

Президент Российского  
научного медицинского  
общества терапевтов,  
академик РАН, д.м.н.,  
профессор, профессор  
кафедры госпитальной  
терапии №1 ФГБОУ ВО  
МГМСУ Минздрава России  
\_\_\_\_\_ А.И. Мартынов

**Клинические рекомендации для терапевтов и  
гастроэнтерологов**

**Клостридиальная инфекция:**

**клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика**

**Кодирование по Международной статистической**

**классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

**(МКБ 10):**

A04.7 – Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*;

K52.8.0 – Колит псевдомембранозный;

K59.3 – Мегаколон, не классифицированный в других рубриках.

**Возрастная группа: взрослые**

**Разработчики клинических рекомендаций:**

- Российское научное медицинское общество терапевтов (РМНОТ)
- Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)
- Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» (ОГИГ-СЗ)

**Одобрены:**

**17- м Национальным Конгрессом Терапевтов и 25 съездом Научного  
общества гастроэнтерологов России**

Составители:

Бакулин И.Г.<sup>1</sup>, Журавлева М.С.<sup>1</sup>, Еремина Е.Ю.<sup>2</sup>, Бакулина Н.В.<sup>1</sup>, Сказываева Е.В.<sup>1</sup>, Ситкин С.И.<sup>1</sup>, Соловьева О.И.<sup>1</sup>, Пилат Т.Л.<sup>3</sup>, Кузнецова Ю.Г.<sup>4</sup>, Ханферьян Р.А.<sup>4</sup>, Скалинская М.И.<sup>1</sup>, Лазебник Л.Б.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68.

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

<sup>4</sup> Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>5</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1, г. Москва, Российская Федерация

**Для цитирования:**

**Ключевые слова:** кластридиальная инфекция, *Clostridioides difficile*, токсины А и В, бинарный токсин, дисбиоз кишечника, антибиотикоассоциированная диарея, воспалительные заболевания кишечника

**Конфликт интересов.** Все члены рабочей группы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ОГЛАВЛЕНИЕ:

1. Краткая информация
  - 1.1. Введение
  - 1.2. Определение
  - 1.3. Этиология и патогенез
  - 1.4. Эпидемиология

- 1.5. Кодирование по МКБ-10
- 1.6. Классификация клостридиальной инфекции
- 1.7. Клиническая картина клостридиальной инфекции
2. Диагностика клостридиальной инфекции
  - 2.1. Жалобы и анамнез
  - 2.2. Физикальное обследование
  - 2.3. Лабораторная диагностика
  - 2.4. Инструментальная диагностика
  - 2.5. Другие методы диагностики
3. Лечение клостридиальной инфекции
  - 3.1. Лечение первого нетяжелого эпизода
  - 3.2. Лечение первого тяжелого и фульминантного эпизода
  - 3.3. Лечение рецидивов клостридиальной инфекции
4. Диагностика и лечение клостридиальной инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
5. Профилактика клостридиальной инфекции
6. Организация оказания медицинской помощи
7. Критерии оценки качества медицинской помощи

## **Список литературы**

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3

Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы действий врача и справочная информация

Приложение Б1. Алгоритм диагностики клостридиальной инфекции

Приложение Б2. Схемы лечения клостридиальной инфекции

Приложение Б3. Алгоритм ведения пациентов с ВЗК с клостридиальной инфекцией

Приложение Б4. Перечень антибиотиков с указанием резистентности *Clostridioides difficile*

Приложение В. Информация для пациента

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

CDI - клостридиальная инфекция

НААТ - тест амплификации нуклеиновых кислот

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ГДГ - глутаматдегидрогеназа

ГКС - глюкокортикостероиды

ИПП - ингибиторы протонной помпы

ИФА - иммуноферментный анализ

ИХА - иммунохимический анализ

ОПП - острое почечное повреждение

ПИ-СРК – постинфекционный синдром раздраженного кишечника

ПМК - псевдомембранозный колит

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РКИ - рандомизированные клинические исследования

СРК – синдром раздраженного кишечника

ТФМ - трансплантация фекальной микробиоты

УДД - уровень достоверности доказательств

УУР - уровень убедительности рекомендаций

ФОС - фруктоолигосахариды

ХБП - хроническая болезнь почек

## 1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### 1.1. Введение

С момента издания Национальных рекомендаций в 2016 г. и 2017 г. накоплены новые данные о генетической структуре и патогенных свойствах наиболее частого возбудителя тяжелых форм антибиотикоассоциированной диареи, что привело к реклассификации возбудителя к роду *Clostridioides* (ранее *Clostridium difficile*).

Разработаны лабораторные алгоритмы диагностики, позволяющие с высокой степенью достоверности устанавливать инфицированность бациллой и определять токсигенность её штаммов. Опубликованы новые данные об эффективности антибактериальных препаратов, разработаны ГИБП (моноклональные антитела к токсину В) для профилактики рецидивов клостридиальной инфекции и различные варианты трансплантации фекальной микробиоты.

За последние 5 лет были обновлены и опубликованы рекомендации Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Американского общества эпидемиологов (SHEA), рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG). Вместе с тем, за последние десятилетия, в том числе на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции, наблюдается рост заболеваемости клостридиальной инфекцией. Настоящие рекомендации разработаны на основе зарубежных рекомендаций и данных отечественных исследователей в данной области, исходя из актуальности проблемы и новых данных о возбудителе.

### 1.2. Определение

*Clostridioides difficile*-ассоциированная инфекция (CDI) – инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, возбудителем которого являются токсин-продуцирующие бациллы *Clostridioides difficile*, характеризующееся диарейным синдромом различной степени тяжести и высоким риском рецидивирования.

Псевдомембранозный колит (ПМК) – *C. difficile*-ассоциированный колит, характеризующийся наличием фибриновых наложений на слизистой оболочке толстой кишки, тяжелым течением и высоким риском осложнений (токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока, острого почечного повреждения и др.).

### 1.3. Этиология и патогенез

Возбудителем CDI является грамположительная спорообразующая облигатно анаэробная подвижная трудно культивируемая бактерия *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) (ранее *Clostridium difficile*, реклассифицирована в 2015 году), которая относится к домену *Bacteria*, типу *Firmicutes*, семейству *Peptostreptococcaceae*, роду *Clostridioides* [1]. В зависимости от набора нуклеотидных последовательностей более 600 видов *C. difficile* объединены в 8 групп, из которых патогенными свойствами обладают бациллы, способные продуцировать токсины: токсин А (Tcd A), токсин В (Tcd B), бинарный токсин CDT. При этом некоторые штаммы бациллы продуцируют токсины А и В, другие – только токсин А или бинарный токсин, реже – только токсин В [2].

Все вырабатываемые *C. difficile* токсины обладают синергичным действием, разрушают плотные межклеточные контакты и *lamina propria* слизистой оболочки, способствуют дезорганизации цитоскелета клетки, выработке провоспалительных медиаторов колоницитами, макрофагами, дендритными и тучными клетками с последующей инфильтрацией слизистой оболочки нейтрофилами и их проникновением в просвет толстой кишки. Токсин А (TcdA, энтеротоксин) – белковая молекула с молекулярной массой 308 kDa, преимущественно повреждает межклеточные контакты и *lamina propria* слизистой

оболочки. Токсин В (TcdB, цитотоксин) – белковая молекула с молекулярной массой 270 kDa обладает цитотоксическими свойствами, выражающимися в способности запускать деполимеризацию актиновых нитей цитоскелета клетки, нарушать внутриклеточную передачу сигналов, блокировать клеточный цикл, активировать продукцию активных форм кислорода. Бинарный токсин (CDT, *Clostridioides difficile* transferase) также обладает выраженными цитотоксическими свойствами, включающими адгезию бактерий к эпителию слизистой оболочки через липолиз-стимулируемые липопротеиновые рецепторы и разрушение нитей актина [3]. Возникающие под воздействием токсинов воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки включают повышение проницаемости кишечной и сосудистой стенок, секрецию жидкости в просвет кишечника, формирование псевдомембран из нейтрофилов, погибших клеток эпителия и нитей фибрина. Воспалительные изменения слизистой оболочки, в свою очередь, способствуют развитию эндотоксемии и системного воспалительного ответа.

Заражение пациента осуществляется по фекально-оральному механизму передачи контактно-бытовым путем (через руки медицинского персонала или медицинское оборудование). Споры бактерий могут выживать в неблагоприятных условиях внешней среды, а также при использовании методов стерилизации – высоких температур, ультрафиолетового излучения и химических агентов. Некоторые пациенты сами являются носителями спор *C. difficile*. Во всех случаях CDI образование вегетативных форм происходит при нарушении микробиоты кишечника, характеризующимся снижением количества представителей типа *Firmicutes* и *Bacteroides* и снижением колонизационной резистентности против *C. difficile* [4].

Факторы риска развития CDI представлены в табл. 1.

**Таблица 1.**

**Факторы риска клостридиальной инфекции [5, 6]**

1.	<b>Антибактериальная терапия</b> (в период приёма антибиотика и в течение 3-х месяцев после окончания). Практически любой антибиотик может способствовать развитию CDI. Особенно высокий риск при использовании цефалоспоринов 3-4 поколения, пенициллинов, фторхинолонов, карбапенемов, клиндамицина, комбинаций антибактериальных препаратов. В период пандемии COVID-19 отмечено увеличение случаев ПМК на фоне применения макролида азитромицина.
2.	<b>Госпитализация в стационар или пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания.</b> Каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8%.
3.	<b>Пожилой возраст</b> (старше 65 лет).
4.	<b>Приём иммуносупрессивных препаратов</b> (глюкокортикостероиды, такролимус и т.п.).
5.	<b>Химиотерапия</b> злокачественных новообразований.
6.	<b>Трансплантация органов (легких, почек, печени, кишечника, поджелудочной железы и др.).</b>
7.	<b>Трансплантация стволовых клеток костного мозга.</b>
8.	<b>Хронические заболевания:</b> печени, ХБП, гемодиализ, ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона), злокачественные новообразования.
9.	<b>ВИЧ-инфекция.</b>
10.	<b>Хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).</b>
11.	<b>Зондовое питание. Питание через гастростому или еюностому.</b>

12.	<b>Высокая вирулентность штамма.</b> Гипервирулентный штамм NAP1 способен вырабатывать токсины Tcd A и Tcd B и бинарный токсин CDT.
13.	<b>Приём препаратов, снижающих кислотность желудочного сока</b> (ИПП, H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы).
14.	<b>Дефицит витамина Д.</b>

#### 1.4. Эпидемиология

Первые публикации о случаях клостридиальной инфекции относятся к временам Второй Мировой войны, когда у пациентов с газовой гангреной на фоне применения антибиотиков пенициллинового ряда возникал диарейный синдром тяжелой степени тяжести [7]. Позже Cohen L.E. с соавторами (1974) описали случаи диареи и ПМК у пациентов, получавших клиндамицин по различным показаниям [8].

В период с 2000 г. по 2020 г. до пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдался повсеместный рост заболеваемости клостридиальной инфекцией с увеличением доли тяжелых и осложненных форм заболевания, повышением антибиотикорезистентности штаммов *C. difficile*. Так, в период с 2006 по 2010 г.г. в США из 500 млн. пациентов, обратившихся в систему неотложной медицинской помощи, у 500 тысяч человек был установлен диагноз CDI, среди которых у 30 тысяч пациентов тяжелое течение данной патологии привело к летальному исходу [9]. По данным Pepin J. С соавторами (2004) заболеваемость CDI в Канаде в 2004 г. составила 43 случая на 1000 населения, что соответствовало 4-х кратному повышению заболеваемости в сравнении с 1991 г. [10]. В многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга CDI была диагностирована в 51,5% случаев антибиотикоассоциированной диареи [11]. Распространенность бессимптомной колонизации *C. difficile* в стационарах скорой медицинской помощи по данным разных авторов составляла 3-26% [12, 13].

Данные по распространенности CDI в период пандемии новой коронавирусной инфекции в разных регионах отличаются. По Республике Мордовия, например, отмечался резкий рост ПМК, в т.ч. ассоциированного с *C. difficile* [14]. По данным ряда эпидемиологических исследований, с 2020 г. по 2022 г. заболеваемость CDI в стационарах оставалась стабильной или наблюдалось её снижение, что связывают с улучшением санитарно-противоэпидемических мероприятий [15, 16]. Однако, в работе Bentivegna E. с соавторами (2021) показана тенденция к более высокой заболеваемости CDI в отделениях для лечения новой коронавирусной инфекции в сравнении с другими отделениями [17]. В исследовании Zuo T. и соавторов (2020) установлено неблагоприятное влияние вируса SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, характеризующееся снижением количества представителей облигатной микробиоты (в т.ч. *Faecalibacterium prausnitzii*), повышением количества условно-патогенных бактерий (*Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*) и снижением колонизационной резистентности против *C. difficile*, что создает предпосылки для повышения заболеваемости CDI [18].

В работе Sartelli M. et al. (2019) показано, что за последние 2 десятилетия наблюдается рост внебольничных случаев инфекции (до 25-28% всех случаев CDI), при которых симптомы заболевания возникают вне стационара, в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или через 12 недель и более после выписки [6, 19].

#### 1.5. Кодирование по МКБ-10

A04.7 – Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*;

K52.8.0 – Колит псевдомембранозный;

K59.3 – Мегаколон, не классифицированный в других рубриках.

### 1.6. Классификация клостридиальной инфекции

В зависимости от степени тяжести и вариантов течения CDI выделяют нетяжелое, тяжелое и осложненное течение первого эпизода, а также первый и последующие рецидивы инфекции (табл. 2).

Таблица 2.

Классификация клостридиальной инфекции [20, 21]

№ п/п	Вариант течения	Клинико-лабораторные критерии
1.	Носительство <i>C. difficile</i>	Наличие положительного анализа на антигены <i>C. difficile</i> при отрицательных анализах кала на токсины и отсутствии диарейного синдрома
2.	Первый эпизод, нетяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"><li>• Диарея (стул 5,6,7 типов по Бристольской шкале 3 и более раз в сутки);</li><li>• Лихорадка до 38,5°C;</li><li>• Лейкоцитоз &lt;15*10<sup>9</sup>/л;</li><li>• Креатинин сыворотки крови &lt;1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л).</li></ul>
3.	Первый эпизод, тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"><li>• Водянистая диарея с кровью;</li><li>• Лихорадка более 38,5°C;</li><li>• Лейкоцитоз ≥15*10<sup>9</sup>/л;</li><li>• Креатинин сыворотки крови ≥1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л).</li></ul>
4.	Первый эпизод, осложненное течение	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гипотензия / шок;</li><li>• Острое почечное повреждение;</li><li>• Угнетение сознания;</li><li>• Токсический мегаколон.</li></ul>
5.	Первый и последующие рецидивы	Появление диареи и положительных тестов на наличие токсинов бациллы в течение 8 недель после лечения первого эпизода инфекции.

В зависимости от вырабатываемых токсинов выделяют клостридиальную инфекцию с продукцией CdtA, CdtB, CdtA+CdtB, CDT, CdtA+CdtB+CDT с указанием даты идентификации токсинов в биообразцах кала.

Примеры формулировки диагноза:

- *C. difficile*-ассоциированный колит, первый эпизод, нетяжелое течение, положительный ИФА CdtA и CdtB от 01.07.2022.
- Псевдомембранозный колит, положительная ПЦР CDT от 01.07.2022, риботип NAP1/BI/027, тяжелое течение. Осложнения: Интоксикационный синдром. Острое почечное повреждение легкой степени, стадии I по RIFLE от 03.07.2022.

### 1.7. Клиническая картина клостридиальной инфекции

Клиническая картина CDI варьирует от диарейного синдрома легкой степени без лихорадки, воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки и лабораторных маркеров воспалительного ответа до тяжелого ПМК с осложненным течением и летальным



исходом [6, 20-22]. Основным клиническим проявлением CDI является диарейный синдром до 10-15 раз в сутки, с изменением консистенции стула до 5-7 типов по Бристольской шкале, возможным появлением видимых патологических примесей (крови, слизи). Диарея чаще всего возникает на фоне приема антибактериальных препаратов (наиболее часто при использовании клиндамицина, пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов, комбинаций антибиотиков) или в течение 3 месяцев после прекращения их приёма. Диарейный синдром сопровождается абдоминальной болью спастического характера, метеоризмом. Частая и обильная диарея способствует нарушению электролитного и водного баланса, гипопроотеинемией/гипоальбуминемией, сопровождается гипотензией, общей слабостью, развитием интоксикационного синдрома, угнетением сознания, острым почечным повреждением, полиорганной недостаточностью и другими осложнениями в результате гипоперфузии жизненно важных органов. В случае развития *C. difficile*-ассоциированного колита возникает лихорадка, при пальпации живота выявляется болезненность и мышечный дефанс, выявляются лабораторные маркеры воспалительного процесса – лейкоцитоз, повышение СОЭ, гиперфибриногенемия, а также проявления нарушений водно-солевого баланса (гипокалиемия, гипохлоремия) и белкового обмена (гипопроотеинемия/гипоальбуминемия). При выполнении колоноскопии в случаях *C. difficile*-ассоциированного колита выявляют гиперемию, ранимость и контактную кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки. В случаях развития ПМК клиническая картина характеризуется выраженным диарейным синдромом с гематохезией, абдоминальной болью, фебрильной лихорадкой, интоксикационным синдромом, гипотензией. Отличительными эндоскопическими признаками ПМК являются плотно спаянные с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленые и/или кремовые наложения (псевдомембраны). При осложненном течении в результате снижения тонуса мышечной стенки и расширения петель толстой кишки развивается клиническая картина токсического мегаколона, сопровождающаяся метеоризмом, отсутствием отхождения газов и каловых масс, резко болезненным при пальпации животом, явлениями эндотоксемии, тошнотой и рвотой, тахикардией, гипотензией, фебрильной лихорадкой, при перфорации кишечной стенки – положительными перитонеальными симптомами.

## **2. ДИАГНОСТИКА КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ**

### **2.1. Жалобы и анамнез**

- Диагностику клостридиальной инфекции необходимо проводить только при наличии симптомов диареи (неоформленный стул и/или частота стула  $\geq 3$  раз в сутки) (**УДД 3, УУР А**).

*Здесь и далее: УДД – уровень достоверности доказательств; УУР - уровень убедительности рекомендаций.*

**Комментарии:** Характерными жалобами при CDI являются диарея более 3 раз в сутки с изменением консистенции стула с возможным присутствием видимых патологических примесей, абдоминальная боль, вздутие живота, общая слабость, озноб и лихорадка. При развитии CDI у стомированных пациентов наблюдается увеличение количества кишечного отделяемого по илеостоме более 1000 мл в сутки или более 500 мл в сутки по колостоме. В связи с тем, что диарейный синдром может быть обусловлен не только CDI, но и основным заболеванием или сопутствующей лекарственной терапией, а также

возможным развитием токсического мегаколона, критерий частоты стула необходимо соотносить с клинической ситуацией.

- Среди анамнестических сведений необходимо выяснить факт приема системных антибактериальных препаратов и/или госпитализации в течение предшествующих 3-х месяцев, пребывания в социальных учреждениях, а также анамнез перенесенной новой коронавирусной инфекции и характер проводимой по этому поводу терапии (антибиотики, ИПП, системные ГКС, иммуносупрессивная терапия) (УДД 3, УУР А).

**Комментарии:** В связи с неблагоприятным влиянием вируса SARS-CoV-2 на микробиоту и состояние слизистой оболочки кишечника, сопровождающимся снижением колонизационной резистентности против *C. difficile*, необходимо учитывать наличие в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции, присутствие кишечной симптоматики в клинической картине COVID-19 и проведенную терапию, развитие постковидного синдрома.

- Оценка жалоб пациента с CDI необходима для определения степени тяжести заболевания, выбора оптимального режима антикловидиальной терапии и принятия решения о хирургическом лечении (УДД 4, УУР В).

**Комментарии:** Для оценки риска тяжелого течения CDI необходимо обратить внимание на следующие анамнестические факторы: пожилой возраст старше 65 лет; наркотическая зависимость; приём лекарственных препаратов: системная антибактериальная терапия / иммуносупрессивная терапия / системные ГКС / ИПП или их сочетание; сопутствующие заболевания (патология печени, ХБП, воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, злокачественные новообразования). При тяжелом и фульминантном течении пациенты отмечают интенсивную боль в животе, профузную диарею с примесью крови в сочетании с симптомами интоксикации – выраженной слабостью, лихорадкой выше 38,5°C, тошнотой и рвотой, при развитии ОПП наблюдается олигоанурия. Течение заболевания может осложниться кишечным кровотечением, токсическим мегаколоном с прекращением отхождения газов и каловых масс.

## 2.2. Физикальное обследование

- Физикальное обследование при подозрении на клостридиальную инфекцию должно включать осмотр, пальпацию и перкуссию живота, осмотр слизистой оболочки полости рта, языка, измерение ЧСС и АД, термометрию (УДД 3, УУР А).

**Комментарии:** При нетяжелой неосложненной клостридиальной инфекции живот округлой формы, участвует в дыхании, может быть увеличен в размерах за счет метеоризма, при пальпации живота определяется болезненность в зонах проекции толстой кишки. При развитии токсического мегаколона наблюдается выраженное вздутие живота с отсутствием дыхательных движений передней брюшной стенки. При перфорации и развитии перитонита наблюдается исчезновение зоны печеночной тупости, перитонеальные симптомы.

## 2.3. Лабораторная диагностика

- При подозрении на клостридиальную инфекцию необходимо выполнить стандартные рутинные лабораторные тесты: клинический анализ крови, СОЭ, маркеры воспалительного ответа (СРБ, фибриноген, ферритин), уровень альбумина, креатинина, электролитов (калий, натрий, кальций, хлориды), копрограмму, фекальный кальпротектин (УДД 3, УУР В).

**Комментарии:** Критерии тяжелого течения CDI и неблагоприятного прогноза: уровень лейкоцитов  $WBC \geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$  и/или уровень креатинина сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл (132,6 мкмоль/л). Низкий уровень альбумина и высокий уровень фекального кальпротектина ( $>2000$  мкг/г) также являются неблагоприятными прогностическими маркерами, свидетельствующими о высоком риске тяжелого течения и развития осложнений.

- Алгоритм диагностики клостридиальной инфекции должен включать комбинацию тестов для идентификации антигена глутаматдегидрогеназы (ГДГ) возбудителя и его токсинов в биообразцах кала / мазках слизистой оболочки прямой кишки / содержимом просвета толстой кишки или биоптатах слизистой оболочки толстой кишки (приложение Б1) (УДД 3, УУР А).

**Комментарии:** Для диагностики CDI разработаны и используются различные методы: культуральный метод, анализ нейтрализации цитотоксичности культуры клеток (CCNA), ИФА/ИХА для определения токсинов А и В, определение глутаматдегидрогеназы (GDH), тесты амплификации нуклеиновых кислот NAAT (ПЦР), каждый из которых обладает рядом преимуществ и недостатков (табл. 3).

**Таблица 3.**

Сравнительная характеристика методов диагностики CDI [6, 18]

Исследование	Чувствительность	Специфичность	Идентифицируемая субстанция
Культуральный метод	высокая	низкая <sup>1</sup>	вегетативные формы или споры <i>C. difficile</i>
Анализ нейтрализации цитотоксичности культуры клеток (CCNA)	высокая	высокая	токсины
Идентификация глутаматдегидрогеназы (GDH)	Высокая	низкая <sup>1</sup>	антиген – фермент продуцирующих и не продуцирующих токсины штаммов <i>C. difficile</i>
Выявление токсинов А, В, СДТ (ИФА / ИХА)	низкая	средняя	токсин А (энтеротоксин), токсин В (цитотоксин), токсин СДТ (цитотоксин рибозилтрансфераза)
Тесты амплификации нуклеиновых кислот NAAT / ПЦР	высокая	низкая / средняя	участки гена, кодирующие токсигенность <i>C. difficile</i>

<sup>1</sup> – должны использоваться в комбинации с определением токсинов

Для повышения диагностической точности необходимо последовательно использовать комбинацию метода идентификации (приложение Б1). Единственный метод, который можно использовать без комбинации с другими при наличии неоформленного стула и других симптомов CDI – тест амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР), обладающий высокой чувствительностью. На сегодня метод ПЦР является высокочувствительным и приоритетным методом диагностики инфекции *C. difficile*. В работе Peterson L.R. et al. (2007) показана наибольшая эффективность метода ПЦР при сравнении с референтными методами посева и определения токсинов в ИФА, чувствительность которого составила 76,7%, а специфичность – 97,1% [23]. Преимуществом метода также является быстрота

выполнения (менее 4-х часов) и небольшая трудоёмкость. Однако, комбинация ПЦР с другими методами позволяет повысить прогностическую ценность положительного результата. Колонизация *Clostridioides difficile* характеризуется идентификацией патогена (положительные результаты GDH или ПЦР) при отсутствии симптомов инфекции и отсутствии выделения токсинов (отрицательных результатах ИФА на токсины А и В или анализа нейтрализации цитотоксичности культуры клеток). Дискордантные результаты анализов на наличие *Clostridioides difficile* и её токсинов у пациента с диарейным синдромом требуют тщательной клинической оценки и принятия решения об эмпирической антикlostридиальной терапии в случае высокой вероятности CDI даже при отрицательных результатах ИФА на токсины А и В, а также исключения других причин диарейного синдрома. Отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, длительный анамнез диареи, отсутствие прогрессирования симптомов без лечения, чередование диареи с констипацией и высокая вероятность наличия постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК) свидетельствуют о более вероятном наличии не-*C. difficile*-ассоциированного диарейного синдрома. В трудных диагностических случаях рекомендуется выполнять видеокколоноскопию с биопсией слизистой оболочки толстой кишки. Отсутствие эндоскопических и патогистологических изменений свидетельствует об альтернативном генезе диареи (например, ПИ-СРК).

#### **2.4. Инструментальная диагностика**

- Колоноскопия является стандартным инструментальным методом для диагностики ПМК (УДД 1, УУР А).

- Для диагностики перфорации кишечной стенки необходимо выполнить рентгенографию органов брюшной полости с прицельным снимком поддиафрагмального пространства справа (УДД 3, УУР А). Для диагностики характера воспалительного процесса в кишечной стенке, периколита, исключения наличия инфильтрата, лимфаденопатии брюшной полости рекомендуется УЗИ органов брюшной полости с осмотром стенки кишечника (УДД 4, УУР В).

#### **2.5. Другие методы диагностики**

- Для исключения смешанного генеза диарейного синдрома рекомендуется исключение кишечных инфекций, избыточного роста условно-патогенной флоры, паразитарных и гельминтных инвазий (УДД 3, УУР В).

### **3. ЛЕЧЕНИЕ КОЛИТА, ВЫЗВАННОГО *C. DIFFICILE***

- Лечение колита, вызванного *C. difficile*, включает своевременную отмену антибиотиков или других препаратов, потенциально связанных с развитием заболевания; антибактериальную терапию; регидратацию; нормализацию микробиоты кишечника; диетотерапию и лечебное питание (УДД 1, УУР А).

#### **3.1. Диетотерапия и лечебное питание при кlostридиальной инфекции**

- Диетотерапия при кlostридиальном колите является важнейшей составляющей лечения пациентов, позволяющей модифицировать течение и исход заболевания. Восполнение дефицита энергии, пластического материала, микронутриентов, развивающихся вследствие их повышенной потребности и самостоятельного ограничения в питании, а также снижение токсической реакции (детоксикация питанием) и коррекция изменений микробиоты кишечника являются задачами лечебного питания при кlostридиальном колите (УДД 3, УУР А).

**Комментарии:** В исследовании Мооре с соавт. в экспериментальных исследованиях анализировалась эффективность различных рационов питания животных в снижении восприимчивости к *C. difficile* [24]. ФОС и другие ферментируемые волокна не перевариваются млекопитающими, но ферментируются в толстой кишке анаэробными бактериями, которые могут расщеплять их (1-2) бета-гликозидные связи. Они способствуют росту резидентных анаэробных бактерий, включая виды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Clostridioides*, которые могут повышать устойчивость к колонизации против *C. difficile*. При лечении антибиотиками широкого спектра действия эта полезная микробиота уменьшается, ФОС остается доступным для токсигенных *C. difficile*. Таким образом, предположено, что, хотя ФОС и ферментируемая клетчатка могут помочь устранить дисбактериоз толстого кишечника, они также могут питать и стимулировать патогенные бактерии *C. difficile*, уже присутствующие в кишечнике, потенциально усугубляя заболевание. Таким образом, действительно, у людей диета может изменить реакцию хозяина на заболевание за счет своего влияния на микробный состав кишечника [25]. В экспериментальной модели на линейных мышей линии C57BL/6 с инфицированием *C. difficile*, которые находились на традиционной диете (контрольная группа) или диете с 20% или 2% дефицитом белка (опытные группы) установлена несколько высокая выживаемость животных, находившихся на дефицитной по белку диете. Авторы полагают, что связанные с диетой изменения кишечной микробиоты могут влиять на резистентность к колонизации и выработку клостридиальных токсинов, что приводит к увеличению выживаемости животных. Необходимо отметить, что выживаемость зависела и от степени дефицита белка в рационе [25, 26]. Потеря массы тела наблюдается более чем у половины пациентов, гипоальбуминемия встречается в 25–50% случаев, анемия у 66% больных, у подавляющего большинства имеется дефицит железа, существуют четкие данные о недостаточности у данной группы больных фолиевой кислоты, цианокобаламина, кальция, магния, калия, витамина D, меди и цинка [25, 26].

- При *C. difficile*-ассоциированном колите следует:
  - использовать диету с механическим и химическим щажением во всех приемах пищи, содержащую белков 85-90 г, углеводов 300-350 г, жиров 70-80 г и обеспечивающую 2080-2480 ккал;
  - соблюдать режим дробного питания (6-8 приемов);
  - использовать размер порций от 50 до 200 г на 1 прием пищи;
  - рекомендовать суточное потребление поваренной соли менее 6-10 грамм [27-29] (УДД 4, УУР В).

**Комментарии:** Ограничение в питании калорий и основных нутриентов или голодание при *C. difficile*-ассоциированном колите противопоказано, т.к. усиливает конкуренцию клостридий за питательные вещества и способствует прогрессированию воспалительного процесса [28].

- Рацион питания при клостридиальном колите не должен способствовать снижению моторики ЖКТ, должен содержать антиоксиданты, железо, цинк, медь, магний, пищевые волокна и витамины, а также продукты, обладающие свойствами пребиотика для роста представителей нормальной микробиоты кишечника [30-34] (УДД 4, УУР В).

- При *C. difficile*-ассоциированном колите следует исключить продукты, вызывающие брожение и гниение в кишечнике (жареное мясо, алкогольные и газированные напитки,

животный белок и жир, хлебобулочные изделия, бобовые, необработанные термически овощи и фрукты), стимуляторы желчеотделения (жирные продукты, отруби, овощные соки, сырые овощи и фрукты), стимуляторы секреции желудка (крепкие наваристые супы, сало, жареные блюда, соленые сыры, крепкий чай и кофе) [30-34] (**УДД 4, УУР В**).

- При клостридиальном колите необходимо ограничить употребление продуктов, содержащих L-глицин, который является ко-фактором образования вегетативных форм бациллы (тыква, фенхель, бананы, молочные продукты, яйца, сырые мясные продукты) [35-37] (**УДД 4, УУР В**).

- Для восполнения дефицита энергии, макро- и микроэлементов, витаминов, коррекции дисбиоза кишечника, а также с целью детоксикации при клостридиальном колите целесообразно использование продуктов лечебного питания (**УДД 4, УУР В**).

**Комментарии:** *Продукты лечебного питания уменьшают явления диспепсии, обеспечивают значительное улучшение состояния, уменьшение болей, дискомфорта, повышение качества жизни, снижают воспаление, концентрацию в плазме крови АСТ, АЛТ и ГГТ, СОЭ, СРБ, уровня глюкозы в крови и холестерина, повышение уровня альбумина в крови, способствуют улучшению регенерации эпителия слизистой оболочки толстой кишки [35, 36]. Для восстановления нормальной кишечной микробиоты целесообразно использовать специализированные продукты со свойствами пребиотиков, содержащие олигосахариды, инулин, пектин и другие пищевые волокна, что позволит эффективно влиять на прогрессирование клостридиальной инфекции [27, 28, 36]. С целью регидратации при выраженной диарее используют негазированную минеральную воду, компоты, кисели, овощные отвары, чай зеленый, фруктовый, травяной по 100-200 мл после каждого жидкого стула [28]. Для восполнения дефицитов витаминов, образующихся вследствие нарушения обмена веществ и всасывания витаминов в кишечнике, самостоятельного ограничения в питании, следует использовать поливитаминовые напитки щадящего действия [27, 29, 30].*

- При тяжелой форме заболеваний, в комплекс лечебных мероприятий включают регидратационную терапию, парентеральное питание с дальнейшим переводом на энтеральное питание [20, 21, 37, 38] (**УДД 3, УУР А**).

**Комментарии:** *Энтеральное питание следует начинать с углеводного специализированного детоксикационного напитка для лечебного и профилактического питания - Напитка для детоксикации в течение 1-3 дней 6-8 раз в день по 50-70 мл для адаптации желудочно-кишечного тракта и со 2-4 дней постепенно добавлять белковое энтеральное питание, постепенно доводя соотношение белкового и углеводного компонентов питания к 1:2. Энтеральное белковое питание должно использоваться осторожно, так как зондовое питание служит фактором риска развития болезни [20, 37, 38].*

### **3.2. Лечение первого нетяжелого эпизода CDI**

- Выбор антиклостридиальной терапии зависит от степени тяжести заболевания (Приложение Б2). Для лечения первого нетяжелого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется использовать ванкомицин в дозе 250 мг 4 раза в день в течение 10 дней (**УДД 3, УУР А**). Для лечения первого нетяжелого эпизода у пациентов с благоприятным прогнозом может быть использован метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней (**УДД 3, УУР А**).

**Комментарии:** В сравнительном РКИ метронидазола и ванкомицина достоверных различий в их эффективности не выявлено, однако обнаружена тенденция большей эффективности ванкомицина в сравнении с метронидазолом [39]. В опубликованном в Кокрановской базе данных в 2017 г. мета-анализе 22 РКИ с участием в основном пациентов с нетяжелой CDI сделан вывод о большей эффективности ванкомицина в сравнении с метронидазолом (79% и 72% случаев выздоровления соответственно), а также большей эффективности фидаксомицина в сравнении с ванкомицином (71% и 61% соответственно) [40]. Метронидазол может быть препаратом выбора для пациентов с низкими рисками неблагоприятного исхода (молодой возраст, отсутствие коморбидной патологии) при ограниченных финансовых ресурсах пациента и системы здравоохранения. Новым антибактериальным агентом, эффективность которого в лечении CDI анализируется в настоящее время, является рифаксимин. В нескольких РКИ показано статистически недостоверное снижение частоты рецидивов CDI при использовании различных схем приема рифаксимицина после стандартной антиклостридиальной терапии [41].

### **3.3. Лечение первого тяжелого и фульминантного эпизода CDI**

- Для лечения тяжелого первого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется назначение ванкомицина 250 мг 4 раза в день в течение 10 дней (УДД 3, УУР А). Для лечения тяжелого первого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется назначение фидаксомицина 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней (УДД 3, УУР С). Пациенты с тяжелым и фульминантным течением клостридиальной инфекции должны получать необходимый объем инфузионной терапии и ванкомицин в дозе 500 мг каждые 6 часов (УДД 3, УУР А) в течение первых 48-72 часов. Антибактериальная терапия может быть дополнена парентеральным введением метронидазола в дозе 500 мг каждые 8 часов (УДД 4, УУР С). У пациентов с кишечной непроходимостью можно рекомендовать дополнительное ректальное введение ванкомицина в форме клизм в дозе 500 мг каждые 6 часов (УДД 4, УУР С). При тяжелых формах CDI в качестве антибиотика резерва может использоваться тигециклин внутривенно капельно 100 мг в первые сутки, затем 50 мг каждые 12 часов 5-14 дней, а также тейкопланин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки. При тяжелом и среднетяжелом течении ПМК, развившемся на фоне коронавирусной инфекции, хорошо зарекомендовало себя дополнительное назначение препаратов 5-АСК (сульфасалазина, месалазина) перорально или местно. В связи со значительной потерей белка при гипоальбуминемии показано введение альбумина. Назначается индивидуально подобранное парентеральное питание. В тяжелых случаях показано назначение безлтоксумаба. Безлтоксумаб рекомендуется также для профилактики рецидивов CDI пациентам с высоким риском их развития.

- Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) может использоваться при тяжелой и фульминантной CDI, резистентной к антибактериальной терапии, особенно в случаях неблагоприятного прогноза хирургического лечения (УДД 4, УУР С).

**Комментарии:** В мета-анализах 24 исследований эффективности 13 различных препаратов для лечения тяжелого первого эпизода CDI ванкомицин оказался наиболее эффективным, хотя при лечении фидаксомицином наблюдалось меньшее количество рецидивов [20]. При сравнении низких ( $\leq 500$  мг в сутки) и высоких доз ( $> 500$  мг в сутки) ванкомицина не выявлено значимых различий в частоте выздоровлений, развитии осложнений и смертности. Однако наблюдалась тенденция к меньшей частоте рецидивов

при использовании высоких доз ванкомицина в сравнении с низкими дозами. При отсутствии клинического ответа на стандартные дозы ванкомицина необходимо исключить другие причины диареи. Лечение фульминантной CDI должно проводиться мультидисциплинарной командой с участием гастроэнтеролога, реаниматолога, инфекциониста, хирурга с постоянным мониторингом объема циркулирующей крови, функции почек и диуреза, исключением осложнений – токсического мегаколона и перфорации толстой кишки. Существуют убедительные доказательства эффективности ТФМ при лечении тяжелых и фульминантных форм CDI, резистентных к стандартной медикаментозной терапии. Основываясь на результатах обсервационных исследований, Fischer с соавторами (2015) разработали последовательные алгоритмы ТФМ [42]. Так, в случае тяжелого или фульминантного течения инфекции, рефрактерного к терапии ванкомицином в комбинации с внутривенным введением метронидазола в течение 5 дней, пациенту показана ТФМ с использованием видеокolonоскопии. Если выявляются псевдомембраны, пероральный прием ванкомицина возобновляется в течение 24-48 часов после процедуры и последующие сеансы трансплантации фекальной микробиоты выполняются с интервалом в 3-5 дней до полного исчезновения псевдомембран. По результатам РКИ, выполненного Ianiro et al. (2017) использование данного алгоритма в комбинации с 14-дневным курсом ванкомицина позволило достичь излечения в 75% случаев при использовании одного курса ТФМ и в 100% случаев - при выполнении нескольких процедур ТФМ [43]. В рамках исследования при использовании ТФМ не описано серьезных нежелательных явлений. Кроме того, ТФМ способствует снижению частоты колэктомий и сепсиса и является мерой спасения пациентов в крайне тяжелом состоянии. Для излечения CDI ТФМ необходимо проводить многократно, в сочетании с антикloстридиальными антибактериальными препаратами (ванкомицином или фидаксомицином). Процедура может безопасно выполняться через эндоскоп даже у пациентов с токсическим мегаколоном с помощью инсуффляции CO<sub>2</sub> и аккуратного введения аппарата за селезеночный изгиб толстой кишки. Сопутствующее назначение ванкомицина (125 мг каждые 6 часов) или фидаксомицина (200 мг каждые 12 часов) необходимо продолжать до полного исчезновения псевдомембран. Финальный сеанс ТФМ необходимо выполнить после исчезновения псевдомембран. Однако, ТФМ возможна при наличии банка замороженных образцов фекальной микробиоты. Выбор тактики лечения пациента зависит от клинической ситуации, доступности антибиотиков резерва и донорской фекальной микробиоты. При тяжелом и фульминантном течении, рефрактерном к стандартной антикloстридиальной терапии, особенно при развитии токсического мегаколона, перфорации кишечной стенки стандартным методом лечения остаётся колэктомия [6, 20].

#### **3.4. Лечение рецидивов CDI**

Пациентам с первым рецидивом после лечения первого эпизода фидаксомицином / метронидазолом / ванкомицином рекомендуется использовать ванкомицин в режиме постепенного снижения суточной дозы или в режиме пульс-терапии: 250 мг 4 раз в сутки в течение 10-14 дней, затем 250 мг 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем каждые 2-3 дня в течение последующих 2-8 недель (УДД 3, УУР А). Пациентам с первым рецидивом после лечения первого эпизода метронидазолом / ванкомицином рекомендуется использовать фидаксомицин (УДД 3, УУР С).

**Комментарии:** Рецидивом CDI считается появление диареи и положительных тестов на наличие токсинов бациллы (ИФА или NAAT) в течение 8 недель после лечения первого



эпизода инфекции. Рецидивы развиваются у каждого пятого пациента, и их вероятность значительно увеличивается с каждым последующим рецидивом инфекции. Целями лечения рецидива являются достижение симптоматической ремиссии (нормализация частоты и консистенции стула) и элиминация патогена из образцов кала. Согласно данным доказательной медицины, на сегодняшний день фидаксомицин несколько эффективнее других антикlostридиальных препаратов для достижения симптоматической ремиссии CDI и профилактики второго рецидива CDI [44]. РКИ по оценке эффективности длительных схем приема или пульс-терапии ванкомицином не опубликовано. В одном из плацебо-контролируемых исследований показана эффективность длительного режима приема ванкомицина с постепенным снижением дозы по сравнению с пульс-терапией данным антибактериальным препаратом [45, 46]. Метронидазол не должен использоваться при лечении рецидивов *C. difficile*-ассоциированного колита, а также не должен использоваться повторно в связи с возможным развитием нейротоксического эффекта при длительных и повторных курсах.

- Безлтоксумаб рекомендуется для профилактики рецидивов CDI пациентам с высоким риском рецидива (**УДД 3, УУР С**).

**Комментарии:** Безлтоксумаб – человеческое моноклональное антитело, связывающее токсин В и препятствующее его адгезии к колоноцитам. Безлтоксумаб был одобрен FDA в 2016 г. для применения у пациентов в возрасте 18 лет и старше, получающих антибиотики в связи с инфекцией *C. difficile* и имеющих высокий риск развития рецидива. Безлтоксумаб вводится однократно внутривенно в форме инфузии и назначается только одновременно с антибиотиками по поводу инфекции *C. difficile* с целью снижения риска развития рецидива. Период полувыведения препарата составляет 19 дней, что обеспечивает профилактику реактивации бактерий после завершения курса антибактериальной терапии. Безлтоксумаб рекомендован Всемирным обществом неотложной хирургии (WSES) с указанием на то, что совместное лечение моноклональными антителами (безлтоксумаб) может предотвратить развитие рецидивов инфекции *C. difficile*, особенно у пациентов с заболеванием, вызванным эпидемическим штаммом 027 (BI/NAP1/027), с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с тяжелыми формами CDI [47, 48]. В связи с высокой стоимостью безлтоксумаба его назначение рекомендовано только пациентам с высоким риском рецидива CDI. Риск рецидива CDI расценивается как высокий в случае возраста пациента  $\geq 65$  лет и наличии одного из следующих критериев: второй рецидив CDI в течение последних 6 месяцев, иммуноослабленные пациенты, тяжелое течение инфекции. Препарат не рекомендуется использовать у пациентов с анамнезом острой/хронической сердечной недостаточности и сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

#### **4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК**

- Диагностика инфекции *Clostridioides difficile* рекомендована всем пациентам с обострением ВЗК, сопровождающимся диарейным синдромом (**УДД 3, УУР А**).

**Комментарии:** Известно, что наличие ВЗК является независимым фактором риска развития CDI. Особенности CDI у пациентов с ВЗК являются развитие инфекции вне стационара, молодой возраст пациентов, отсутствие курса антибактериальной терапии перед манифестацией диарейного синдрома. У пациентов с ВЗК риск рецидива CDI

составляет 13% в сравнении с 7% для общей популяции. В свою очередь, факторами риска CDI у пациентов с ВЗК являются наличие колита, терапия ВЗК (ГКС, иммуносупрессанты, ГИБП), госпитализация, антибактериальная терапия по поводу сопутствующей патологии, частые амбулаторные визиты к гастроэнтерологу. В одном из обзоров, посвященных CDI у пациентов с ВЗК показано, что анамнез CDI у пациентов с ВЗК увеличивает риск колэктомии в отдаленном периоде и рассматривается некоторыми учеными как маркер тяжести основного заболевания. У пациентов с ВЗК редко выявляются псевдомембраны, что затрудняет диагностику CDI. Своевременное выявление патогена и этиотропная терапия, как правило, оказываются эффективными, поэтому обследование на CDI показано всем пациентам с обострением ВЗК или манифестацией заболевания. Рекомендуется 2-х ступенчатый алгоритм диагностики, позволяющий не только идентифицировать возбудителя (ГДГ), но и выявить продукцию токсинов (ИХА / ИФА / ССНА / ПЦР) [20, 49, 50, 51].

- Для лечения CDI у пациентов с ВЗК рекомендуется использовать ванкомицин в дозе 250 мг 4 раза в сутки в течение минимум 14 дней (УДД 3, УУР А). Пациентам с ВЗК и рецидивирующей CDI рекомендована ТФМ (УДД 4, УУР В). Иммуносупрессивная противорецидивная терапия ВЗК не рекомендуется во время проведения антикlostридиальной терапии, однако в зависимости от клинической ситуации при обострении ВЗК может потребоваться эскалация иммуносупрессивной терапии (Приложение Б3).

**Комментарии:** РКИ, оценивающих эффективность различных вариантов антикlostридиальной терапии у пациентов с ВЗК, не проводилось. Согласно результатам ретроспективных сравнительных исследований эффективности ванкомицина и метронидазола, использованием ванкомицина способствовало сокращению сроков госпитализации и снижению частоты повторных госпитализаций. Данных РКИ об использовании фидаксомицина у пациентов с ВЗК и CDI мало, но в одном из исследований показана эффективность и безопасность фидаксомицина у пациентов с ВЗК. Согласно опубликованным ранее рекомендациям ACG по лечению CDI у пациентов с ВЗК (2017), предпочтительно назначение ванкомицина с продолжительностью курса не менее 14 дней [50, 51]. В связи с новыми данными о высоких рисках осложнений (токсического мегаколона, перфорации толстой кишки, шока, острой дыхательной недостаточности), колэктомии и летального исхода у пациентов с ВЗК и CDI, получающих иммуносупрессивную терапию (ГКС, тиопурины), рекомендовано не проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВЗК и CDI. Однако, единого мнения экспертов по вопросу изменения иммуносупрессивной терапии у пациентов с ВЗК во время эпизода CDI не существует. В случае диагностики CDI у пациента с ремиссией ВЗК необходимо назначение курса терапии, направленной на элиминацию возбудителя, в то время как базисную противорецидивную терапию менять не следует. В случае обострения ВЗК или непрерывного течения ВЗК необходимо назначение антикlostридиальной терапии с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей через 3 дня и последующей коррекцией (инициацией или эскалацией) иммуносупрессивной терапии.

## **5. ПРОФИЛАКТИКА КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Для уменьшения риска развития кlostридиальной инфекции рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов и сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет [6, 20, 21].

С целью профилактики развития клостридиального колита пациентам группы риска следует рекомендовать питание с ограничением ФОС и продуктов, содержащих L-глицин (тыква, фенхель, бананы, молочные продукты, яйца, сырые мясные продукты), что способствует повышению резистентности слизистой оболочки кишечника к данной инфекции и предотвращает образование вегетативных форм бактерий из спор (**УДД 3, УУР С**).

Вопрос использования пробиотиков для профилактики инфекции *C. difficile* остается недостаточно ясным. Согласно рекомендациям Общества инфекционных болезней США (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA), а также Американской гастроэнтерологической ассоциации (ACG) пробиотики не рекомендуются ни для первичной профилактики инфекции *C. difficile*, ни для лечения эпизодов заболевания, в том числе с целью профилактики рецидивов [6, 20, 52]. Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует применение пробиотиков, в частности некоторых штаммов *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus rhamnosus* после окончания курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев [19]. Для профилактики развития клостридиального колита у пациентов группы риска, в том числе в период антибактериальной терапии, целесообразно использовать пробиотики на основе *Saccharomyces boulardii*, которые, уменьшают воздействие клостридиальных токсинов А и В на слизистую оболочку толстой кишки и способствуют повышению колонизационной резистентности кишечника [53-55].

Пациенты с подозрением на наличие клостридиальной инфекции должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтвержденным *C. difficile*-ассоциированным колитом (**УДД 1, УУР А**). 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) (**УДД 1, УУР А**).

## **6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Организация оказания медицинской помощи проводится на основании: Приказа от 12 ноября 2012 г. N 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664).

Медицинская помощь оказывается на амбулаторном этапе при нетяжелом течение клостридиальной инфекции, на стационарном этапе – при тяжелом и осложненном течении заболевания.

## **7. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Критерии оценки качества медицинской помощи при клостридиальной инфекции должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lawson P.A., Citron D.M., Tyrrell K.L. et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938 // *Anaerobe*. – 2016. – Vol. 40. – P. 95-99.
2. Knight D.R. et al. Major genetic discontinuity and novel toxigenic species in *Clostridioides difficile* taxonomy // *eLife*. – 2021; 10. – P. 1-25.
3. R. Chandrasekaran, D.B. Lacy The roles of toxins in *Clostridium difficile* infection // *FEMS Microbiol Rev*. – 2017. – 41 (6). – P. 723-750.
4. Chang J.Y., Antonopoulos D.A., Kalra A., et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis*. 2008;197. – P. 435–438.
5. Kuntz JL, Johnson ES, Raebel MA, 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. – P. 256–62;
6. 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). – P. e1–e48.
7. Hambre M., Rake G., McKee M. et al. The toxicity of penicillin as prepared for clinical use. *Am J Med Sci*. 1943; 206. – P. 642–652.
8. Cohen L.E., McNeill C.J., Wells R.F. Clindamycin-associated colitis // *JAMA*. – 1973. – 223(12). – P. 1379-80.
9. Dieterle M.G., Rao K., Young V.B. Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent *Clostridium difficile* infections // *Ann N Y Acad Sci*. – 2019. – 1435(1). – P. 110–138.
10. Pepin J, Valiquette L, Alary E, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*. 2004;171. – P. 466–472.
11. Филь Т.С. Стратификация факторов риска развития антибиотикоассоциированной диареи: Дисс. ... канд. Мед. Наук. Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России – 2017.
12. Захарова Н.В., Филь Т.С. Антибиотикоассоциированная диарея: стратификация факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile* в многопрофильном стационаре // *Фарматека*. – 2016. – № 55. – С. 34-41.
13. Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В. и др. Распространенность *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 268-274.
14. Еремина Е.Ю., Герасименко И.В., Литюшкина М.И., Строкова О.А. Особенности течения псевдомембранозного колита у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 *Терапия*. 2022. Т.8.;№4(56). С. 71-76.
15. Spigaglia P. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic // *Anaerobe*. 2022 Jan 19 : 102518;
16. Khanna S., Kraft C.S. The interplay of SARS-CoV-2 and *Clostridioides difficile* infection // *Future Microbiol*. 2021. – 16. – P. 439-443.

17. Bentivegna E. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2021 May;49(5). – P. 640-642.
18. Zuo T. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // *Gastroenterology*. – 2020. – 159. – P. 944–955.
19. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V. et al., 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients // *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 8. – P. 1–29.
20. Collen R. Kelly, Monika Fischer, Jessika R. Allegretti et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2021. Vol. 116. – P. 1124 – 1147.
21. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. – 2016. – 26(5). – С. 56-65.
22. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктолов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). – Москва. – 2017. – 24 с.
23. Peterson LR, Manson RU, Paule SM, Hacek DM, Robicsek A, Thomson RB Jr, Kaul KL. 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 Nov 1;45(9):1152–1160.
24. Moore JH, Pinheiro CC, Zaenker EI, et al. Defined Nutrient Diets Alter Susceptibility to *Clostridium difficile* Associated Disease in a Murine Model // *PLoSOne*. – 2015 Jul 16;10(7):e0131829.
25. Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects // *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. – 2009 Dec;60 Suppl 6:5-11.
26. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 2014 Jul;22(7):406-16.
27. Справочник по диетологии /В. А. Тутельян, М. А. Самсонов. - М.: Медицина, 2002. – С. 544.;
28. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова И.И. Детоксикационное питание / под ред. Т.Л. Пилат. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.-688 с;
29. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *The New England journal of medicine*. 1994 Jan 27;330(4):257-62.
30. Loshua R., Fletcher, et al. // *Clostridioides difficile* exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota // *Nature Communications*. – 2021 Jan 19;12(1):462.
31. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // *РМЖ*, 2007 - №6. – С.467.
32. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Д.И.

Абдулганиева, С.А. Алексеенко, Н.Ю. Ивашкина, Н.В. Корочанская, С.Н. Маммаев, Е.А. Полуэктова, А.С. Трухманов, Ю.П. - М., 2020.

33. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and treatment of *Clostridium difficile* disease // *Am J Gastroenterol*, 2006 Apr;101(4):812-22.

34. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993 Sep;22(3):563-77.

35. Методические рекомендации «Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Гуревич К.Г. и др. – М. – 2019. – 36 с.

36. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний//*Терапия*. - №6. – 2020. – С. 212-218.

37. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дизентерии и других острых кишечных диарейных инфекций в Вооруженных силах Российской Федерации. Острые кишечные диарейные инфекции. Указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных силах Российской Федерации, М. 2019, 136 с.

38. Thibault R., Graf S., Clerc A., Delieuvin N., Heidegger C.P., Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contributions of feeding and antibiotics. *CritCare* 2013 Jul 24;17(4):R153.

39. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014. –Vol. 59. – P. 345–54.

40. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3: CD004610.

41. Ng QX, Loke W, Foo NX, et al. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections // *Anaerobe* 2019. – Vol. 55. – P. 35–9.

42. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, 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. – P. 470–6.

43. Ianiro G, Sanguinetti M, Gasbarrini A, et al. Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: Results from a 3-year cohort study: Authors' reply. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:891.

44. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: Fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 2):S154–61.

45. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: Treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769–75.

46. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V., Khanna S., Furuya-Kanamori L., et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients // *World J Emerg Surg*. – 2019. – 14:8. – P. 1–29.

47. Wilcox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R., Kelly C., Nathan R., et al. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection // *N Engl J Med*. – 2017. – 376(4). – P. 305–317.

48. Orenstein R., Patron R.L. *Clostridioides difficile* therapeutics: guidelines and beyond // *Ther Adv Infect Dis*. – 2019. – P. 6:2049936119868548.

49. Orna Nitzan, Mazen Elias, Bibiana Chazan, et al. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment // World Journal of gastroenterology. – 2031. – Vol. 19(43). – P. 7577-7585.
50. Julie D’Aoust, Robert Battat, Talat Bessissow Management of inflammatory bowel disease with Clostridium difficile infection // World Journal of gastroenterology. – 2017. – Vol. 23 (27). – P. 4986-5003.
51. Sahil Khanna, Andrea Shin, Ciarán P. Kelly Management of Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2017. – Vol. 15. – P. 166-174.
52. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults // Clinical Practice Guidelines for C. difficile Infection // Clinical Infectious Diseases. – 2021:73. – e1029-e1024.
53. Beinortas T., Burr N.E., Wilcox M.H., et al. Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Infect Dis. 2018 Jul 16. pii:S1473-3099(18)30285-8.
54. Mills J.P., Rao K., Young V.B. Probiotics for prevention of Clostridium difficile infection. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Jan;34(1):3–10.
55. E. Wombwell, M. E. Patterson, B. Bransteitter, L. R. Gillen The Effect of Saccharomyces boulardii Primary Prevention on Risk of Hospital-onset Clostridioides difficile Infection in Hospitalized Patients Administered Antibiotics Frequently Associated With C. difficile Infection // Clin Infect Dis. – 2021 Nov 2;73(9):e2512-e2518.
56. Peng Z., Jin D., Kim H.B. et al. Update on Antimicrobial Resistance in Clostridium difficile: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing // J Clin Microbiol. 2017 Jul; 55(7): 1998–2008.
57. Sholeh M., Krutova M., Forouzesh M. et al. Antimicrobial resistance in Clostridioides (Clostridium) difficile derived from humans: a systematic review and meta-analysis // Antimicrob Resist Infect Control. 2020; 9: 158.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А1.**

### **Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

#### **Председатель рабочей группы:**

**Бакулин Игорь Геннадьевич**, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, президент Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад»

**Секретарь рабочей группы: Журавлева Мария Сергеевна**, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

#### **ЧЛЕНЫ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:**

**Бакулина Наталья Валерьевна**, д.м.н., проректор по науке и инновационной деятельности, заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

**Еремина Елена Юрьевна**, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

**Кузнецова Юлия Геннадьевна**, доцент Российского университета дружбы народов (РУДН), 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

**Лазебник Леонид Борисович**, вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д. м. н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

**Пилат Татьяна Львовна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

**Сказываева Екатерина Васильевна**, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

**Ситкин Станислав Игоревич**, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

**Скалинская Мария Игоревна**, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

**Соловьева Ольга Ивановна**, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

**Ханферьян Роман Авакович**, д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии Российского университета дружбы народов (РУДН), 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6



## **ПРИЛОЖЕНИЕ А2**

### **Методология разработки клинических рекомендаций**

Настоящие Рекомендации созданы с учетом:

- действующего Федерального Закона О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;

- Приказа Минздрава России от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588).

#### **Методы, используемые для отбора информации, доказательств**

- Анализ публикаций по теме, входящих в базы данных EMBASE, PubMed и MEDLINE, а также материалов, опубликованных ведущими профильными медицинскими журналами, изданных не ранее, чем за последние 10 лет.

#### **Методы, используемые для оценки достоверности (доказательности) информации:**

- консенсус экспертов; • оценка уровня доказательности в соответствии с рейтинговыми шкалами (прил.1, 2, 3)

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 1.**

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 2.**

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3.**

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Описание методов, используемых для анализа доказательств:**

Описание методов, используемых для анализа доказательств: Вся информация, используемая в клинических рекомендациях, имеет доказательную базу, апробирована на практике и одобрена Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР).

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Целевая аудитория:**

Настоящие рекомендации являются руководством для практических врачей первичного звена здравоохранения (врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов) с целью

систематизации имеющихся данных по функциональным заболеваниям органов пищеварения, их диагностике, лечению и профилактике.

Этот документ является результатом коллективной работы специалистов-экспертов гастроэнтерологов, терапевтов, инфекционистов, клинических фармакологов. По мере появления новых российских и международных данных по диагностике и лечению клостридиальной инфекции будут обновляться в будущем в надлежащее время.

Рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности для оказания медицинской помощи населению при заболеваниях терапевтического и гастроэнтерологического профиля.

Порядок пересмотра рекомендаций – 1 раз в три года.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А3.**

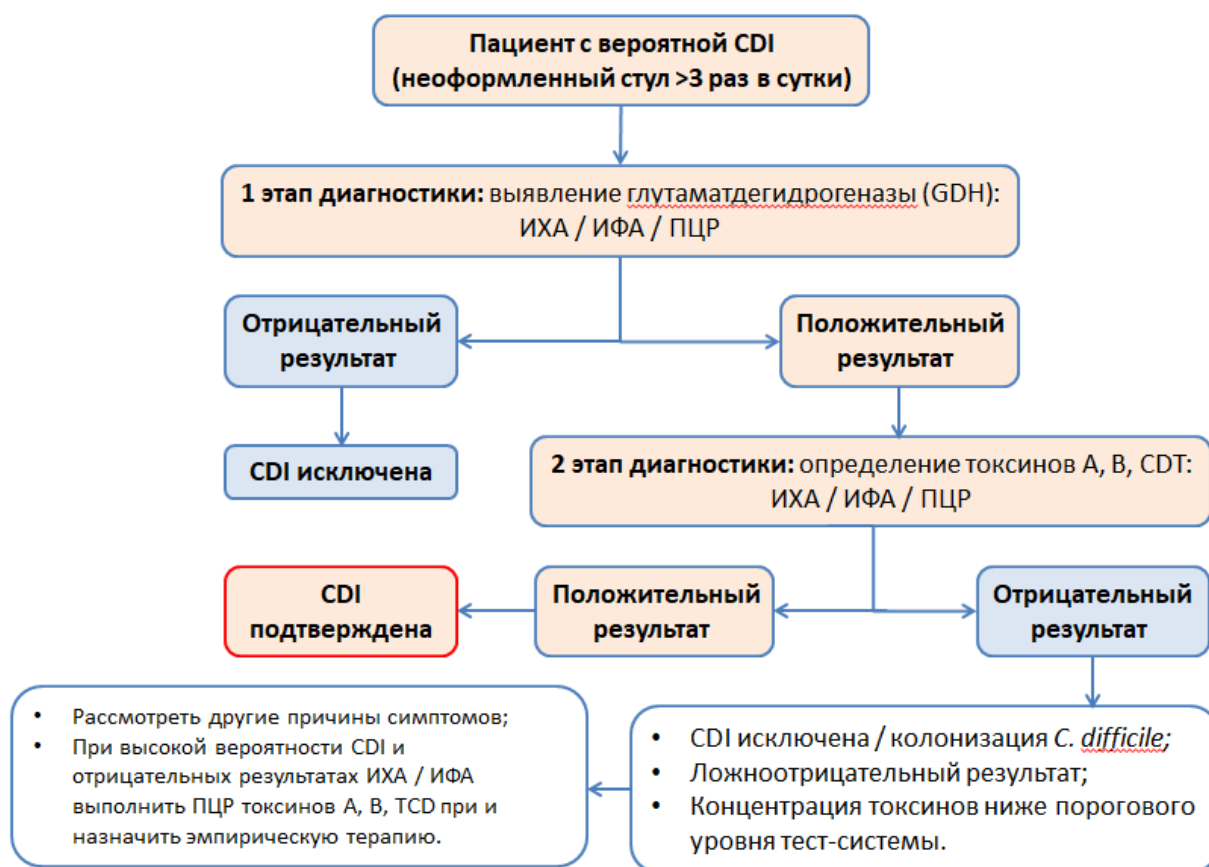
### **Связанные документы**

Для окончательной редакции и контроля качества клинических рекомендаций повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму, рекомендации не противоречат действующим нормативно-правовым актам, направленным на охрану здоровья человека и санитарно-эпидемиологическое благополучие населения (ст. 41 Конституции Российской Федерации, ФЗ от 21. 11. 2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ФЗ от 30. 03. 1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»). Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

- Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с изменениями и дополнениями;
- Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с изменениями и дополнениями. – Федеральный закон от 31.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
- СанПиН 2.1.3.2630-10. «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»;
- СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»;
- СП 1.2.036-95 «Санитарно-эпидемиологические правила «Порядок учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности»;
- СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами»;
- Национальный Стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Требования безопасности. ГОСТ Р 52905-2007 (ИСО 15190:2003);
- Национальный Стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности. ГОСТ Р (ИСО 15189- 2009);
- МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности».

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б1

### Алгоритм диагностики кластридиальной инфекции



ИХА – иммунохимический анализ, ИФА – иммуноферментный анализ,  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
CDI - кластридиальная инфекция

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б2

### Схемы лечения клостридиальной инфекции

Клиническая ситуация	Терапия	Дозировки
Первый эпизод, нетяжелое течение	<b>Ванкомицин per os</b>	250 мг 4 р в сутки 10 дней
	<b>Фидаксомин per os</b>  При благоприятном прогнозе и в случае недоступности ванкомицина и фидаксомина - <b>Метронидазол per os</b>	200 мг 2 р в сутки 10 дней  500 мг 3 р в сутки 10-14 дней
Первый эпизод, тяжелое течение	<b>Ванкомицин + Метронидазол per os</b>	250 мг 4 р в сутки + 500 мг 3 р в сутки 10 дней
	или <b>Фидаксомин per os</b> <b>ТФМ</b>	200 мг 2 р в сутки 10 дней
Первый эпизод, осложненное, фульминантное течение	<b>Ванкомицин per os</b> <b>+ ванкомицин per rectum</b> <b>+ метронидазол в/в (в особенности при ОКН)</b>	500 мг 4 р в сутки 500 мг в сутки 500 мг 3 р в сутки
	или <b>Тигециклин</b> <b>ТФМ</b> <b>Колэктомия</b>	100 мг в/в однократно, затем 50 мг каждые 12 часов 5-14 дней
Первый рецидив	<b>Ванкомицин per os</b> (если назначался метронидазол)	250 мг 4 р в сутки 10 дней
	или <b>Ванкомицин per os</b> (если назначался ванкомицин)	250 мг 4 р/сут 10-14 дней, затем 250 мг 2 р в сутки 7 дней, затем 1 р в сутки 7 дней, затем каждые 2-3 дня 2-8 недель.
	или <b>Фидаксомин per os</b> (если назначался ванкомицин)	200 мг 2 р в сутки 10 дней или 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 р в сутки через день 20 дней.
	Дополнительно: <b>Безлтоксумаб</b>	10 мг/кг массы тела в/в однократно в сочетании с ванкомицином.
Второй и последующие рецидивы	<b>Ванкомицин per os</b>	250 мг 4 р в сутки 10 дней
	или <b>Ванкомицин per os</b>	250 мг 4 р в сутки 10-14 дней, затем 250 мг 2 р в сутки 7 дней, затем 1 р в сутки 7 дней, затем каждые 2-3 дня 2-8 недель.
	или <b>Ванкомицин per os,</b> затем <b>Рифаксимин per os</b>	250 мг 4 р/сут 10 дней 400 мг 3 р/сут 20 дней,
	или <b>Фидаксомин per os</b>	200 мг 2 р в сутки 10 дней.
	Дополнительно: <b>Безлтоксумаб</b>	10 мг/кг массы тела в/в однократно в сочетании с ванкомицином.
	<b>ТФМ</b>	

## ПРИЛОЖЕНИЕ БЗ

Алгоритм тактики ведения пациентов с ВЗК с кластридиальной инфекцией [51]



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б4

Перечень антибиотиков с указанием резистентности *Clostridioides difficile* [56, 57]

Антибиотики с высокой распространенностью резистентности среди штаммов <i>C. difficile</i>	Антибиотики с низкой распространенностью резистентности среди штаммов <i>C. difficile</i>
Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)	Метронидазол
Цефалоспорины (чаще 2-го поколения, реже - 3-го поколения)	Ванкомицин
Фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин)	Тигециклин
Аминогликозиды	Меропенем
Тетрациклины	Пиперациллин+тазобактам
Пенициллины	Фидаксомин
Макролиды (эритромицин)	
Рифампицин	



## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Информация для пациента

Данная информация необходима для получения Вами первичных сведений о *Clostridioides difficile* – ассоциированной диарее, методах диагностики, первых признаках инфекции.

***Clostridioides difficile*–ассоциированный колит** – инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, возбудителем которого являются токсин-продуцирующие бактерии *Clostridioides difficile*. Заболевание сопровождается диареей и опасно высоким риском возникновения повторных случаев (рецидивирования).

По данным ВОЗ в последнее время регистрируется увеличение заболеваемости *C. difficile*-ассоциированной диареей.

**Вы относитесь к группе риска развития клостридиальной инфекции, если Вы:**

- старше 65 лет,
- принимаете антибактериальные препараты или прекратили их приём в течение 8 недель;
- принимаете препараты, снижающие кислотность желудочного сока,
- получаете иммуносупрессивную терапию, в том числе глюкокортикостероиды (преднизолон и др.) и др. препараты,
- госпитализированы в стационар,
- имеете сопутствующие заболевания: воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона), хроническую болезнь почек, хронические заболевания печени, трансплантацию органов, ВИЧ-инфекцию, злокачественные новообразования,
- находитесь на заместительной почечной терапии (гемодиализ),
- Вам выполнено хирургическое лечение на органах желудочно-кишечного тракта.

Бактерии нормальной микрофлоры кишечника конкурируют с бактерией и подавляют её рост. Но при приёме антибиотиков широкого спектра действия и перечисленных выше факторах состав микрофлоры меняется, устойчивость слизистой оболочки кишечника к *C. difficile* снижается, и бактерия получает возможность размножиться и повреждать стенку кишечника. Проявления клостридиальной инфекции могут варьировать от диареи, не требующей лечения, до угрожающих жизни состояний, обусловленных развитием псевдомембранозного колита и его осложнений.

Лечение клостридиальной инфекции включает антибиотикотерапию. При возникновении осложнений может потребоваться оперативное лечение, вплоть до удаления толстой кишки, а смертность возрастает до 80%.

**С целью профилактики развития клостридиального колита** Вам необходимо соблюдать разнообразный и сбалансированный рацион питания, ограничить употребление ферментируемой клетчатки (сырые овощи и фрукты) и продуктов, содержащих L-глицин (тыква, фенхель, бананы, молочные продукты, яйца, сырые мясные продукты), что способствует повышению резистентности слизистой оболочки кишечника к данной инфекции и предотвращает образование вегетативных форм бактерий из спор.

**При появлении у Вас жидкого стула с возможным сочетанием с болью в животе и повышением температуры тела необходимо обратиться к врачу, выполнить лабораторные исследования кала для исключения / подтверждения инфицированности токсигенными штаммами бактерии *C. difficile*.**