

УТВЕРЖДАЮ
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): А04.7/ К 59.3 /К 52.8.0

Возрастная группа: взрослые

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Научное общество гастроэнтерологов России

Одобрены:

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

_____ 2022 г.

Разработчики:

Ситкин С.И., Еремина Е.Ю., Бакулин И.Г., Журавлева М.С., Сказываева Е.В., Скалинская М.И.

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

Содержание:

1. Краткая информация
 - 1.1. Определение
 - 1.2. Этиология и патогенез
 - 1.3.Эпидемиология
 - 1.4.Кодирование по МКБ-10
 - 1.5.Классификация клостридиальной инфекции
 - 1.6.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 тактики ведения пациентов с ВЗК с клостридиальной инфекцией

Приложение Б4. Перечень антибиотиков с указанием чувствительности к *Clostridioides difficile*

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

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированные клинические исследования

ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты

ХБП – хроническая болезнь почек

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. 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 – *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.).

1.2. Этиология и патогенез

Возбудителем CDI является грамположительная спорообразующая облигатно анаэробная подвижная трудно культивируемая бактерия *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), которая относится к домену *Bacteria*, типу *Firmicutes*, семейству *Peptostreptococcaceae*, роду *Clostridioides*. 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.

Все вырабатываемые *C. difficile* токсины обладают синергичным действием, разрушают плотные межклеточные контакты и *lamina propria* слизистой оболочки, способствуют дезорганизации цитоскелета клетки, выработке провоспалительных медиаторов колоноцитами, 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 бацилл к эпителию слизистой оболочки через липолиз-стимулируемые липопротеиновые рецепторы и разрушение нитей актина. 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*.

Факторы риска развития CDI представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Факторы риска клостридиальной инфекции

1.	Антибактериальная терапия (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.	Госпитализация в стационар или пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания. Каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8%.
3.	Пожилой возраст (старше 65 лет).
4.	Приём иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероиды, такролимус и т.п.).
5.	Химиотерапия злокачественных новообразований.
6.	Трансплантация органов (легких, почек, печени, кишечника, поджелудочной железы и др.).
7.	Трансплантация стволовых клеток костного мозга.
8.	Хронические заболевания: печени, ХБП, гемодиализ, ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона), злокачественные новообразования.
9.	ВИЧ-инфекция.
10.	Хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
11.	Зондовое питание. Питание через гастростому или еюностому.
12.	Высокая вирулентность штамма. Гипервирулентный штамм NAP1 способен вырабатывать токсины Tcd A и Tcd B и бинарный токсин CDT.
13.	Приём препаратов, снижающих кислотность желудочного сока (ИПП, H ₂ -гистаминоблокаторы).
14.	Дефицит витамина Д.

1.3. 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. Позже, Cohen L.E. с соавторами (1974) описали случаи диареи и псевдомембранозного колита у пациентов, получавших клиндамицин по различным показаниям.

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. 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. Распространенность бессимптомной колонизации *C. difficile* в стационарах скорой медицинской помощи по данным разных авторов составляла 3-26%. В многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга CDI была диагностирована в 51,5% случаев антибиотикоассоциированной диареи.

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*. Аналогичная динамика была и во многих других регионах РФ, но публикации на этот счет мне не известны). 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. 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. 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.

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.

1.4.Кодирование по МКБ-10

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

K52.8.0 – Колит псевдомембранозный;

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

1.5.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

№ 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"> • Диарея (стул 5,6,7 типов по Бристольской шкале 3 и более раз в сутки); • Лихорадка до 38,5°C; • Лейкоцитоз $<15 \cdot 10^9/\text{л}$; • Креатинин сыворотки крови $<1,5 \text{ мг/дл}$ ($132,6 \text{ мкмоль/л}$).
3.	Первый эпизод, тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> • Водянистая диарея с кровью; • Лихорадка более 38,5°C; • Лейкоцитоз $\geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$; • Креатинин сыворотки крови $\geq 1,5 \text{ мг/дл}$ ($132,6 \text{ мкмоль/л}$).
4.	Первый эпизод, осложненное течение	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотензия / шок; • Острое почечное повреждение; • Угнетение сознания; • Токсический мегаколон.
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, нетяжелое течение степени тяжести, положительный ИФА CdtA и CdtB от 01.07.2022.
- Псевдомембранозный колит с преимущественной локализацией поражения в нисходящей и сигмовидной ободочной кишке, 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.

1.6. 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 псевдомембранозного

колита с осложненным течением и летальным исходом. 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 приема. 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 псевдомембранозного колита клиническая картина характеризуется выраженным диарейным синдромом с гематокезией, абдоминальной болью, фебрильной лихорадкой, интоксикационным синдромом, гипотензией. Отличительными эндоскопическими признаками псевдомембранозного колита 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 ≥ 3 раз в сутки).

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).

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 антикловидриальной терапии и принятия решения о хирургическом лечении.

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.

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.

Комментарий: Критерии тяжелого течения CDI и неблагоприятного прогноза: уровень лейкоцитов $WBC \geq 15 \cdot 10^9 / л$ 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).

Комментарий: 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

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

¹ – 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%. 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 видеоколоноскопию 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 псевдомембранозного колита.
- Для диагностики перфорации кишечной стенки необходимо выполнить рентгенографию органов брюшной полости с прицельным снимком поддиафрагмального пространства справа. Для диагностики характера воспалительного процесса в кишечной стенке, периколита, исключения наличия инфильтрата, лимфаденопатии брюшной полости рекомендуется УЗИ органов брюшной полости с осмотром стенки кишечника.

2.5. Другие методы диагностики

- Для исключения смешанного генеза диарейного синдрома рекомендуется исключение кишечных инфекций, избыточного роста условно-патогенной флоры, паразитарных и гельминтных инвазий.

3. ЛЕЧЕНИЕ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. Лечение первого нетяжелого эпизода CDI

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

Комментарий: В сравнительном РКИ метронидазола и ванкомицина достоверных различий в их эффективности не выявлено, однако обнаружена тенденция большей

эффективности ванкомицина в сравнении с метронидазолом. 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). 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.

3.2. 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 (сильный УУР, низкий УДД). Для лечения тяжелого первого эпизода клостридиальной инфекции рекомендуется назначение фидаксомицина 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней (слабый УУР, очень низкий УДД). Пациенты с тяжелым и фульминантным течением клостридиальной инфекции должны получать необходимый объем инфузионной терапии и ванкомицин в дозе 500 мг каждые 6 часов (сильный УУР, очень низкий УДД) в течение первых 48-72 часов. Антибактериальная терапия может быть дополнена парентеральным введением метронидазола в дозе 500 мг каждые 8 часов (слабый УУР, очень низкий УДД). (В период пандемии при тяжелом течении мы использовали сразу комбинацию ванкомицина и метронидазола, по одному препараты практически не работали). У пациентов с кишечной непроходимостью можно рекомендовать дополнительное ректальное введение ванкомицина в форме клизм в дозе 500 мг каждые 6 часов (слабый УУР, очень низкий УДД). 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 р/д. При тяжелом и среднетяжелом течении ПМК, развившемся на фоне коронавирусной инфекции, хорошо зарекомендовало себя дополнительное назначение препарата АСК (сульфасалазина, месалазина) перорально или местно (лучше пена месалазина). В связи со значительной потерей белка и гипоальбуминемией рекомендуется введение альбумина. Назначается индивидуально подобранное парентеральное питание. В тяжелых случаях показано назначение безлтоксумаба (схема). 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 (слабый УУР, очень низкий УДД).

Комментарий: 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. При сравнении низких (≤ 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. 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. 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 антикlostридиальными антибактериальными препаратами (ванкомицином или фидаксомицином). Процедура может безопасно выполняться через эндоскоп даже у пациентов с токсическим мегаколоном с помощью инсуффляции CO₂ и аккуратного введения аппарата за селезеночный изгиб толстой кишки. Сопутствующее назначение ванкомицина (125 мг каждые 6 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 антикlostридиальной терапии, особенно при развитии токсического мегаколона, перфорации кишечной стенки стандартным методом лечения остаётся колэктомия.

3.3. Лечение рецидивов CDI

Пациентам с первым рецидивом после лечения первого эпизода фидаксомицином / метронидазолом / ванкомицином рекомендуется использовать ванкомицин в режиме постепенного снижения суточной дозы: 250 мг 4 раза в сутки – 14 дней, затем 250 мг 2 р в сутки – 7 дней, затем 1 р в сутки – 7 дней, затем каждые 2-3 дня в течение 2–8 недель (сильный УУР, очень низкий УДД). Пациентам с первым рецидивом после лечения первого эпизода метронидазолом / ванкомицином рекомендуется использовать фидаксомицин (слабый УУР, средний УДД).

Комментарий: 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. 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. 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.

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

Комментарий: Безлотоксумаб – человеческое моноклональное антитело, связывающее токсин В и препятствующее его адгезии к колоноцитам. Безлотоксумаб 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. Безлотоксумаб 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. Безлотоксумаб рекомендован Всемирным обществом неотложной хирургии (WSES) с указанием на то, что совместное лечение моноклональными антителами (безлотоксумаб) 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. В связи с высокой стоимостью безлотоксумаба его назначение рекомендовано только пациентам с высоким риском рецидива CDI. Риск рецидива CDI расценивается как высокий в случае возраста пациента ≥ 65 лет и наличии одного из следующих критериев: второй рецидив CDI в течение последних 6 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 (сильный УУР, низкий УДД).

Комментарий: 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 / CCNA / ПЦР).

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

Комментарий: РКИ, оценивающих эффективность различных вариантов антиклостридиальной 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. 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 антиклостридиальной терапии с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей через 3 дня и последующей коррекцией (инициацией или эскалацией) иммуносупрессивной терапии.

Алгоритм диагностики клостридиальной инфекции



ИХА – иммунохимический анализ, ИФА – иммуноферментный анализ,
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Схемы лечения клостридиальной инфекции

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

Алгоритм ведения пациентов с ВЗК с клостридиальным колитом



Перечень антибиотиков с указанием чувствительности *Clostridioides difficile*

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, гatifлоксацин)	Тигециклин
Аминогликозиды	Меропенем
Тетрациклины	Пиперациллин+тазобактам
Пенициллины	Фидаксомицин
Макролиды (эритромицин)	
Рифампицин	