то, сколько курсов антибиотикотерапии следует предпринять перед направлением пациента на ТФМ, экспертное мнение состоит в том, что следует провести соответствующие курсы антибиотикотерапии как минимум для 2 рецидивов (т.е. 3 эпизодов ИКД). Имеются ограниченные данные об использовании ТФМ у пациентов с тяжелой рефрактерной ИКД [374, 375]. ТФМ также использовалась для терапии рецидивирующей ИКД у пациентов с фоновым ВЗК, хотя данная методика, по всей видимости, менее эффективна в этой популяции в сравнении с пациентами без ВЗК [376], и также были зарегистрированы обострения фонового заболевания после ТФМ для терапии рецидивирующей ИКД у пациентов с ВЗК [376-378]. Как только пациент будет рассматриваться как кандидат для ТФМ, необходимо определить подходящего донора фекалий. Скрытые инфекционные агенты могут присутствовать в стуле кандидата-донора для ТФМ, которые потенциально могут обусловить риск передачи реципиенту возбудителя инфекции. В связи с этим необходимы тщательная оценка и отбор всех кандидатов-доноров для сведения к минимуму риска ятрогенной инфекции и максимального увеличения вероятности успешного исхода терапии. Выбранный донор стула должен пройти скрининговые исследования крови и фекалий до взятия материала (стула) в соответствии с недавно опубликованными рекомендациями [369]. Обнаружение любого

передаваемого микробного патогена должно быть причиной исключения кандидата. Лица, которые получали антибиотикотерапию в течение предшествующих 3 месяцев до взятия донорского стула, а также лица с существующими хроническими заболеваниями, такими как ИБС, злокачественные новообразования, хронические инфекции, активные аутоиммунные заболевания или лица, которые получают иммуносупрессивную терапию, также не должны быть донорами кала [369].

Большинство исследователей рекомендует, чтобы у пациентов, которые не получали активной терапии антибиотиками перед запланированной ТФМ, был проведен короткий «индукционный курс» пероральным ванкомицином в течение 3-4 дней до проведения ТФМ с целью снижения нагрузки вегетативными формами *S. difficile*. Пациент и лечащий врач должны также решить вопрос о методике ТФМ, принимая во внимание индивидуальные предпочтения и учитывая, что вероятность достижения успеха варьирует в зависимости от пути введения [370].

*Согласно рекомендациям ESCMID по терапии инфекций, вызванных *S. difficile* [5], в случае первого рецидива (или риска такового), а также рецидивирующего течения инфекции *S. difficile* авторы рекомендуют пероральную терапию фидаксомицином (200 мг 2 раза в сутки 10 дней; В-I), ванкомицином (125 мг 4 раза в сутки 10 дней; В-I) или метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки 10 дней; С-I). Авторы отмечают, что применение фидаксомицина не было связано с меньшей частотой рецидивов в случае риботипа 027, в отличие от других риботипов. В случае множественно-рецидивирующего течения авторы предлагают пероральную терапию фидаксомицином (200 мг 2 раза в сутки 10 дней; В-II), ванкомицином (125 мг 4 раза в сутки 10 дней, с последующей пульс-терапией; В-II), или терапию ванкомицином внутрь (125 мг 4 раза в сутки 10 дней) с последующей стратегией снижения дозы (В-II). В случае множественных рецидивов ИКД, не отвечающих на повторные курсы антибиотикотерапии, авторы настоятельно рекомендуют процедуру ТФМ в комбинации с пероральной антибактериальной терапией (А-I).*

*В российских рекомендациях 2015 г. [7] лечение при первом рецидиве в зависимости от степени его тяжести предлагается проводить так же, как при первом эпизоде заболевания. При тяжелом течении первого рецидива показан ванкомицин в том числе, в связи с тем, что длительный прием метронидазола повышает риск развития периферической нейропатии. Также рекомендуется применение пробиотиков после окончания курса терапии антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев. Фидаксомицин в российских рекомендациях отсутствует в связи с тем, что данный препарат не зарегистрирован на территории РФ. При повторных рецидивах легкой и средней степени тяжести рекомендован ванкомицин в начальной дозе 500–1000 мг с посте-*

ленным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении 19–25 дней или ванкомицин в дозе 500 мг в течение 10–14 дней. Затем прием препарата продолжается каждые 3 дня в течение 3 недель по 125–500 мг. Пробиотики (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) рекомендуют назначать после завершения курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев.

## ТЕРАПИЯ (ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПОПУЛЯЦИЯ)

### XXXII. Какова наиболее эффективная терапия начального эпизода или первого рецидива нетяжелой ИКД у детей?

#### Рекомендации

1. Метронидазол или ванкомицин рекомендуются для терапии у детей с начальным эпизодом или первым рецидивом нетяжелой ИКД (см. Раздел по терапии у детей в отношении дозирования препаратов) (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности) (Таблица 2).

#### Резюме по научному обоснованию

Надежные данные, оценивающие оптимальный подход к терапии начального эпизода ИКД у детей, ограничены, и недостаточно доказательных данных в отношении сравнительной эффективности метронидазола и ванкомицина для лечения ИКД в педиатрии. Не было проведено РКИ, сравнивающих применение этих препаратов у детей. Несколько недавних исследований показывают, что частота неэффективности терапии метронидазолом может быть выше, чем обычно сообщается, однако эти данные имеют ограничения. Kim и соавт. [162] проспективно исследовали 82 ребенка с ИКД, из которых 56 получали метронидазол; у 6 (11%) имела место неэффективность терапии, однако у половины из них было тяжелое течение заболевания. Khanna и соавт. [122] провели популяционное когортное исследование эпидемиологии ИКД у детей в возрасте 0–18 лет. Среди 69 пациентов с внебольничной ИКД показатель неэффективности терапии составил 18% для метронидазола и 0% для ванкомицина, однако эти различия в показателях не были статистически значимыми. По результатам опроса врачей-специалистов в области детских инфекций, проведенного Sammons и соавт. [379], 100% респондентов сообщили о применении метронидазола для начальной терапии у здоровых детей с легкой формой ИКД, однако эта доля снизилась до 41–79% при лечении детей с легкой формой ИКД, но имеющих фоновые сопутствующие заболевания. Schwenk и соавт. [380] использовали национальную административную базу данных для изучения ванкомицина в терапии ИКД у детей и обнаружили, что применение ванкомицина для начальной терапии значительно увеличилось в период с 2006 по 2011 гг. с существенной вариабельностью между отдельными педиатрическими клиниками. Осложнения и летальность в связи с ИКД у детей встречаются относительно редко, независимо от тяжести заболевания или выбора антибиотика для терапии [122, 123, 155, 342].

Рекомендации по терапии ИКД у детей должны принимать во внимание накопленный опыт положительных результатов применения метронидазола для начальной терапии легкого течения заболевания, а также новых данных как у взрослых, так и у детей, указывающих на возможные различия с преимуществом в пользу ванкомицина. В настоящее время недостаточно данных в педиатрической популяции, чтобы рекомендовать ванкомицин в качестве предпочтительного в сравнении с метронидазолом препарата, в связи с чем и метронидазол, и ванкомицин могут быть использованы для терапии начального эпизода или первого рецидива нетяжелой ИКД у детей (Таблица 2). Тем не менее, поскольку пероральный ванкомицин не абсорбируется при приеме внутрь, риск нежелательных явлений при его использовании ниже, чем у метронидазола. Исследования показали, что воздействие ванкомицина способствует носительству ванкомицинрезистентных штаммов энтерококка в кишечной микрофлоре получающих терапию пациентов, хотя имеющиеся данные говорят о том, что применение метронидазола также может быть связано с подобным исходом [304, 381].

### XXXIII. Какова наиболее эффективная терапия начального эпизода ИКД с тяжелым течением у детей?

#### Рекомендации

1. Для детей с начальным эпизодом ИКД с тяжелым течением рекомендуется применять пероральный ванкомицин, но не метронидазол (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

#### Резюме по научному обоснованию

Нет хорошо спланированных исследований, в которых оценивалась бы сравнительная эффективность метронидазола и перорального ванкомицина для начальной терапии ИКД с тяжелым течением у детей. Как отмечалось выше, наблюдательные исследования у госпитализированных детей с ИКД свидетельствуют о том, что частота неэффективности терапии может быть выше у детей с тяжелым течением заболевания, в сравнении с пациентами, имеющими нетяжелую форму инфекции [342]. Хотя исследования в педиатрической популяции не смогли однозначно показать, что выбор препарата для терапии тяжелой ИКД у детей связан с различными исходами лечения, данные РКИ у взрослых продемонстрировали улучшение исходов у взрослых пациентов с тяжелой ИКД, получавших терапию пероральным ванкомицином, в сравнении с теми, кто находился на пероральной терапии метронидазолом. В связи с этим клиницисты должны использовать ванкомицин у детей с тяжелым или фульминантным течением ИКД (Таблица 2). Поскольку на момент написания этой статьи фидаксомицин не был одобрен для применения у пациентов <18 лет, он не рекомендуется для рутинного использования при лечении детей с тяжелой ИКД, однако недавний опрос врачей-специалистов по детским инфекциям показал, что данный препарат применялся или был рекомендован 12% респондентов [379]. Следует отметить, что ни ванкомицин, ни фидаксомицин не сопровождаются значимой абсорбцией при пероральном приеме; таким образом, число системных нежелательных явлений, связанных с этими препаратами, невелико.

#### XXXIV. Какова наиболее эффективная терапия второго или последующих эпизодов рецидивирующей ИКД у детей?

##### Рекомендации

1. У детей со вторым или последующим эпизодом рецидивирующей ИКД рекомендуется применять пероральный ванкомицин, но не метронидазол (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

##### Резюме по научному обоснованию

Нет хорошо спланированных исследований, в которых оценивалась бы эффективность различных схем терапии у детей с множественно рецидивирующим течением ИКД. Кроме того, исследования в педиатрической популяции не смогли однозначно показать различий в риске рецидива, в зависимости от применяемого препарата для лечения начального эпизода ИКД [122, 162]. Таким образом, рекомендации по терапевтическому подходу у детей с множественно рецидивирующим течением ИКД должны основываться на данных, полученных из исследований, проведенных у взрослых пациентов, а также на оценке теоретических преимуществ и потенциального вреда, связанных с различными режимами терапии. Как описано выше, данные исследований у взрослых пациентов говорят в пользу продленного курса терапии пероральным ванкомицином (с постепенным снижением дозы или пульс-терапия), перорального ванкомицина с последующим применением рифаксимины или фидаксомицина у пациентов с многократно рецидивирующей ИКД. У детей со вторым рецидивом ИКД, которые лечились исключительно метронидазолом, следует рассмотреть обычный курс перорального ванкомицина. Для детей с множественными рецидивами ИКД, несмотря на стандартные курсы метронидазола и перорального ванкомицина, следует использовать альтернативный терапевтический режим (Таблица 2).

Ванкомицин, фидаксомицин и рифаксимин не абсорбируются при пероральном применении; таким образом, число системных нежелательных явлений, связанных с этими препаратами, невелико. Рифаксимин был одобрен FDA для терапии диареи путешественников у детей в возрасте  $\geq 12$  лет, однако также применялся у детей младшего возраста с рефрактерными ВЗК [382] и избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике [383] с небольшим числом сообщений о нежелательных явлениях. Как отмечалось выше, на момент написания этой статьи фидаксомицин не был одобрен для применения у пациентов  $< 18$  лет. В отличие от ванкомицина и фидаксомицина, повторное или длительное применение метронидазола было связано с развитием нейропатий. Также были высказаны дополнительные опасения относительно риска развития резистентности, связанной с использованием рифаксимины.

#### XXXV. Играет ли какую-то роль трансплантация фекальной микробиоты у детей с рецидивирующей ИКД?

##### Рекомендации

1. Рассмотрите ТФМ у пациентов педиатрической популяции с множественными рецидивами ИКД после стандартных курсов антибиотикотерапии (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

##### Резюме по научному обоснованию

Ведение пациентов с множественными рецидивами ИКД может быть проблематичным. Как было описано выше, ТФМ восстанавливает разнообразие микробиоты кишечника после введения донорского стула в желудочно-кишечный тракт пациентов с ИКД. Хороший клинический ответ был продемонстрирован у взрослых с рефрактерной или рецидивирующей ИКД при незначительном количестве сообщений о нежелательных явлениях. В настоящее время отсутствуют надежные данные в отношении эффективности процедуры ТФМ в педиатрической популяции пациентов. Таким образом, рекомендации относительно терапевтических подходов при множественно рецидивирующем течении ИКД у детей должны основываться главным образом на результатах исследований у взрослых. Ограниченные данные из отчетов о случаях заболевания или серии случаев у пациентов детского возраста свидетельствуют о том, что ТФМ через назогастральную трубку или при колоноскопии может быть эффективной у детей с множественно рецидивирующим течением ИКД, и у которых имела место неэффективность стандартной антибактериальной терапии, с периодами последующего наблюдения продолжительностью до 16 месяцев [384, 385]. В большинстве опубликованных случаев донорами кала были мать или отец ребенка [385]. Несмотря на ограниченные данные в педиатрической популяции, опрос врачей-специалистов по детским инфекциям показал, что 18% респондентов, сообщивших о применении альтернативных методов лечения ИКД, рекомендовали ТФМ, чаще всего для лечения третьего или дальнейших рецидивов [379]. Наконец, потенциальные преимущества ТФМ должны быть соотнесены с потенциальными рисками процедуры.

Как было описано выше, введение донорского стула обычно требует использования назогастральной трубки или проведения колоноскопии, которые могут сопровождаться связанными с процедурой рисками. Кроме того, использование донорского стула потенциально может привести к передаче резистентных и передающихся с кровью патогенных микроорганизмов, что требует применения протоколов скрининга доноров. Существует определенная общая настороженность в отношении того, что ТФМ может в конечном итоге привести к неожиданным нежелательным явлениям, таким как нарушения обмена веществ или функции иммунной системы [359].

## Литература

- McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):987-994.
- Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-455.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336:1170-1173.
- Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl. 2):1-26.
- Crobach M.J., Planché T., Eckert C., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl. 4):S63-81.
- Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2016;26(5):56-65. Russian. (Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016;26(5):56-65.)
- Dubberke E., Butler A., Hota B., et al. Impact of community-onset infections on surveillance for *Clostridium difficile* infections: a multicenter study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:518-525.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-resistant organism and *Clostridium difficile* infection (MDRO/CDI) module. 2016. Available at: [www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro\\_cdacdcurent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdacdcurent.pdf). Accessed 9 March 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. The NHSN standardized infection ratio (SIR); a guide to the SIR. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/nhsn-sir-guide.pdf>. Accessed 11 January 2018.
- Gould C.V., Edwards J.R., Cohen J., et al; *Clostridium difficile* Infection Surveillance Investigators, Centers for Disease Control and Prevention. Effect of nucleic acid amplification testing on population-based incidence rates of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1304-1307.
- Moehring R.W., Lofgren E.T., Anderson D.J. Impact of change to molecular testing for *Clostridium difficile* infection on healthcare facility-associated incidence rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1055-1061.
- Zilberberg M.D., Tabak Y.P., Sievert D.M., et al. Using electronic health information to risk-stratify rates of *Clostridium difficile* infection in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:649-655.
- Dubberke E.R., Butler A.M., Yokoe D.S., et al. Multicenter study of *Clostridium difficile* infection rates from 2000 to 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:1030-1037.
- Tenover F.C., Novak-Weekley S., Woods C.W., et al. Impact of strain type on detection of toxigenic *Clostridium difficile*: comparison of molecular diagnostic and enzyme immunoassay approaches. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3719-3724.
- Lee Y., Kim M., Kim H., Lee K. Comparison of sensitivity of enzyme immunoassays for toxin A and B in different *C. difficile* PCR ribotypes. *Ann Clin Lab Sci*. 2014;44:38-41.
- Thompson N.D., Edwards J.R., Dudeck M.A., Fridkin S.K., Magill S.S. Evaluating the use of the case mix index for risk adjustment of healthcare-associated infection data: an illustration using *Clostridium difficile* infection data from the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:19-25.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevention *Clostridium difficile* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6109a3.htm>. Accessed 9 March 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Emerging Infections Program – healthcare-associated infections projects. 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/eip/index.html>. Accessed 9 March 2016.
- Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825-834.
- Chitnis A.S., Holzbauer S.M., Belflower R.M., et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1359-1367.
- Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., et al; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014; 70:1198-1208.
- Miller B.A., Chen L.F., Sexton D.J., Anderson D.J. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:387-390.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). 2016. Available at: <http://hcupnet.ahrq.gov/>. Accessed 9 March 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. National and state healthcare-associated infections progress report. 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>. Accessed 9 March 2016.
- Simor A.E., Bradley S.F., Strausbaugh L.J., Crossley K., Nicolle L.E.; SHEA Long-Term-Care Committee. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:696-703.
- Walker K.J., Gilliland S.S., Vance-Bryan K., et al. *Clostridium difficile* colonization in residents of long-term care facilities: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:940-946.
- Hunter J.C., Mu Y., Dumyati G.K., et al. Burden of nursing home-onset *Clostridium difficile* infection in the United States: estimates of incidence and patient outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofv196.
- Dubberke E.R., Olsen M.A. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2012;55(Suppl 2):S88-92.
- Brown K.A., Jones M., Daneman N., et al. Importation, antibiotics, and *Clostridium difficile* infection in Veteran long-term care: a multilevel case-control study. *Ann Intern Med*. 2016;164:787-794.
- Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353:2442-2449.
- Muto C.A., Pokrywka M., Shutt K., et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:273-280.
- Kwon J.H., Olsen M.A., Dubberke E.R. The morbidity, mortality, and costs associated with *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:123-134.
- Vallabhaneni S., Almendares O., Farley M.M., et al. Epidemiology and factors associated with candidaemia following *Clostridium difficile* infection in adults within metropolitan Atlanta, 2009-2013. *Epidemiol Infect*. 2016;144:1440-1444.
- Fekety R., McFarland L.V., Surawicz C.M., et al. Recurrent *Clostridium*



- difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis. 1997;24:324-333.
36. McFarland L.V., Surawicz C.M., Rubin M., et al. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20:43-50.
  37. Kyne L., Hamel M.B., Polavaram R., Kelly C.P. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis. 2002;34:346-353.
  38. Miller M.A., Hyland M., Ofner-Agostini M., Gourdeau M., Ishak M.; Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23:137-140.
  39. Olson M.M., Shanholtzer C.J., Lee J.T. Jr., Gerding D.N. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. Infect Control Hosp Epidemiol. 1994;15:371-381.
  40. Dallal R.M., Harbrecht B.G., Boujoukas A.J., et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg. 2002;235:363-372.
  41. Loo V.G., Bourgault A.M., Poirier L., et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693-1703.
  42. Olsen M.A., Yan Y., Reske K.A., Zilberberg M.D., Dubberke E.R. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. Clin Microbiol Infect. 2015;21:164-170.
  43. Zakharova N.V., Fil T.S. Microbiologic and clinical features of *Clostridium difficile* infection. Infektsionnye bolezni. 2015;13(3):81-86. Russian. (Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile*. Инфекционные болезни. 2015;13(3):81-86.)
  44. Dmitrieva N.V., Klyasova G.A., Bakulina N.V., et al. A prevalence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study). Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19:268-274. Russian. (Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В. и соавт. Распространенность *Clostridium difficile* ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19:268-274.)
  45. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2005;353:2433-2441.
  46. Eggertson L. Quebec strain of *C. difficile* in 7 provinces. CMAJ. 2006;174:607-608.
  47. Warny M., Pepin J., Fang A., et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005;366:1079-1084.
  48. Health Protection Agency. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a hospital in southeast England. CDR Wkly. 2005;15.
  49. Kuijper E., Barbut F., Brazier J., et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill. 2008;13:18942.
  50. Kuijper E.J., Debast S.B., Van Kregten E., et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in The Netherlands [in Dutch]. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2087-2089.
  51. Kato H., Ito Y., van den Berg R., Kuijper E., Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. Euro Surveill. 2007;12:EO70111.3.
  52. See I., Mu Y., Cohen J., et al. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2014;58:1394-1400.
  53. Wilcox M.H., Shetty N., Fawley W.N., et al. Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. Clin Infect Dis. 2012;55:1056-1063.
  54. Goorhuis A., Bakker D., Corver J., et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis. 2008;47:1162-1170.
  55. Jhung M.A., Thompson A.D., Killgore G.E., et al. Toxinotype V *Clostridium difficile* in humans and food animals. Emerg Infect Dis. 2008;14:1039-1045.
  56. Centers for Disease Control and Prevention. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk – four states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54:1201-1205.
  57. Dial S., Delaney J.A., Barkun A.N., Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. JAMA. 2005;294:2989-2995.
  58. James A.H., Katz V.L., Dotters D.J., Rogers R.G. *Clostridium difficile* infection in obstetric and gynecologic patients. South Med J. 1997;90:889-892.
  59. Johal S.S., Hammond J., Solomon K., James P.D., Mahida Y.R. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. Gut. 2004;53:673-677.
  60. Kyne L., Merry C., O'Connell B., Keane C., O'Neill D. Community-acquired *Clostridium difficile* infection. J Infect. 1998;36:287-288.
  61. Terhes G., Urbán E., Sóki J., Hamid K.A., Nagy E. Community-acquired *Clostridium difficile* diarrhea caused by binary toxin, toxin A, and toxin B gene-positive isolates in Hungary. J Clin Microbiol. 2004;42:4316-4318.
  62. Kuntz J.L., Johnson E.S., Raebel M.A., et al. Predicting the risk of *Clostridium difficile* infection following an outpatient visit: development and external validation of a pragmatic, prognostic risk score. Clin Microbiol Infect. 2015;21:256-262.
  63. Negrón M.E., Rezaie A., Barkema H.W., et al. Ulcerative colitis patients with *Clostridium difficile* are at increased risk of death, colectomy, and postoperative complications: a population-based inception cohort study. Am J Gastroenterol. 2016;111:691-704.
  64. Razik R., Rumman A., Bahreini Z., McGeer A., Nguyen G.C. Recurrence of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM Study. Am J Gastroenterol. 2016;111:1141-1146.
  65. Peng J.C., Shen J., Zhu Q., Ran Z.H. The impact of *Clostridium difficile* on surgical rate among ulcerative colitis patients: a systemic review and meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2015;21:208-212.
  66. Donnelly J.P., Wang H.E., Locke J.E., et al. Hospital-onset *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2015;15:2970-2977.
  67. Paudel S., Zacharioudakis I.M., Zervou F.N., Ziakas P.D., Mylonakis E. Prevalence of *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. PLoS One. 2015;10:e0124483.
  68. Phatharacharukul P., Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., et al. The risks of incident and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in chronic kidney disease and end-stage kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2015;60:2913-2922.
  69. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Phatharacharukul P., et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease are risk factors for poor outcomes of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2015;69:998-1006.
  70. Zacharioudakis I.M., Ziakas P.D., Mylonakis E. *Clostridium difficile* infection in the hematopoietic unit: a meta-analysis of published studies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1641-1665.
  71. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 1989;320:204-210.
  72. Curry S.R., Muto C.A., Schlackman J.L., et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. Clin Infect Dis. 2013;57:1094-1102.
  73. Rivera E.V., Woods S. Prevalence of asymptomatic *Clostridium difficile*

- colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. *J Gend Specif Med.* 2003;6:27-30.
74. Aronsson B., Molby R., Nord C. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980-1982. *J Infect Dis.* 1985;151:476-481.
  75. Viscidi R., Willey S., Bartlett J.G. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology.* 1981;81:5-9.
  76. Zacharioudakis I.M., Zervou F.N., Pliakos E.E., Ziakas P.D., Mylonakis E. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110:381-390; quiz 391.
  77. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med.* 2000;342:390-397.
  78. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet.* 2001;357:189-193.
  79. Shim J.K., Johnson S., Samore M.H., Bliss D.Z., Gerding D.N. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet.* 1998;351:633-636.
  80. Sambol S.P., Tang J.K., Merrigan M.M., Johnson S., Gerding D.N. Infection of hamsters with epidemiologically important strains of *Clostridium difficile*. *J Infect Dis.* 2001;183:1760-1766.
  81. Bobulsky G.S., Al-Nassir W.N., Riggs M.M., Sethi A.K., Donskey C.J. *Clostridium difficile* skin contamination in patients with *C. difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis.* 2008;46:447-450.
  82. Fawley W.N., Wilcox M.H. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect.* 2001;126:343-350.
  83. Mayfield J.L., Leet T., Miller J., Mundy L.M. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 2000;31:995-1000.
  84. Samore M.H., Venkataraman L., DeGirolami P.C., Arbeit R.D., Karchmer W. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med.* 1996;100:32-40.
  85. Wilcox M.H., Fawley W.N., Wigglesworth N., et al. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2003;54:109-114.
  86. Shaughnessy M.K., Micielli R.L., DePestel D.D., et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:201-206.
  87. Brooks S.E., Veal R.O., Kramer M., Dore L., Schupf N., Adachi M. Reduction in the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:98-103.
  88. Walker A.S., Eyre D.W., Wyllie D.H., et al. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med.* 2012;9:e1001172.
  89. Eyre D.W., Cule M.L., Wilson D.J., et al. Diverse sources of *C. difficile* infection identified on whole-genome sequencing. *N Engl J Med.* 2013;369:1195-1205.
  90. Brown K., Valenta K., Fisman D., Simor A., Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175:626-633.
  91. Freedberg D.E., Salmasian H., Cohen B., Abrams J.A., Larson E.L. Receipt of antibiotics in hospitalized patients and risk for *Clostridium difficile* infection in subsequent patients who occupy the same bed. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1801-1808.
  92. Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M., Bobulsky G.S., Donskey C.J. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:21-27.
  93. McDonald L., Owings M., Jernigan D. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:409-415.
  94. Pepin J., Valiquette L., Alary M., et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ.* 2004;31:466-472.
  95. Johnson S., Gerding D.N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1027-1034; quiz 1035-6.
  96. Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:742-748.
  97. Pépin J., Saheb N., Coulombe M.A., et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1254-1260.
  98. Johnson S., Samore M.H., Farrow K.A., et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med.* 1999;341:1645-1651.
  99. Thibault A., Miller M.A., Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991;12:345-348.
  100. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008;6:e280.
  101. Privitera G., Scarpellini P., Ortisi G., et al. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:208-210.
  102. Anand A., Glatt A.E. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis.* 1993;17:109-113.
  103. Morales Chamorro R., Serrano Blanch R., Méndez Vidal M.J., et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol.* 2005;7:258-261.
  104. Bilgrami S., Feingold J.M., Dorsky D., et al. Incidence and outcome of *Clostridium difficile* infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:1039-1042.
  105. Gorschlüter M., Glasmacher A., Hahn C., et al. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001;33:786-791.
  106. Sanchez T., Brooks J., Sullivan P., et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1621-1627.
  107. Bliss D.Z., Johnson S., Savik K., et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med.* 1998;129:1012-1019.
  108. Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36:452-460.
  109. Abou Chakra C.N., Pepin J., Sirard S., Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9:e98400.
  110. Bauer M.P., Nibbering P.H., Poxton I.R., Kuijper E.J., van Dissel J.T. Humoral immune response as predictor of recurrence in *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:1323-1328.
  111. Sahay T., Ananthkrishnan A.N. Vitamin D deficiency is associated with community-acquired *Clostridium difficile* infection: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:661.
  112. Wang W.J., Gray S., Sison C., et al. Low vitamin D level is an independent predictor of poor outcomes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol.* 2014;7:14-19.
  113. Stevens V., Dumyati G., Brown J., Wijngaarden E. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:1035-1042.
  114. Howell M.D., Novack V., Grgurich P., et al. Iatrogenic gastric acid

- suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med. 2010;170:784-790.
115. Cunningham R., Dale B., Undy B., Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. J Hosp Infect. 2003;54:243-245.
  116. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ. 2004;171:33-38.
  117. Novack L., Kogan S., Gimpelevich L., et al. Acid suppression therapy does not pre-dispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. PLoS One. 2014;9:e110790.
  118. Weiss K., Louie T., Miller M.A., et al. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. BMJ Open Gastroenterol. 2015;2:e000028.
  119. McDonald E.G., Milligan J., Frenette C., Lee T.C. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. JAMA Intern Med. 2015;175:784-791.
  120. Seto C.T., Jeraldo P., Orenstein R., Chia N., DiBaise J.K. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. Microbiome. 2014;2:42.
  121. Benson L., Song X., Campos J., Singh N. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease in children. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:1233-1235.
  122. Khanna S., Baddour L.M., Huskins W.C., et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. Clin Infect Dis. 2013;56:1401-1406.
  123. Kim J., Smathers S.A., Prasad P., et al. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. Pediatrics. 2008;122:1266-1270.
  124. Nylund C.M., Goudie A., Garza J.M., Fairbrother G., Cohen M.B. *Clostridium difficile* infection in hospitalized children in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165:451-457.
  125. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Kollef M.H. Increase in *Clostridium difficile*-related hospitalizations among infants in the United States, 2000-2005. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:1111-1113.
  126. Zilberberg M.D., Tillotson G.S., McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis. 2010;16:604-609.
  127. Baker S.S., Faden H., Sayej W., Patel R., Baker R.D. Increasing incidence of community-associated atypical *Clostridium difficile* disease in children. Clin Pediatr (Phila). 2010;49:644-647.
  128. Wendt J.M., Cohen J.A., Mu Y., et al. *Clostridium difficile* infection among children across diverse US geographic locations. Pediatrics. 2014;133:651-658.
  129. Kociolek L.K., Sandora T.J. National variability in surveillance, testing, and infection prevention for *Clostridium difficile* infection in pediatric populations. Am J Infect Control. 2013;41:933-935.
  130. Kociolek L.K., Patel S.J., Zheng X., et al. Clinical and microbiologic assessment of cases of pediatric community-associated *Clostridium difficile* infection reveals opportunities for improved testing decisions. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:157-161.
  131. Bolton R.P., Tait S.K., Dear P.R., Losowsky M.S. Asymptomatic neonatal colonisation by *Clostridium difficile*. Arch Dis Child. 1984;59:466-472.
  132. Delmée M., Verellen G., Avesani V., Francois G. *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. Eur J Pediatr. 1988;147:36-40.
  133. Donta S.T., Myers M.G. *Clostridium difficile* toxin in asymptomatic neonates. J Pediatr. 1982;100:431-434.
  134. Elstner C.L., Lindsay A.N., Book L.S., Matsen J.M. Lack of relationship of *Clostridium difficile* to antibiotic-associated diarrhea in children. Pediatr Infect Dis. 1983;2:364-366.
  135. Phua T.J., Rogers T.R., Pallett A.P. Prospective study of *Clostridium difficile* colonization and paracresol detection in the stools of babies on a special care unit. J Hyg (Lond). 1984;93:17-25.
  136. Rousseau C., Lemée L., Le Monnier A., et al. Prevalence and diversity of *Clostridium difficile* strains in infants. J Med Microbiol. 2011;60:1112-1118.
  137. Tullus K., Aronsson B., Marcus S., Möllby R. Intestinal colonization with *Clostridium difficile* in infants up to 18 months of age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:390-393.
  138. Tvede M., Schiøtz P.O., Krasilnikoff P.A. Incidence of *Clostridium difficile* in hospitalized children. A prospective study. Acta Paediatr Scand. 1990;79:292-299.
  139. Ellis M.E., Mandal B.K., Dunbar E.M., Bundell K.R. *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants admitted to hospital with infectious gastroenteritis. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288:524-526.
  140. Larson H.E., Barclay F.E., Honour P., Hill I.D. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. J Infect Dis. 1982;146:727-733.
  141. Toma S., Lesiak G., Magus M., Lo H.L., Delmée M. Serotyping of *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol. 1988;26:426-428.
  142. Emeruwa A.C., Oguike J.U. Incidence of cytotoxin producing isolates of *Clostridium difficile* in faeces of neonates and children in Nigeria. Microbiologica. 1990;13:323-328.
  143. Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., van Ree R., Thijs C. Toxigenic and non-toxigenic *Clostridium difficile*: determinants of intestinal colonisation and role in childhood atopic manifestations. Gut. 2008;57:1025-1026.
  144. Stark P.L., Lee A. Clostridia isolated from the feces of infants during the first year of life. J Pediatr. 1982;100:362-365.
  145. Bacon A.E., Fekety R., Schaberg D.R., Faix R.G. Epidemiology of *Clostridium difficile* colonization in newborns: results using a bacteriophage and bacteriocin typing system. J Infect Dis. 1988;158:349-354.
  146. Kato H., Kato N., Watanabe K., et al. Application of typing by pulsed-field gel electrophoresis to the study of *Clostridium difficile* in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol. 1994;32:2067-2070.
  147. Martirosian G., Kuipers S., Verbrugh H., van Belkum A., Meisel-Mikolajczyk F. PCR ribotyping and arbitrarily primed PCR for typing strains of *Clostridium difficile* from a Polish maternity hospital. J Clin Microbiol. 1995;33:2016-2021.
  148. Camorlinga M., Muñoz O., Guiscafré H., Torres J. Colonization by *Clostridium difficile* in hospitalized children: risk factors and typification of the isolated strains. Arch Invest Med (Mex). 1991;22:19-26.
  149. Matsuki S., Ozaki E., Shozu M., et al. Colonization by *Clostridium difficile* of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan. Int Microbiol. 2005;8:43-48.
  150. Jangi S., Lamont J.T. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:2-7.
  151. Sherertz R.J., Sarubbi F.A. The prevalence of *Clostridium difficile* and toxin in a nursery population: a comparison between patients with necrotizing enterocolitis and an asymptomatic group. J Pediatr. 1982;100:435-439.
  152. Stoesser N., Crook D.W., Fung R., et al. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* strains in children compared with that of strains circulating in adults with *Clostridium difficile*-associated infection. J Clin Microbiol. 2011;49:3994-3996.
  153. Wilcox M.H., Mooney L., Bendall R., Settle C.D., Fawley W.N. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother. 2008;62:388-396.
  154. Pant C., Anderson M.P., Deshpande A., et al. Health care burden of *Clostridium difficile* infection in hospitalized children with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:1080-1085.
  155. Sandora T.J., Fung M., Flaherty K., et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:580-584.
  156. Tai E., Richardson L.C., Townsend J., Howard E., McDonald L.C. *Clostridium difficile* infection among children with cancer. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:610-612.
  157. Thompson C.M. Jr., Gilligan P.H., Fisher M.C., Long S.S. *Clostridium difficile* cytotoxin in a pediatric population. Am J Dis Child. 1983;137:271-274.

158. Nyland C.M., Eide M., Gorman G.H. Association of *Clostridium difficile* infections with acid suppression medications in children. *J Pediatr*. 2014;165:979-984.e1.
159. Brown K.E., Knoderer C.A., Nichols K.R., Crumby A.S. Acid-suppressing agents and risk for *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54:1102-1106.
160. Castagnola E., Battaglia T., Bandettini R., et al. *Clostridium difficile*-associated disease in children with solid tumors. *Support Care Cancer*. 2009;17:321-324.
161. Pokorn M., Radsel A., Cizman M., et al. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:944-946.
162. Kim J., Shaklee J.F., Smathers S., et al. Risk factors and outcomes associated with severe *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:134-138.
163. Sammons J.S., Localio R., Xiao R., Coffin S.E., Zaoutis T. *Clostridium difficile* infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1-8.
164. Tedesco F.J., Barton R.W., Alpers D.H. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1974;81:429-433.
165. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M., et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet*. 1983;2:1043-1046.
166. Fekety R., Silva J., Kauffman C., Buggy B., Deery H.G. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med*. 1989;86:15-19.
167. Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., 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;59:345-354.
168. Dubberke E.R., Han Z., Bobo L., et al. Impact of clinical symptoms on interpretation of diagnostic assays for *Clostridium difficile* infections. *J Clin Microbiol*. 2011;49:2887-2893.
169. Peterson L.R., Manson R.U., Paule S.M., et al. Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in stool samples by real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *C. difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1152-1160.
170. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-924.
171. Burnham C.A., Carroll K.C. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:604-630.
172. Wilcox M.H. Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl 6):13-20.
173. Eastwood K., Else P., Charlett A., Wilcox M. Comparison of nine commercially available *Clostridium difficile* toxin detection assays, a real-time PCR assay for *C. difficile* tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3211-3217.
174. Planche T., Aghaizu A., Holliman R., et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:777-784.
175. Crobach M.J., Planche T., Eckert C., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 4):S63-81.
176. Gerding D.N., Olson M.M., Peterson L.R., et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med*. 1986;146:95-100.
177. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., et al; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377:63-73.
178. Garey K.W., Graham G., Gerard L., et al. Prevalence of diarrhea at a university hospital and association with modifiable risk factors. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1030-1034.
179. Planche T., Wilcox M. Reference assays for *Clostridium difficile* infection: one or two gold standards? *J Clin Pathol*. 2011;64:1-5.
180. Kaltsas A., Simon M., Unruh L.H., et al. Clinical and laboratory characteristics of *Clostridium difficile* infection in patients with discordant diagnostic test results. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1303-1307.
181. Longtin Y., Trottier S., Brochu G., et al. Impact of the type of diagnostic assay on *Clostridium difficile* infection and complication rates in a mandatory reporting program. *Clin Infect Dis*. 2013;56:67-73.
182. Planche T.D., Davies K.A., Coen P.G., et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:936-945.
183. Polage C.R., Gyorke C.E., Kennedy M.A., et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* infection in the molecular test era. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1792-1801.
184. Humphries R.M., Uslan D.Z., Rubin Z. Performance of *Clostridium difficile* toxin enzyme immunoassay and nucleic acid amplification tests stratified by patient disease severity. *J Clin Microbiol*. 2013;51:869-873.
185. Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M., Davis M.B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45:302-307.
186. Katz D.A., Lynch M.E., Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Med*. 1996;100:487-495.
187. Berry N., Sewell B., Jafri S., et al. Real-time polymerase chain reaction correlates well with clinical diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2014;87:109-114.
188. Aichinger E., Schleck C.D., Harmsen W.S., Nyre L.M., Patel R. Nonutility of repeat laboratory testing for detection of *Clostridium difficile* by use of PCR or enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3795-3797.
189. Cardona D.M., Rand K.H. Evaluation of repeat *Clostridium difficile* enzyme immunoassay testing. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3686-3689.
190. Debast S.B., van Kregten E., Oskam K.M., et al. Effect on diagnostic yield of repeated stool testing during outbreaks of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:622-624.
191. Garimella P.S., Agarwal R., Katz A. The utility of repeat enzyme immunoassay testing for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection: a systematic review of the literature. *J Postgrad Med*. 2012;58:194-198.
192. Garey K.W., Ghantaji S.S., Shah D.N., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2850-2855.
193. Abujamel T., Cadnum J.L., Jury L.A., et al. Defining the vulnerable period for re-establishment of *Clostridium difficile* colonization after treatment of *C. difficile* infection with oral vancomycin or metronidazole. *PLoS One*. 2013;8:e76269.
194. Gerding D.N., Meyer T., Lee C., et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1719-1727.
195. Sherwood R.A. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol*. 2012;65:981-985.
196. El Feghaly R.E., Stauber J.L., Deych E., et al. Markers of intestinal inflammation, not bacterial burden, correlate with clinical outcomes in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1713-1721.
197. El Feghaly R.E., Stauber J.L., Tarr P.I., Haslam D.B. Intestinal inflammatory bio-markers and outcome in pediatric *Clostridium difficile* infections. *J Peds*. 2013;163:1697-1704.e2.
198. Jiang Z.D., DuPont H.L., Garey K., et al. A common polymorphism in the interleukin 8 gene promoter is associated with *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1112-1116.
199. Rousseau C., Poilane I., De Pontual L., et al. *Clostridium difficile*

- carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1209-1215.
200. Parsons S.J., Fenton E., Dargaville P. *Clostridium difficile* associated severe enterocolitis: a feature of Hirschsprung's disease in a neonate presenting late. *J Paediatr Child Health*. 2005;41:689-690.
  201. Pozo F., Soler P., Ladrón de Guevara C. Pseudomembranous colitis associated with Hirschsprung's disease. *Clin Infect Dis*. 1994;19:1160-1161.
  202. Valentini D., Vittucci A.C., Grandin A., et al. Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:909-915.
  203. González-Del Vecchio M., Álvarez-Uría A., Marin M., et al. Clinical significance of *Clostridium difficile* in children less than 2 years old: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:281-285.
  204. Muto C.A., Blank M.K., Marsh J.W., et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1266-1273.
  205. Weiss K., Boisvert A., Chagnon M., et al. Multipronged intervention strategy to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection (CDI) and its impact on the rates of CDI from 2002 to 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:156-162.
  206. Evans M.E., Kralovic S.M., Simbartt L.A., Jain R., Roselle G.A. Effect of a *Clostridium difficile* infection prevention initiative in Veterans Affairs acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:720-722.
  207. Waqar S., Nigh K., Sisler L., et al. Multidisciplinary performance improvement team for reducing health care-associated *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2016;44:352-354.
  208. Koll B.S., Ruiz R.E., Calfee D.P., et al. Prevention of hospital-onset *Clostridium difficile* infection in the New York metropolitan region using a collaborative intervention model. *J Healthc Qual*. 2014;36:35-45.
  209. Teltsch D.Y., Hanley J., Loo V., et al. Infection acquisition following intensive care unit room privatization. *Arch Intern Med*. 2011;171:32-38.
  210. Islam J., Cheek E., Navani V., et al. Influence of cohorting patients with *Clostridium difficile* infection on risk of symptomatic recurrence. *J Hosp Infect*. 2013;85:17-21.
  211. Cartmill T.D., Shrimpton S.B., Panigrahi H., et al. Nosocomial diarrhoea due to a single strain of *Clostridium difficile*: a prolonged outbreak in elderly patients. *Age Ageing*. 1992;21:245-249.
  212. Salgado C.D., Mauldin P.D., Fogle P.J., Bosso J.A. Analysis of an outbreak of *Clostridium difficile* infection controlled with enhanced infection control measures. *Am J Infect Control*. 2009;37:458-464.
  213. Landelle C., Verachten M., Legrand P., et al. Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:10-15.
  214. Johnson S., Gerding D.N., Olson M.M., et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med*. 1990;88:137-140.
  215. Perry C., Marshall R., Jones E. Bacterial contamination of uniforms. *J Hosp Infect*. 2001;48:238-241.
  216. Puzniak L.A., Leet T., Mayfield J., Kollef M., Mundy L.M. To gown or not to gown: the effect on acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2002;35:18-25.
  217. Srinivasan A., Song X., Ross T., et al. A prospective study to determine whether cover gowns in addition to gloves decrease nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:424-428.
  218. Sunkesula V.C., Kundrapu S., Jury L.A., et al. Potential for transmission of spores by patients awaiting laboratory testing to confirm suspected *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:306-308.
  219. Dubberke E.R., Carling P., Carrico R., et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:628-645.
  220. Public Health England and Department of Health. *Clostridium difficile* infection: how to deal with the problem. 2008. Available at: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/340851/Clostridium\\_difficile\\_infection\\_how\\_to\\_deal\\_with\\_the\\_problem.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/340851/Clostridium_difficile_infection_how_to_deal_with_the_problem.pdf). Accessed 9 March 2016.
  221. Guerrero D.M., Nerandzic M.M., Jury L.A., et al. Acquisition of spores on gloved hands after contact with the skin of patients with *Clostridium difficile* infection and with environmental surfaces in their rooms. *Am J Infect Control*. 2012;40:556-558.
  222. Boyce J.M. Using alcohol for hand antisepsis: dispelling old myths. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:438-441.
  223. Pittet D., Mouroug P., Perneger T.V. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection control program*. *Ann Intern Med*. 1999;130:126-130.
  224. Deyneko A., Cordeiro F., Berlin L., et al. Impact of sink location on hand hygiene compliance after care of patients with *Clostridium difficile* infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:203.
  225. Zellmer C., Blakney R., Van Hoof S., Safdar N. Impact of sink location on hand hygiene compliance for *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2015;43:387-389.
  226. Clabots C.R., Gerding S.J., Olson M.M., Peterson J.R., Gerding D.N. Detection of asymptomatic *Clostridium difficile* carriage by an alcohol shock procedure. *J Clin Microbiol*. 1989;27:2386-2387.
  227. Gordin F.M., Schultz M.E., Huber R.A., Gill J.A. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:650-653.
  228. Boyce J.M., Ligi C., Kohan C., Dumigan D., Havill N.L. Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:479-483.
  229. Kaier K., Hagist C., Frank U., Conrad A., Meyer E. Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:346-353.
  230. Knight N., Strait T., Anthony N., et al. *Clostridium difficile* colitis: a retrospective study of incidence and severity before and after institution of an alcohol-based hand rub policy. *Am J Infect Control*. 2010;38:523-528.
  231. Vernaz N., Sax H., Pittet D., et al. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:601-607.
  232. Stone S.P., Fuller C., Savage J., et al. Evaluation of the national Cleanyourhands campaign to reduce *Staphylococcus aureus* bacteraemia and *Clostridium difficile* infection in hospitals in England and Wales by improved hand hygiene: four year, prospective, ecological, interrupted time series study. *BMJ*. 2012;344:e3005.
  233. Oughton M.T., Loo V.G., Dendukuri N., Fenn S., Libman M.D. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:939-944.
  234. Jabbar U., Leischner J., Kasper D., et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:565-570.
  235. Edmonds S.L., Zapka C., Kasper D., et al. Effectiveness of hand hygiene for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:302-305.
  236. Kundrapu S., Sunkesula V., Sitzler B.M., et al. More cleaning, less screening: evaluation of the time required for monitoring versus performing environmental cleaning. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:202-204.
  237. Jury L.A., Guerrero D.M., Burant C.J., Cadnum J.L., Donskey C.J. Effectiveness of routine patient bathing to decrease the burden of spores on the skin of patients with *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:181-184.
  238. Manian F.A., Meyer L., Jenne J. *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:180-182.

239. Brooks S., Khan A., Stoica D., et al. Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:333-336.
240. Jernigan J.A., Siegman-Igra Y., Guerrant R.C., Farr B.M. A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:494-499.
241. Vajravelu R.K., Guerrero D.M., Jury L.A., Donskey C.J. Evaluation of stethoscopes as vectors of *Clostridium difficile* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:96-98.
242. Kim K.H., Fekety R., Batts D.H., et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis.* 1981;143:42-50.
243. Dumford D.M. 3rd, Nerandzic M.M., Eckstein B.C., Donskey C.J. What is on that keyboard? Detecting hidden environmental reservoirs of *Clostridium difficile* during an outbreak associated with North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 strains. *Am J Infect Control.* 2009;37:15-19.
244. Burns D.A., Heeg D., Cartman S.T., Minton N.P. Reconsidering the sporulation characteristics of hypervirulent *Clostridium difficile* BI/NAP1/027. *PLoS One.* 2011;6:e24894.
245. Dubberke E.R., Reske K.A., Noble-Wang J., et al. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. *Am J Infect Control.* 2007;35:315-318.
246. Starr J.M., Campbell A., Renshaw E., Poxton I.R., Gibson G.J. Spatio-temporal stochastic modelling of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect.* 2009;71:49-56.
247. Eyre D.W., Griffiths D., Vaughan A., et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonisation and onward transmission. *PLoS One.* 2013;8:e78445.
248. Kaatz G.W., Gitlin S.D., Schaberg D.R., et al. Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Epidemiol.* 1988;127:1289-1294.
249. McMullen K.M., Zack J., Coopersmith C.M., et al. Use of hypochlorite solution to decrease rates of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:205-207.
250. Orenstein R., Aronhalt K.C., McManus J.E. Jr, Fedraw L.A. A targeted strategy to wipe out *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:1137-1139.
251. Sitzlar B., Deshpande A., Fertelli D., et al. An environmental disinfection odyssey: evaluation of sequential interventions to improve disinfection of *Clostridium difficile* isolation rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:459-465.
252. Boyce J.M., Havill N.L., Dumigan D.G., et al. Monitoring the effectiveness of hospital cleaning practices by use of an adenosine triphosphate bioluminescence assay. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:678-684.
253. Boyce J.M., Havill N.L., Otter J.A., et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:723-729.
254. Barbut F., Menuet D., Verachten M., Girou E. Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:507-514.
255. Vianna P.G., Dale C.R. Jr, Simmons S., Stibich M., Licitra C.M. Impact of pulsed xenon ultraviolet light on hospital-acquired infection rates in a community hospital. *Am J Infect Control.* 2016;44:299-303.
256. Horn K., Otter J.A. Hydrogen peroxide vapor room disinfection and hand hygiene improvements reduce *Clostridium difficile* infection, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Am J Infect Control.* 2015;43:1354-1356.
257. Nagaraja A., Visintainer P., Haas J.P., et al. *Clostridium difficile* infections before and during use of ultraviolet disinfection. *Am J Infect Control.* 2015;43:940-945.
258. Miller R., Simmons S., Dale C., Stachowiak J., Stibich M. Utilization and impact of a pulsed-xenon ultraviolet room disinfection system and multidisciplinary care team on *Clostridium difficile* in a long-term acute care facility. *Am J Infect Control.* 2015;43:1350-1353.
259. Haas J.P., Menz J., Dusza S., Montecalvo M.A. Implementation and impact of ultraviolet environmental disinfection in an acute care setting. *Am J Infect Control.* 2014;42:586-590.
260. Manian F.A., Griesnauer S., Bryant A. Implementation of hospital-wide enhanced terminal cleaning of targeted patient rooms and its impact on endemic *Clostridium difficile* infection rates. *Am J Infect Control.* 2013;41:537-541.
261. Levin J., Riley L.S., Parrish C., English D., Ahn S. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. *Am J Infect Control.* 2013;41:746-748.
262. Kundrapu S., Sunkesula V., Jury L.A., Sitzlar B.M., Donskey C.J. Daily disinfection of high-touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:1039-1042.
263. Hacek D.M., Ogle A.M., Fisher A., Robicsek A., Peterson L.R. Significant impact of terminal room cleaning with bleach on reducing nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control.* 2010;38:350-353.
264. Clabots C.R., Johnson S., Olson M.M., Peterson L.R., Gerding D.N. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis.* 1992;166:561-567.
265. Riggs M.M., Sethi A.K., Zabarsky T.F., et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis.* 2007;45:992-998.
266. Grigoras C.A., Zervou F.N., Zacharioudakis I.M., Siettos C.I., Mylonakis E. Isolation of *C. difficile* carriers alone and as part of a bundle approach for the prevention of *Clostridium difficile* infection (CDI): a mathematical model based on clinical study data. *PLoS One.* 2016;11:e0156577.
267. Lanzas C., Dubberke E.R. Effectiveness of screening hospital admissions to detect asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*: a modeling evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:1043-1050.
268. Longtin Y., Paquet-Bolduc B, Gilca R, et al. Effect of detecting and isolating *Clostridium difficile* carriers at hospital admission on the incidence of *C. difficile* infections: a quasi-experimental controlled study. *JAMA Intern Med.* 2016;176:796-804.
269. Pear S.M., Williamson T.H., Bettin K.M., Gerding D.N., Galgiani J.N. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med.* 1994;120:272-277.
270. McNulty C., Logan M., Donald I.P., et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:707-711.
271. Climo M.W., Israel D.S., Wong E.S., et al. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med.* 1998;128:989-995.
272. Khan R., Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J Hosp Infect.* 2003;54:104-108.
273. Carling P., Fung T., Killion A., Terrin N., Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:699-706.
274. Wilcox M.H., Freeman J., Fawley W., et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:168-172.
275. Gaynes R., Rimland D., Killum E., et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis.* 2004;38:640-645.
276. Valiquette L., Cossette B., Garant M.P., Diab H., Pépin J. Impact of

- a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis.* 2007;45(Suppl 2):S112-121.
277. Fowler S., Webber A., Cooper B.S., et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:990-995.
  278. Talpaert M.J., Gopal Rao G., Cooper B.S., Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2168-2174.
  279. Ellingsen M., Walker S.A., Pinto R., et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:354-361.
  280. Dancer S.J., Kirkpatrick P., Corcoran D.S., et al. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:137-142.
  281. Aldeyab M.A., Devine M.J., Flanagan P., et al. Multihospital outbreak of *Clostridium difficile* ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:210-219.
  282. Aldeyab M.A., Kearney M.P., Scott M.G., et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2988-2996.
  283. Jump R.L., Olds D.M., Seifi N., et al. Effective antimicrobial stewardship in a long-term care facility through an infectious disease consultation service: keeping a lid on antibiotic use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:1185-1192.
  284. Chang V.T., Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2000;31:717-722.
  285. Stevens V., Dumyati G., Fine L.S., Fisher S.G., van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:42-48.
  286. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M., et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1197-1202.
  287. Kwok C.S., Arthur A.K., Anibueze C.I., et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1011-1019.
  288. Tleyjeh I., Bin Abdulhak A., Riaz M., et al. Association between acid-suppression therapy and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:113.
  289. Garey K.W., Sethi S., Yadav Y., DuPont H.L. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008;70:298-304.
  290. Janarthanan S., Ditah I., Adler D.G., Ehrinpreis M.N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1001-1010.
  291. Freedberg D.E., Salmasian H., Friedman C., Abrams J.A. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1794-1801.
  292. Rodríguez-Pardo D., Almirante B., Bartolomé R.M., et al; Barcelona *Clostridium difficile* Study Group. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* 2013;51:1465-1473.
  293. Lin H.J., Hung Y.P., Liu H.C., et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic *C. difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48:183-189.
  294. Khanna S., Aronson S.L., Kammer P.P., Baddour L.M., Pardi D.S. Gastric acid suppression and outcomes in *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Mayo Clinic Proceedings.* 2012;87:636-642.
  295. Pattani R., Palda V.A., Hwang S.W., Shah P.S. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2013;7:e56-67.
  296. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095.
  297. Johnson S., Maziade P.J., McFarland L.V., et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis.* 2012;16:e786-792.
  298. Gao X.W., Mubasher M., Fang C.Y., Reifer C., Miller L.E. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1636-1641.
  299. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:583-590.
  300. Enache-Angoulvant A., Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1559-1568.
  301. Hennequin C., Kauffmann-Lacroix C., Jobert A., et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:16-20.
  302. Gouriet F., Million M., Henri M., Fournier P.E., Raoult D. *Lactobacillus rhamnosus* bacteremia: an emerging clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2469-2480.
  303. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K., et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis.* 2011;53:440-447.
  304. Al-Nassir W.N., Sethi A.K., Li Y., et al. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2403-2406.
  305. Koo H.L., Koo D.C., Musher D.M., DuPont H.L. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:598-605.
  306. Wilcox M.H., Howe R. Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36:673-679.
  307. Wenisch C., Parschalk B., Hasenhüdl M., Hirschl A.M., Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1996;22:813-818.
  308. Siegfried J., Dubrovskaya Y., Flagiello T., et al. Initial therapy for mild to moderate *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin Pract.* 2016;24:210-216.
  309. Musher D.M., Aslam S., Logan N., et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1586-1590.
  310. Pepin J., Alary M.E., Valiquette L., et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1591-1597.
  311. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., 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;31:431-455.
  312. Yamamoto T., Abe K., Anjiki H., Ishii T., Kuyama Y. Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis. *J Clin Med Res.* 2012;4:295-298.
  313. Knorr J.P., Javed I., Sahni N., Cankurtaran C.Z., Ortiz J.A.

- Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease. *Case Reports Hepatol.* 2012;2012:209258.
314. Jardin C.G., Palmer H.R., Shah D.N., et al. Assessment of treatment patterns and patient outcomes before vs after implementation of a severity-based *Clostridium difficile* infection treatment policy. *J Hosp Infect.* 2013;85:28-32.
  315. Lungulescu O.A., Cao W., Gatskevich E., Tlhabano L., Stratidis J.G. CSI: a severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. *J Hosp Infect.* 2011;79:151-154.
  316. Bauer M.P., Hensgens M.P., Miller M.A., et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(Suppl 2):S149-153.
  317. Miller M.A., Louie T., Mullane K., et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis.* 2013;13:148.
  318. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., et al; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011;364:422-431.
  319. Shah D.N., Bhatt N.S., Welch J.K., Koo H.L., Garey K.W. Defining acute renal dysfunction as a criterion for the severity of *Clostridium difficile* infection in patients with community-onset vs hospital-onset infection. *J Hosp Infect.* 2013;83:294-299.
  320. Wang M.S., Evans C.T., Rodriguez T., Gerding D.N., Johnson S. *Clostridium difficile* infection and limitations of markers for severity in patients with hematologic malignancy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:127-132.
  321. Cornely O.A., Crook D.W., Esposito R., et al; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:281-289.
  322. Crook D.W., Walker A.S., Kean Y., et al; Study 3/4 Teams. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2012;55(Suppl 2):S93-103.
  323. Nerandzic M.M., Mullane K., Miller M.A., Babakhani F., Donskey C.J. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(Suppl 2):S121-126.
  324. O'Connor J.R., Galang M.A., Sambol S.P., et al. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2813-2817.
  325. Apisarnthanarak A., Razavi B., Mundy L.M. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;35:690-696.
  326. Malamood M., Nellis E., Ehrlich A.C., FriedenberG F.K. Vancomycin enemas as adjunctive therapy for *Clostridium difficile* infection. *J Clin Med Res.* 2015;7:422-427.
  327. Pettit N.N., DePestel D.D., Fohl A.L., Eyler R., Carver P.L. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Pharmacotherapy.* 2015;35:119-126.
  328. Rokas K.E., Johnson J.W., Beardsley J.R., et al. The Addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2015;61:934-941.
  329. McPherson S., Rees C.J., Ellis R., Soo S., Panter S.J. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:640-645.
  330. Leung D.Y., Kelly C.P., Boguniewicz M., et al. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr.* 1991;18:633-637.
  331. Salcedo J., Keates S., Pothoulakis C., et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut.* 1997;41:366-370.
  332. Wilcox M.H. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:882-884.
  333. Larson K.C., Belliveau P.P., Spooner L.M. Tigecycline for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection. *Ann Pharmacother.* 2011;45:1005-1010.
  334. Herpers B.L., Vlaminckx B., Burkhardt O., et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1732-1735.
  335. Lamontagne F., Labbé A.C., HaecK O., et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg.* 2007;245:267-272.
  336. Longo W.E., Mazuski J.E., Virgo K.S., et al. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1620-1666.
  337. Neal M.D., Alverdy J.C., Hall D.E., Simmons R.L., Zuckerbraun B.S. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg.* 2011;254:423-427; discussion 427-429.
  338. Barbut F., Richard A., Hamadi K., et al. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2386-2388.
  339. Johnson S., Adelman A., Clabots C.R., Peterson L.R., Gerding D.N. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism. *J Infect Dis.* 1989;159:340-343.
  340. Nair S., Yadav D., Corpuz M., Pitchumoni C.S. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse – a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1873-1876.
  341. Linsky A., Gupta K., Lawler E.V., Fonda J.R., Hermos J.A. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170:772-778.
  342. Kim Y.G., Graham D.Y., Jang B.I. Proton pump inhibitor use and recurrent *Clostridium difficile*-associated disease: a case-control analysis matched by propensity score. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:397-400.
  343. Cornely O.A., Miller M.A., Louie T.J., Crook D.W., Gorbach S.L. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012;55(Suppl 2):S154-161.
  344. Spiceland C.M., Khanna S., Pardi D.S. Outcomes with fidaxomicin therapy in *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol.* 2016. doi:10.1097/MCG.0000000000000769.
  345. Kapoor K., Chandra M., Nag D., et al. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1999;19:83-88.
  346. Kuriyama A., Jackson J.L., Doi A., Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34:241-247.
  347. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1769-1775.
  348. Lagrotteria D., Holmes S., Smieja M., Smail F., Lee C. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2006;43:547-552.
  349. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., 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;31:1012-1017.
  350. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA.* 1994;271:1913-1918.
  351. Wullt M., Hagslätt M.L., Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:365-367.



352. Kaki R., Brooks A., Main C., Jayaratne P., Mertz D. Does extending *Clostridium difficile* treatment in patients who are receiving concomitant antibiotics reduce the rate of relapse? *Internet J Infect Dis.* 2016;15:1-5.
353. Carignan A., Poulin S., Martin P., et al. Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1834-1840.
354. Van Hise N.W., Bryant A.M., Hennessey E.K., et al. Efficacy of oral vancomycin in preventing recurrent *Clostridium difficile* infection in patients treated with systemic antimicrobial agents. *Clin Infect Dis.* 2016;63:651-653.
355. Aas J., Gessert C.E., Bakken J.S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis.* 2003;36:580-585.
356. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2009;15:285-289.
357. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:994-1002.
358. Guo B., Harstall C., Louie T., Veldhuyzen van Zanten S., Dieleman L.A. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:865-875.
359. MacConnachie A.A., Fox R., Kennedy D.R., Seaton R.A. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM.* 2009;102:781-784.
360. Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M., et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1079-1087.
361. Hamilton M.J., Weingarden A.R., Sadowsky M.J., Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:761-767.
362. Jorup-Rönström C., Håkanson A., Sandell S., et al. Fecal transplant against relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 32 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:548-552.
363. Mattila E., Uusitalo-Seppälä R., Wuorela M., et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology.* 2012;142:490-496.
364. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407-415.
365. Cammarota G., Masucci L., Ianiro G., et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:835-843.
366. Youngster I., Sauk J., Pindar C., et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1515-1522.
367. Lee C.H., Steiner T., Petrof E.O., et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:142-149.
368. Kelly C.R., Khoruts A., Staley C., et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:609-616.
369. Bakken J.S., Borody T., Brandt L.J., et al; Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1044-1049.
370. Rubin T.A., Gessert C.E., Aas J., Bakken J.S. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe.* 2013;19:22-26.
371. Wang S., Xu M., Wang W., et al. Systematic review: adverse events of fecal Microbiota transplantation. *PLoS One.* 2016;11:e0161174.
372. Kelly C.R., Ihunnah C., Fischer M., et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1065-1071.
373. Schwartz M., Gluck M., Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1367.
374. Weingarden A.R., Hamilton M.J., Sadowsky M.J., Khoruts A. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:735-737.
375. Fischer M., Sipe B.W., Rogers N.A., 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;42:470-476.
376. Khoruts A., Rank K.M., Newman K.M., et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1433-1438.
377. De Leon L.M., Watson J.B., Kelly C.R. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1036-1038.
378. Fischer M., Kao D., Kelly C., et al. Fecal microbiota transplantation is safe and efficacious for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2402-2409.
379. Sammons J.S., Gerber J.S., Tamma P.D., et al. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection by pediatric infectious diseases physicians. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3:43-48.
380. Schwenk H.T., Graham D.A., Sharma T.S., Sandora T.J. Vancomycin use for pediatric *Clostridium difficile* infection is increasing and associated with specific patient characteristics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4307-4313.
381. Gerding D.N. Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis.* 1997;25(Suppl 2):S206-210.
382. Muniyappa P., Gulati R., Mohr F., Hupertz V. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:400-404.
383. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M., et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci* 2013;17:1314-1320.
384. Russell G., Kaplan J., Ferraro M., Michelow I.C. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics.* 2010;126:e239-242.
385. Walia R., Garg S., Song Y., et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in 2 children with recurrent *Clostridium difficile* infection and its impact on their growth and gut microbiome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:565-570.