

Утверждено:
Научное сообщество по
содействию клиническому
изучению микробиома
человека (НСОИМ)



м.п.
Утверждено:
Национальная ассоциация
специалистов по
инфекционным болезням
имени академика В.И.
Покровского (НАСИБ)



Утверждено:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация (РГА)



м.п.
Утверждено:
Ассоциация
колопроктологов России
(АКР)



Утверждено:
Российское общество
колоректальных
хирургов (РОКХ)



м.п.
Утверждено:
Национальная
ассоциация
специалистов по
контролю
инфекционных и
неинфекционных
болезней (НАСКИ)



Утверждено:
Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний (РОПНИЗ)



м.п.

Клинические рекомендации

Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных

A04.7 [Энтероколит, вызванный *Clostridium*
difficile]

со здоровьем:

K52.8 [Колит псевдомембранозный]

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 20_

Разработчик клинической рекомендации:

- Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ)
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
- Российское общество колоректальных хирургов (РОКХ)
- Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ)
- Ассоциация колопроктологов России (АКР)
- Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ)

Утверждено:
Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ)

Утверждено:
Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)

Утверждено:
Российское общество колоректальных хирургов (РОКХ)

Утверждено:
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)

м.п.
Утверждено:
Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ)

м.п.
Утверждено:
Ассоциация колопроктологов России (АКР)

м.п.
Утверждено:
Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ)

м.п.

м.п.

м.п.

м.п.

Клинические рекомендации

Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

A04.7 [Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*]

Возрастная группа: Взрослые

K52.8 [Колит псевдомембранозный]

Год утверждения: 20_

Разработчик клинической рекомендации:

- **Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ)**
- **Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)**
- **Российское общество колоректальных хирургов (РОКХ)**
- **Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)**
- **Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ)**
- **Ассоциация колопроктологов России (АКР)**
- **Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ)**

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	15
2.1 Жалобы и анамнез.....	16
2.2 Физикальное обследование	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	26
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	28
3.1 Консервативное лечение	29
3.1.1. Общие рекомендации.....	29
3.1.2 Энтероколит, вызванный <i>C. difficile</i> , лёгкой/умеренной степени тяжести	31
3.1.3 Энтероколит, вызванный <i>C. difficile</i> , тяжёлого течения	32
3.1.4 Энтероколит, вызванный <i>C. difficile</i> , осложнённого течения.....	32
3.1.5 Рецидивирующий энтероколит, вызванный <i>C. difficile</i>	34
3.2 Хирургическое лечение.....	35
3.3 Иное лечение	37
3.4 Оценка эффективности лечения	40

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	42
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	43
5.1 Профилактика развития энтероколита, вызванного <i>C. difficile</i> (первичная профилактика)	43
5.2 Профилактика рецидивов энтероколита, вызванного <i>C. difficile</i> (вторичная профилактика).....	46
5.3 Профилактика распространения <i>C.difficile</i> в стационаре.....	49
6. Организация оказания медицинской помощи	53
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	54
Критерии оценки качества медицинской помощи	55
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	64
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	71
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	73
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	75
Приложение В. Информация для пациента	76
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	77

Список сокращений

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

КЦКЖ- короткоцепочечные желчные кислоты

ВЗК- воспалительные заболевания кишечника

NAIP1/B1/027 (*North American pulsed-field gel electrophoresis type 1, restriction endonuclease analysis type B1, polymerase chain reaction ribotype 027*) – гипервирулентный штамм *C. difficile*, получивший своё название от способа его типирования (североамериканский гель-электрофорез в пульсирующем поле типа 1, эндонуклеазный анализ рестрикции типа B1, полимеразная цепная реакция риботипа 027)

СРК- синдром раздражённого кишечника

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

ГДГ – глутаматдегидрогеназа

ПЦР- полимеразная цепная реакция

ИХА- иммунохроматографический анализ

ИФА- иммуноферментный анализ

УЗИ- ультразвуковое исследование

МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография

ЦМВ- цитомегаловирус

ТФМ- трансплантация фекальной микробиоты

РКИ- рандомизированное контролируемое исследование

ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение

ИЛ- интрелейкин

NF-κB- ядерный фактор транскрипции каппа би (Nuclear factor kappa B)

ОШ- отношение шансов

ДИ- доверительный интервал

ОКИ- острая кишечная инфекция

Термины и определения

Заболевание - возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Инструментальная диагностика - диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исходы заболеваний - медицинские и биологические последствия заболевания.

Клиническая ситуация - случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.

Лабораторная диагностика - совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Осложнение заболевания - присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; - нарушение целостности органа или его стенки; - кровотечение; - развившаяся острая или хроническая недостаточность функции органа или системы органов.

Основное заболевание - заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.

Рецидив заболевания - повторение, возврат клинических проявлений заболевания после их временного ослабления или исчезновения.

Симптом - любой признак болезни, доступный для определения независимо от метода, который для этого применялся.

Синдром - состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих, вместе с тем, и от заболеваний, лежащих в основе синдрома.

Сопутствующее заболевание - заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания

медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти.

Состояние - изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Тяжесть заболевания или состояния - критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) - заболевание, развивающееся при снижении разнообразия кишечной микробиоты и избыточной колонизации *C. difficile*, токсины которой вызывают повреждение слизисто-эпителиального барьера с последующим развитием воспаления в стенке толстой кишки, а характерным клиническим проявлением служит диарея [1].

Псевдомембранозный колит – тяжёлое неспецифическое воспалительное заболевание толстой кишки, возникающее в результате повреждения эпителия и снижения кровотока к слизистой оболочке, характерным признаком которого служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки [2, 3, 4, 5].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основным этиологическим фактором энтероколита, вызванного *C. difficile*, служит *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) - грамположительная, облигатно-анаэробная, спорообразующая бактерия. В 2016 г. проведена официальная реклассификация, согласно которой отдельно был выделен вид *Clostridioides difficile*, имеющий таксономические и филогенетические отличия от других представителей рода *Clostridium* [6, 7]. Описаны нетоксигенные и токсигенные штаммы *C. difficile*. Нетоксигенные принадлежат к риботипам 847 и 032 и не вызывают воспаления слизистой оболочки толстой кишки. Токсигенные штаммы могут стать причиной развития энтероколита. Выделяют несколько токсигенных штаммов, принадлежащих к риботипам 014, 015, 078, 244 и 027. Среди них наиболее клинически значимыми и ассоциированными с развитием тяжёлых форм клостридиальной инфекции являются риботипы 027 и 078 [8, 9, 10].

Жизненный цикл *C. difficile* включает прорастание спор в вегетативные клетки, размножение с последующей продукцией токсинов и завершается обратным образованием спор, которые необходимы для передачи между хозяевами и сохранения во внешней среде. Споры способны выживать в течение нескольких месяцев и устойчивы к нагреванию, антибактериальным препаратам системного действия и кислым значениям pH желудочного сока (5 и менее). Вегетативные формы *C. difficile* могут выживать в желудочном содержимом только при pH равном или превышающем 5.

Созревание спор до вегетативных форм происходит в дистальных отделах тонкой кишки и толстой кишке за счёт комбинированного воздействия солей первичных желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина. Вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая кислота и литохолевая кислота), наоборот, ингибируют созревание спор и образование токсинов. Ионы кальция (*in vivo*) способствуют активации сигнальных путей, запускающих процесс прорастания спор, а неэффективное всасывание кальция в кишечнике увеличивает риск развития клостридиальной инфекции [11, 12].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является естественной средой обитания токсигенных и нетоксигенных штаммов *C. difficile* у большинства новорождённых (15-70%). Со временем, когда под воздействием естественных факторов формируется стабильный состав микробиоты, комменсальные микроорганизмы становятся преобладающими и обеспечивают защитную среду от токсигенных штаммов *C. difficile* за счёт конкуренции за питательные вещества, синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), бактериоцинов, антимикробных пептидов и вторичных желчных кислот. Тем не менее, около 5% взрослого населения колонизированы токсигенными штаммами *C. difficile*. [5, 11, 13].

Но колонизация *C. difficile* не всегда приводит к формированию клинических симптомов или развитию болезни, а может оставаться бессимптомной. Состав кишечной микробиоты у бессимптомных лиц аналогичен таковому у здоровых людей. Предполагается, что ежедневный риск перехода от бессимптомной колонизации до развития энтероколита, вызванного *C. difficile*, снижается с течением времени, что может быть опосредовано реакцией адаптивной иммунной системы, проявляющейся в повышении титра сывороточных антител против токсинов А и В [1, 5].

Факторы риска клостридиальной инфекции могут быть обусловлены состоянием пациента (например, иммунный статус, полиморбидность), возможностью инфицирования спорами *C. difficile* (госпитализация, пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания) и нарушением состава кишечной микробиоты (применение антибактериальных препаратов системного действия, других лекарственных средств, хирургические вмешательства).

Изменение состава кишечной микробиоты, в первую очередь, при приёме антибактериальных препаратов системного действия, приводит к колонизации токсигенными штаммами *C. difficile* толстой кишки, что считается первым этапом инфекции. К другим факторам риска, ассоциированными с изменением состава кишечной микробиоты, относятся возраст >65 лет, приём ингибиторов протонного насоса, сопутствующие заболевания (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный

диабет, ожирение) [5, 13]. Основные изменения в составе кишечной микробиоты заключаются в уменьшении её разнообразия, снижении количества *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и увеличении количества *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Clostridium spp.*, что увеличивает риск развития энтероколита, вызванного *C.difficile*, в 10 раз [1]. Сам возбудитель не инвазивен, его вирулентность обусловлена продукцией токсинов А (TcdA) и В (TcdB), а также ферментами, такими как коллагеназа, гиалуронидаза и хондроитинсульфатаза [11.]. Традиционно токсин А считался «энтеротоксином», который играет доминирующую роль, нарушая целостность слизисто-эпителиального барьера и позволяя токсину В, «цитотоксину», проникать в энтероциты и собственную пластинку, проявляя токсические эффекты. Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что оба токсина способны вызывать повреждение стенки толстой кишки за счёт прямого разрушения эпителиоцитов и плотных контактов.

Повышение проницаемости слизисто-эпителиального барьера способствует активации иннатного иммунного ответа и продукции провоспалительных цитокинов с последующим апоптозом и некрозом эпителиоцитов. Нарушение кишечного барьера в сочетании с активацией иммунной системы стимулируют повышенную секрецию жидкости. Предполагается, что токсин В обладает более мощным провоспалительным действием и способен вызвать более тяжёлую форму заболевания, чем токсин А, но оба токсина способны вызывать симптомы независимо друг от друга. Гипервирулентный штамм *C. difficile* NAP1/B1/027 характеризуется увеличенной выработкой токсинов А и В, а также продуцирует особый бинарный токсин - *TcdC*. Бинарный токсин считается «энтеротоксином» и способен увеличивать вирулентность *C. difficile* в присутствии токсинов А или В, индуцируя колонизацию патогена, продукцию провоспалительных цитокинов и подавляя защитную эозинофильную реакцию хозяина. Продукция данного токсина в дополнение к токсинам А и В *C. difficile*, ассоциирована с тяжёлым течением заболевания, более высокой смертностью и риском рецидива. Описаны случаи тяжёлого течения клостридиальной инфекции, вызванной штаммом, продуцирующим только бинарный токсин [3, 5]. Считается, что нарушение иммунного ответа на токсины *C. difficile*, а также новый контакт со спорами способствуют развитию рецидивов заболевания [5, 8]. Штаммы *C. difficile*, связанные с развитием внутрибольничной и внебольничной инфекции не отличаются [14, 15].

Токсигенная *C. difficile* является также наиболее известным этиологическим фактором псевдомембранозного колита, развитие которого происходит при тяжёлом течении клостридиальной инфекции. При этом энтероколит, вызванный *C. difficile*, и псевдомембранозный колит не являются взаимозаменяемыми терминами. Возможными

этиологическими факторами псевдомембранозного колита также могут быть другие инфекционные агенты (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, цитомегаловирус, криптоспоридии), лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, химиотерапевтические препараты), некоторые заболевания толстой кишки (микроскопический колит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ишемический колит) и системные васкулиты (болезнь Бехчета). Заболевание развивается вследствие снижения оксигенации, повреждения эпителия толстой кишки и нарушения кровотока к слизистой оболочке с последующим образованием псевдомембран на слизистой оболочке, состоящих из некротизированных эпителиальных клеток, фибрина, слизи и лейкоцитов [2,3,4,5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

C. difficile служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц. В конце XX века заболеваемость клостридиальной инфекцией возросла во многих странах мира и в настоящее время данное заболевание относится к наиболее значимым нозокомиальным инфекциям [5].

Источником *C. difficile*-инфекции могут служить как больные, так и здоровые бактериовыделители. Механизм передачи инфекции фекально-оральный, реализуется контактно-бытовым, водным, реже пищевым путями. Фактором передачи при этом служат предметы ухода за пациентами, инструментарий, различные внутригоспитальные объекты и, что особенно важно, это – руки медицинского персонала и ухаживающих за больным. [1, 5, 10, 11].

В первые дни госпитализации частота инфицирования *C. difficile* с возможным развитием клинических симптомов заболевания колеблется от 2,1% до 20% и растёт с увеличением длительности пребывания в стационаре. После одного месяца пребывания в стационаре частота инфицирования может увеличиться до 50%. При этом только у 25-30% колонизированных пациентов развивается диарея [5]. Распространённость бессимптомного носительства среди здоровых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет < 2%, 3-26% и 5-7%, соответственно [10]. Вероятность инфицирования *C. difficile* у неколонизированного здорового человека в медицинском учреждении составляет 2,3%, в учреждениях длительного ухода 0,37%, вне медицинского учреждения 0,12%. Вероятность инфицирования здорового неколонизированного человека от пациента с *C. difficile*-

ассоциированной болезнью вне медицинского учреждения составляет 0,1%, а от бессимптомного колонизированного лица - 0,05% [15].

Увеличение заболеваемости, развитие более тяжёлых форм *C. difficile*-ассоциированной болезни и смертности в конце XX века обусловлены появлением эпидемического гипервирулентного штамма NAP1/B1/027, в то время как у бессимптомных носителей определялись другие штаммы [10, 15]. Риск рецидива инфекции составляет 10-35% с последующим повышением риска повторных рецидивов до 65% после каждого эпизода. До 75-85% случаев рецидивов энтероколита, вызванного *C. difficile*, связаны с чрезмерным увеличением колониеобразующих единиц (КОЕ) того же штамма. Реинфекция вызывается новым штаммом [10, 15, 17].

В РФ инфекция *C. difficile* выявлена в 34,4% случаев антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга [18].

В целом, в настоящее время отмечается снижение темпов и стабилизация общей заболеваемости энтероколита, вызванного *C. difficile* во всём мире, что объясняется быстро снижающейся распространённостью гипервирулентного штамма NAP1/B1/027 на фоне улучшения алгоритмов диагностики и схем лечения, а также расширения программ рационального применения антибактериальных препаратов системного действия. Общее число случаев клостридиальной инфекции в мире снизилось с 476 400 в 2011 г. до 462 100 в 2017 г. В США за 2017 г. было зарегистрировано 223 900 случаев энтероколита, вызванного *C. difficile*, и 12 800 смертельных исходов. Тем не менее, общая смертность непосредственно от клостридиальной инфекции оценивается в 5%, тогда как смертность вследствие развития осложнений достигает 15-25%, а в отделениях интенсивной терапии - до 34% [5, 13, 15]. Общее число случаев рецидивов энтероколита, вызванного *C. difficile*, также снизилось и остаётся стабильным. Так, в США этот показатель снизился с 93 400 до 69 800 в период с 2011 по 2017 год. Однако за последнее десятилетие отмечен рост внебольничной инфекции *C. difficile* [8, 10, 19] , которая составляет от 10% до 43% зарегистрированных случаев *C. difficile* – инфекции [8, 10, 15]. Согласно последним данным в США заболеваемость внебольничной клостридиальной инфекцией увеличилась с 52,88 на 100 000 человек в 2012 г. до 65,93 на 100 000 человек в 2017 г. В Канаде этот показатель за период 2005-2015 г. увеличился с 6,09 до 9,56 на 100 000 человек в год [15, 20]. Пациенты с внебольничной инфекцией, как правило, моложе (средний возраст 50 лет), имеют более низкие показатели смертности (0,07 %), а у значительной части (36%) не было в анамнезе применения антибактериальных препаратов системного действия [15].

Таким образом, расширение групп риска инфицирования *C. difficile* как среди пациентов, так и среди здоровых лиц, возможное развитие осложнений, в том числе

фатальных, сохраняющийся риск рецидивирования и реинфицирования, достаточно высокие показатели заболеваемости, смертности и рост внебольничной инфекции определяют актуальность изучения мер профилактики и лечения данного заболевания [15, 16].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

K52.8.0 – Колит псевдомембранозный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации энтероколита, вызванного *C. difficile*, не существует.

В зависимости от связи возникновения симптомов с оказанием медицинской помощи и/или нахождением в стационаре выделяют внебольничную и внутрибольничную инфекцию. Внутрибольничная инфекция *C. difficile* характеризуется появлением симптомов через 48 часов и далее после госпитализации. Внебольничная, соответственно, проявляется возникновением симптомов вне стационара. Возникновение симптомов в течение 12-ти недель после выписки из стационара считается инфекцией *C. difficile*, связанной с оказанием медицинской помощи. Возникновение симптомов в течение первых 48 часов после госпитализации или не менее 12 недель после выписки из стационара считается внебольничной инфекцией *C. difficile*. Такое разграничение делает акцент на рисках развития клостридиальной инфекции, что важно с эпидемиологической точки зрения [8,10].

В зависимости от наличия клинических симптомов, их выраженности и наличия осложнений выделяют бессимптомное носительство *C. difficil*, лёгкое/умеренной тяжести и тяжёлое/осложнённое течение энтероколита, вызванного *C. difficile* [1, 5, 10, 21]. В настоящее время не существует валидированных критериев для оценки степени тяжести энтероколита, вызванного *C. difficile* [10, 21]. Лёгкое/умеренной тяжести течение, как правило, характеризуется диареей без признаков системной инфекции [21]. Тяжёлое/осложнённое течение характеризуется наличием лихорадки ($> 38,5^{\circ} \text{C}$), лейкоцитоза ($> 15 \times 10^9 / \text{л}$) и повышения уровня креатинина ($> 1,5 \text{ мг / дл}$) [10]. В

Таблице 1 суммированы основные признаки, позволяющие выделить различные степени тяжести клостридиальной инфекции.

Течение заболевания	Основные критерии	Дополнительные признаки **
Бессимптомное носительство	Отсутствие диареи при носительстве токсигенного штамма <i>C. difficile</i> и/или наличии токсинов в образцах кала	
Лёгкое/ умеренной тяжести	Диарея (неоформленный стул ≥ 3 раз в сутки, тип 6-7 по Бристольской шкале), в том числе, с сочетанием с болью в животе	<ul style="list-style-type: none"> - примесь слизи в стуле - лейкоциты $< 15 \times 10^9 / л$ - креатинин $< 1,5$ мг / дл - положительный тест на скрытую кровь в кале - тошнота - снижение аппетита - может наблюдаться субфебрильная лихорадка, умеренная болезненность при пальпации живота, неспецифическая эритема при эндоскопическом исследовании
Тяжёлое	<p>Водянистая диарея в сочетании с 2 и более признаками:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гипоальбуминемия (альбумин сыворотки < 30 г/л) - лейкоцитоз $> (15 \times 10^9 / л)$ - лихорадка ($> 38,5$ °С) - креатинин $> 1,5$ мг / дл (или более, чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25% по сравнению с исходным уровнем) - абдоминальная боль и болезненность при пальпации 	<ul style="list-style-type: none"> - тошнота - общая слабость - вздутие живота - сухость слизистых оболочек - снижение тургора кожи - наличие псевдомембран при эндоскопическом исследовании
Фульминантная форма/ осложнённое течение	Критерии тяжёлого течения* в сочетании с 1 и более признаком: <ul style="list-style-type: none"> - гипотензия - шок - илеус - мегаколон - изменение сознания 	<ul style="list-style-type: none"> - тошнота - вздутие живота - ригидность мышц передней брюшной стенки - повышение печёночных ферментов

	- уровень сывороточного лактата > 2,2 ммоль/л - органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции лёгких, почечная недостаточность и др.)	
--	---	--

Таблица 1. Проявления энтероколита, вызванного *C. difficile*, в зависимости от тяжести течения [8, 10, 22, 23, 24, 25, 26]

*Водянистая диарея отсутствует у пациентов с илеусом и токсическим мегаколоном

** Суммированы дополнительные симптомы, которые могут возникать у пациентов с различной степенью тяжести энтероколита, вызванного *C. difficile*

В зависимости от времени возникновения симптомов и их связи с предыдущими эпизодами клостридиальной инфекции выделяют первичный эпизод, рецидив и реинфекцию. Первичный эпизод характеризуется появлением симптомов в сочетании с положительным диагностическим тестом на токсины *C. difficile* и отсутствием признаков клостридиальной инфекции в течение предшествующих 8 недель [10]. Для рецидива характерно появление симптомов и положительный результат теста после временного разрешения симптомов при стандартном лечении первичного эпизода в предыдущие 2-8 недель, но чаще всего в течение первой недели после лечения [10]. Реинфекция *C. difficile* - появление симптомов и положительный результат анализа кала на наличие токсинов при стандартном лечении первичного эпизода, ассоциированные с инфицированием новым штаммом *C. difficile*. Временной порог для различия между рецидивом и реинфекцией составляет от 8 до 20 недель [8, 10, 15].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина энтероколита, вызванного *C. difficile*, может варьировать от бессимптомного носительства, лёгкой или умеренной диареи, купирующейся самостоятельно, до обильной водянистой диареи, псевдомембранозного колита, кишечной непроходимости, токсического мегаколона, перфорации стенки кишки, развития сепсиса и гибели пациента [5, 15, 16, 21]. (см. Таблица 1)

Основным клиническим симптомом считается диарея (≥ 3 эпизодов жидкого стула), в течение 24 часов) [8].

C. difficile может поражать любой отдел толстой кишки, но чаще воспаление развивается в дистальных отделах [5]. Инкубационный период может длиться более одной недели (до 28 дней), в среднем составляет 2-3 дня. У большинства пациентов основным клиническим симптомом является лёгкая диарея (до 5 раз в сутки), спонтанное выздоровление происходит через 5-10 дней после отмены антибактериальных препаратов системного действия. Чаще всего диарея возникает во время или сразу после антибактериальной терапии [8, 10, 25].

Помимо диареи могут возникать боль в животе, лихорадка, тошнота и рвота, слабость, потеря аппетита. Анализ кала на скрытую кровь часто бывает положительным, хотя активное кишечное кровотечение наблюдается редко. В редких случаях могут быть признаки реактивного артрита. В наиболее тяжёлых случаях в клинической картине заболевания на первый план выходят такие симптомы как дегидратация, гипоальбуминемия с периферическими отеками и последующим гиповолемическим шоком. Тяжелые осложнения энтероколита, вызванного *C. difficile*, включают токсический мегаколон, перфорацию толстой кишки, парез кишечника, почечную недостаточность, синдром системной воспалительной реакции, септицемию и смерть [5, 10].

Клиническая картина псевдомембранозного колита характеризуется диарей, схваткообразной болью в животе, лихорадкой. Заболевание может протекать с развитием осложнений, таких как электролитные нарушения, илеус, мегаколон, кишечные кровотечения, перфорация толстой кишки [2, 4, 5].

Стоит отметить, что у колонизированных пациентов также может быть диарея, не связанная с наличием энтероколита, вызванного *C. difficile*. Клинические признаки, указывающие на альтернативный диагноз, включают отсутствие ответа на лечение в нетяжёлых случаях, атипичное течение (включая хроническую диарею), периодичность и отсутствие отрицательной динамики симптомов без лечения, чередование диареи и запоров в анамнезе [27].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика энтероколита, вызванного C. difficile, основана на оценке клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного осмотра пациента и лабораторного исследования образцов кала. Определение целевых групп пациентов для диагностики клостридиальной инфекции имеет важное значение в предотвращении

гипердиагностики и последующего необоснованного лечения - обследование на наличие *C. difficile* следует проводить только у пациентов с впервые возникшей в течение 24 часов диареей (жидкий стул тип 6-7 по Бристольской шкале, не менее 3-х раз в сутки) без другой очевидной причины диареи. При подозрении на кишечную непроходимость приемлемо получить образец ректального мазка. Важным диагностическим признаком является наличие доказанного фактора риска (в частности, недавняя антибактериальная терапия, пожилой возраст, пребывание в стационаре). Тяжесть заболевания определяется клиническими симптомами и данными лабораторного обследования. К дополнительным диагностическим методам, выполняющимся по показаниям и способствующим оценке степени тяжести, относятся эндоскопическое исследование толстой кишки и методы визуализации брюшной полости. При диагностике энтероколита, вызванного *C. difficile*, необходимо оценить не только степень тяжести, но также является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией [5, 8, 10, 21, 25, 27].

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз и степень тяжести энтероколита, вызванного *C. difficile*, устанавливается на основании клинических, анамнестических и лабораторно- инструментальных данных.

2.1 Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с энтероколитом, вызванного *C. difficile*, жалобы описаны в Таблице 1 (раздел 1.5 «Классификация») и разделе 1.6 «Клиническая картина».

- **Рекомендуется** тщательный сбор анамнеза для исключения других причин диареи и выявления факторов риска клостридиальной инфекции у пациентов с диареей для определения показаний к проведению лабораторной диагностики клостридиальной инфекции [8, 10]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в первую очередь, следует исключить приём слабительных средств в течение предшествующих 48 часов после появления симптомов. К другим неинфекционным причинам диареи относятся приём химиотерапевтических средств, энтеральное питание, хирургическое вмешательство на брюшной полости и сопутствующие заболевания, такие как ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК). При этом данные состояния и

заболевания могут сами по себе быть факторами риска клостридиальной инфекции [8,25]. Считается, что основными факторами риска энтероколита, вызванного *C. difficile*, служат пожилой возраст, госпитализация в стационар и антибиотикотерапия. Применение антибактериальных препаратов системного действия – наиболее важный модифицируемый фактор риска, который напрямую влияет на состав кишечной микробиоты. Назначение почти всех классов антибактериальных препаратов системного действия связано с развитием энтероколита, вызванного *C. difficile*, но наибольший риск представляют клиндамицин**, бета-лактамы, пенициллины, цефалоспорины третьего/четвёртого поколений, карбапенемы и фторхинолоны, за которыми следуют макролиды, сульфаниламиды и триметоприм [16, 25]. Полагается, что нарушение состава кишечной микробиоты под воздействием антибактериальных препаратов системного действия носит длительный характер, а риск развития энтероколита, вызванного *C. difficile*, возрастает как во время терапии, так и в течение 3-х месяцев после её окончания. Во время терапии антибактериальными препаратами системного действия и в течение первого месяца после неё риск развития клостридиальной инфекции увеличивается в 7-10 раз, и в 3 раза в последующие 2 месяца. Риск клостридиальной инфекции прямо пропорционален длительности приёма и количеству антибактериальных препаратов системного действия. Тем не менее, даже кратковременное воздействие антибактериального препарата системного действия, например, в качестве профилактической меры при хирургических вмешательствах, увеличивает риск колонизации *C. difficile* и развития симптомов у пациента [5, 8, 10, 13, 28]. К доказанным факторам риска энтероколита, вызванного *C. difficile*, также относятся: иммунодефицитные состояния (ВЗК, ВИЧ, онкологические заболевания, состояния после трансплантации органов и, соответственно, приём иммуносупрессивных и химиотерапевтических препаратов), хирургические вмешательства на ЖКТ (особенно резекция толстой кишки), зондовое питание, наличие конкурирующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, муковисцидоз, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем), снижение кислотности желудочного сока (в первую очередь приём ингибиторов протонного насоса, а также блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов) [5, 8, 10, 25]. Было показано, что длительный приём ингибиторов протонного насоса снижает разнообразие кишечной микробиоты и может в 2 раза увеличивать риск инфицирования *C. difficile*. Частота развития энтероколита, вызванного *C.*

difficile, у лиц, получающих ингибиторы протонного насоса, на 65% - 75% выше, чем в популяции здоровых лиц. Однако этот фактор риска остаётся спорным. Во-первых, диарея является одним из побочных эффектов приёма ингибиторов протонного насоса. Во-вторых, в тех исследованиях и систематических обзорах, в которых была показана связь увеличения частоты клостридиальной инфекции у пациентов, получающих ингибиторы протонного насоса, не учитывались другие факторы, такие как пожилой возраст, сопутствующие заболевания и приём антибактериальных препаратов системного действия, что может исказить результаты [27]. К факторам риска рецидива энтероколита, вызванного *C. difficile*, относятся назначение антибактериальных препаратов системного действия во время или после лечения первого эпизода, пожилой возраст (≥ 65 лет), женский пол, наличие в анамнезе эпизодов энтероколита, вызванного *C. difficile* (риск развития после первичного эпизода - 20%, после двух эпизодов - 40%, после трёх - 65%), сопутствующие заболевания (хронические заболевания почек, ВЗК), приём иммуносупрессивных препаратов, питание через назогастральный зонд, снижение кислотности желудочного сока (длительный приём ингибиторов протонного насоса, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов) [10, 15]. Прогностические факторы риска развития тяжёлого/осложнённого течения заболевания указаны в разделе 7 (Дополнительная информация).

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования различаются в зависимости от степени тяжести энтероколита, вызванного *C. difficile* (Таблица 1). В случае лёгкого/умеренной тяжести течения у пациентов может наблюдаться примесь слизи или крови в стуле, субфебрильная лихорадка, умеренная болезненность при пальпации живота. В случае тяжёлого/осложнённого течения могут наблюдаться различные клинические симптомы, включая фебрильную лихорадку, диффузную боль в животе, вздутие живота, гиповолемию (сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи). При осмотре живота может определяться вздутие живота, при пальпации - диффузная болезненность, при перкуссии - тимпанит. Важно отметить, что у пациентов с тяжёлым течением энтероколита, вызванного *C. difficile*, может развиваться динамическая кишечная непроходимость, в связи с чем диагностика может быть несвоевременной и в случае прогрессирования состояния может привести к развитию токсического мегаколона или перфорации толстой кишки. Пациенты с осложнённым течением заболевания гемодинамически нестабильны, могут определяться признаки гипотонии, шока,

нарушения сознания, перитонита, синдрома системной воспалительной реакции [21, 25, 26].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** использовать для лабораторной диагностики только образцы жидкого стула (по Бристольской шкале 6-7, см. Приложение Г1 Шкалы) у пациентов с впервые возникшей в течение 24 часов диареей (≥ 3 эпизодов в стуки) неясного генеза для тестирования на клостридиальную инфекцию [5, 10, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: если у пациента наблюдается диарея, которая не может быть полностью объяснена наличием сопутствующего заболевания (ВЗК) или проводимым лечением (энтеральное зондовое питание, химиотерапия, приём слабительных средств) целесообразно проводить лабораторное обследование на наличие *C. difficile*. Исследование показано при сохранении симптомов на фоне отмены терапии (например, препаратов для химиотерапии, слабительных средств) или энтерального зондового питания [10, 25]. Пациентам с кишечной непроходимостью рекомендуется проводить исследование образцов ректального мазка [5, 27].

Не рекомендуется проводить лабораторное обследование на наличие *C. difficile* пациентам без диареи (бессимптомным) для предотвращения гипердиагностики и последующего необоснованного лечения [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: целесообразно обследовать на клостридиальную инфекцию пациентов без диареи, за исключением тестирования пациентов перед госпитализацией в онкологический стационар или отделение трансплантологии с целью инфекционного контроля [27].

- **Рекомендуется** проводить не менее 2-х методов лабораторного тестирования образцов стула у пациентов с диареей неясного генеза для диагностики клостридиальной инфекции [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для диагностики диффициального клостридиоза используются культуральные, молекулярно-генетические и иммунологические тесты, позволяющие определить наличие *C. difficile* в кале посредством выявления самого возбудителя, его антигенов, токсинов или фермента глутаматдегидрогеназы (ГДГ).

Культуральный метод позволяет определить наличие вегетативных клеток или спор *C. difficile*, оценить цитотоксичность *C. difficile* с использованием реакции нейтрализации на культуре клеток и определить чувствительность к антибактериальным препаратам. (Таблица 2).

При помощи ПЦР (полимеразная цепная реакция) можно обнаружить ДНК возбудителя, гены, кодирующие ГДГ, а также токсины А, В и бинарный токсин, тем самым подтверждая наличие токсигенного штамма *C. difficile*.

Иммунологический метод ИХА (иммунохроматографический анализ), используется для детекции антигенов токсинов А и В *C. difficile*.

Таблица 2. Методы диагностики *C.difficile* [8, 10, 25, 26, 27, 29, 30].

Метод	Анализ	Время исследования	Цель исследования
Культуральный	А26.19.086 Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель диффициального клостридиоза (<i>Clostridium difficile</i>) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам	48-72 часа	Вегетативные клетки или споры <i>C. difficile</i> ,
Молекулярно-генетический	Определение ДНК возбудителя диффициального клостридиоза <i>Clostridium difficile</i> и генов токсинов в образцах фекалий методом ПЦР	2-4 часа	ДНК <i>C.difficile</i> гены, кодирующие токсины А, В, бинарный токсин

Иммунологический	<p style="text-align: center;"> <i>A26.19.043</i> <i>Определение</i> <i>токсинов возбудителя</i> <i>диффициального</i> <i>кlostридиоза</i> <i>(Clostridium difficile) в</i> <i>образцах фекалий</i> <i>A26.19.081</i> <i>Исследование кала на</i> <i>наличие токсина</i> <i>кlostридии</i> <i>диффициле</i> <i>(Clostridium difficile)</i> </p>	15-30 минут	<p style="text-align: center;"> <i>токсины А и</i> <i>В</i> </p>
------------------	---	-------------	---

В настоящее время считается, что ни один из доступных лабораторных тестов не подходит в качестве отдельного метода диагностики энтероколита, вызванного C. difficile. Каждый из них имеет свои особенности в проведении и интерпретации результатов, а также разную чувствительность, специфичность, и, соответственно, прогностическую ценность (Таблица 3). Культуральный метод является трудоёмким, длительным в исполнении, может проводиться только в хорошо оснащённых лабораториях квалифицированным персоналом и, несмотря на надёжность, редко используются в рутинной практике [8, 10]. Определение ДНК возбудителя диффициального кlostридиоза (Clostridium difficile) в образцах фекалий методом ПЦР обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Данный тест позволяет подтвердить наличие C. difficile, но имеет ограничения в использовании, а именно высокую стоимость и трудности в интерпретации результатов. Данный метод является качественным (положительный или отрицательный) и не может характеризовать бактериальную нагрузку и жизнеспособность C. difficile. Выявления генов, кодирующих токсины, не всегда означает, что штамм продуцирует их в данный момент. Если диарея имеет другое происхождение, обнаружение такого штамма может ввести врача в заблуждение [5, 8, 27, 29]. Наиболее распространённым методом в настоящее время считается иммунохроматографическое исследование кала на токсины А и В Clostridium difficile ввиду низкой стоимости и простоты выполнения. Недостатком является высокий уровень ложноположительных результатов и межлабораторных различий. Результаты ИХА на токсины C. difficile могут быть отрицательными на ранних стадиях (из-за невысокой бактериальной нагрузки), а также и у пациентов с осложнённым

течениям заболевания. При исследовании образца стула иммунологическими методами следует соблюдать правила транспортировки и хранения. После получения образца стула его следует хранить при температуре +4 °С (в холодильнике) и использовать для тестирования в течение следующих 24 часов, поскольку токсин, быстро разрушается при комнатной температуре, и примерно через 2 часа его нельзя обнаружить в полученном материале [5, 8, 10, 25, 27, 29]. Определить наличие ГДГ в стуле также возможно с использованием иммунологических методов, однако это не позволяет дифференцировать наличие у пациента именно токсигенного штамма, так как ГДГ это фермент, продуцируемый, в том числе, нетоксигенными штаммами. Ввиду этого данный тест рекомендован только в качестве скрининга.

Разработаны коммерческие ИХА тест-системы для экспресс-анализа в виде пластиковых пластин с окнами для внесения материала, учёта результата и контроля, позволяющие определить не только наличие ГДГ в стуле, но также токсинов А и В. Данные тесты просты в использовании, позволяют быстро получить результат и не требуют специально обученного медицинского персонала, но по чувствительности уступают другим методам иммуноанализа и нет чётких критериев для интерпретации данных [5, 8, 10, 27, 30, 31]. В настоящее время в России по данным государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (www.roszdravnadzor.gov.ru) зарегистрирован 1 набор реагентов (экспресс-тест) для определения антигенов *S. difficile* ГДГ + токсина А + токсина В в образцах кала методом ИХА, 2 набора реагентов (экспресс-тест) для определения антигенов токсина А + токсина В в образцах кала методом ИХА, 4 набора реагентов для диагностики *in vitro* токсинов А и В методом ИФА, 1 набор реагентов для диагностики *in vitro* токсинов А и В с помощью ПЦР-анализатора. Также зарегистрированы питательные среды, добавки и компоненты питательных сред для микробиологической диагностики *S. difficile*.

Таблица 3. Характеристики методов, использующихся для диагностики *S. difficile* [8, 10, 26, 27, 29, 31].

Тест	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Дифференциация колонизации от активной инфекции
Микробиологическое	90-100	90-99	да

<i>(культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель диффициального клостридиоза (C.difficile)</i>			
<i>Определение ДНК возбудителя диффициального клостридиоза (C.difficile) в образцах фекалий методом ПЦР</i>	<i>77-100</i>	<i>87-100</i>	<i>нет</i>
<i>Имунохроматографическое экспресс- исследование кала на токсины А и В клостридии (Clostridium difficile)</i>	<i>29-79</i>	<i>89-100</i>	<i>да</i>

- **Рекомендуется** использовать двухступенчатый алгоритм лабораторной диагностики образцов стула у пациентов с диареей и наличием факторов риска клостридиальной инфекции для увеличения диагностической ценности положительного результата лабораторного тестирования [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

В качестве первичной ступени/скрининга рекомендуется определение ДНК C. difficile (ПЦР) или, при возможности, ГДГ (ИХА, ИФА, ПЦР). В случае отрицательных тестов клостридиальная инфекция исключается, дальнейшее исследование прекращается. При получении положительного результата следующим этапом рекомендуется провести тест для определения токсинов А и В (ИХА или ИФА). Положительный результат второго теста подтверждает наличие клостридиальной инфекции. В случае отрицательного результата второго теста необходима тщательная клиническая оценка, поскольку такая лабораторная картина может быть в трёх ситуациях: C. difficile с уровнем токсина ниже порога обнаружения, ложноотрицательный результат ИХА или ИФА на токсины А и В или носительство C. difficile. Образцы стула с отрицательным результатом на наличие ГДГ, но с положительным результатом на наличие токсинов должны быть протестированы повторно, так как данный результат недействителен (см. Приложение Б) [5,27].

- **Не рекомендуется** проводить повторное тестирование образцов стула у пациентов с диареей и первично отрицательным результатом лабораторного тестирования, выполненного для диагностики клостридиальной инфекции [5, 8, 10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: повторное тестирование в течение 7 дней после первоначального отрицательного результата не рекомендуется из-за высокого риска ложноположительных результатов, очень низкой диагностической ценности (2%) и вероятности ненужного лечения [5, 8, 10, 25]. Повторное тестирование на наличие *C. difficile* можно рассматривать только в случае ухудшения состояния пациентов с характерной клинической картиной и отрицательными результатами первичного лабораторного тестирования [10].

- **Рекомендуется** выполнить стандартные лабораторные тесты, включающие общий клинический анализ крови (с определением СОЭ и лейкоцитарной формулой), анализ крови биохимический общетерапевтический с определением уровня маркеров системного воспалительного ответа (С-реактивный белок, ферритин), альбумина, креатинина, электролитов (калий, натрий, кальций, хлориды), общий анализ мочи, копрограмму у пациентов при подозрении на клостридиальный колит для определения степени тяжести и выявления осложнений [32, 33]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в зависимости от степени тяжести и наличия осложнений в общем (клиническом) анализе крови может наблюдаться повышение уровня лейкоцитов (лейкоцитоз), в анализе крови биохимическом общетерапевтическом – повышение уровня С-реактивного белка, гипоальбуминемия, маркеры острого почечного повреждения. В случае лёгкого/ умеренной тяжести течения энтероколита, вызванного *C. difficile*, в анализах крови может наблюдаться лейкоцитоз до $15 \times 10^9 / л$, уровень креатинина не более 1,5 мг/дл. При тяжёлом/осложнённом течении заболевания в общем (клиническом) анализе крови признаки лейкоцитоза (более $15 \times 10^9 / л$), в анализе крови биохимическом общетерапевтическом могут быть выявлены признаки нарушения функции органов-мишеней, а именно повышение креатинина более 1,5 мг/дл или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня. У таких пациентов могут определяться признаки нарушения электролитного баланса, гиповолемии, признаки лактоацидоза. В

случае развития осложнений также повышаются маркеры системного воспаления (СРБ), развивается гипоальбуминемия. При развитии гипотензии могут наблюдаться признаки дисфункции органов-мишеней, вторичных по отношению к гипоперфузии, например, повышение печёночных ферментов [10, 25, 27].

- **Рекомендуется** исследования коагулограммы у пациентов с энтероколитом, вызванным *C. difficile*, для оценки риска осложнений, связанных с нарушением свёртываемости крови [34]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *C. difficile* является наиболее распространенной госпитальной инфекцией, характеризующейся повышенной частотой осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, таких как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), а также значительной смертностью, связанной с сепсисом [34]

- **Рекомендуется** исключить другие инфекционные причины энтероколита (вирусы, бактерии) у пациентов с подозрением на клостридиальную инфекцию, как с позиции тактики лечения, так и снижения риска заноса возбудителя инфекционных болезней в медицинскую организацию [32, 35]. Рекомендуется у пациентов с признаками ОКИ проведение этиологической диагностики, направленной на установление вирусной, бактериальной или сочетанной этиологии заболевания: молекулярно-биологическое исследование фекалий на ротавирусы (Rotavirus gr. A), определение РНК ротавирусов (Rotavirus gr. A) в образцах фекалий методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР), молекулярно-биологическое исследование фекалий на норовирусы (Norovirus II, I генотипа), определение РНК норовирусов (Rotavirus gr. A) в образцах фекалий методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР); молекулярно-биологическое исследование фекалий на микроорганизмы рода сальмонелла (*Salmonella* spp.); молекулярно-биологическое исследование фекалий на микроорганизмы рода шигелла (*Shigella* spp.); молекулярно-биологическое исследование фекалий на диарогенные эшерихии (EHEC, EPEC, ETEC, EAgEC, EIEC); Молекулярно-биологическое исследование фекалий на патогенные кампилобактерии (*Campylobacter jejuni/coli*). [35]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Молекулярно-биологическое исследование фекалий на наличие РНК/ДНК ведущего спектра возбудителей ОКИ характеризуется высокой чувствительностью (более 90%) и специфичностью (более 95%), позволяет существенно сократить время установления этиологического диагноза, определения тактики этиотропной терапии и проведения противоэпидемических мероприятий в очаге (в случае регистрации очаговой заболеваемости) Поскольку клинические симптомы инфекций, вызванных различными энтеропатогенами, в значительной степени совпадают, сложно дифференцировать этиологию диареи у пациентов на этапе первичного обращения за медицинской помощью. Эта проблема также относится к диагностике инфекции *C. difficile*, которая может вызывать как легкую диарею, так и тяжелый псевдомембранозный колит. Результаты обследования больных с диареей, обратившихся в отделение неотложной помощи с использованием вирусной и бактериальной кишечной панели ПЦР, ПЦР на *C. difficile* позволили выявить наряду с *C. difficile* (20% пациентов) целый спектр классических возбудителей инфекционной диареи (*Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*; энтеротоксигенная *E. Coli*; *Shigella spp.*, ротавирус, норовирус и др.)^[35].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить методы визуализации органов брюшной полости (обзорную рентгенографию органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием) пациентам с клостридиальной инфекцией в случаях тяжёлого/осложнённого течения заболевания для своевременной диагностики состояния и выбора тактики лечения [5, 8, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: методы визуализации органов брюшной полости (обзорная рентгенография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием) не являются методом выбора при диагностике клостридиальной инфекции. Их использование имеет большое значение при диагностике осложнений. У пациентов с лёгкой/ умеренной тяжести течением энтероколита, вызванного *C. difficile*, дополнительные методы визуализации не требуются. В случае проведения данных методов у таких

пациентов могут определяться вздутие петель и утолщение стенки толстой кишки. Ультразвуковая визуализация особенно эффективна для контроля ширины просвета толстой кишки. Обзорная рентгенография органов брюшной полости может выявить расширение петель тонкой и толстой кишки, наличие уровней жидкости и воздуха в петлях кишки, наличие свободного воздуха в брюшной полости. Использование перорального и внутривенного контрастирования при проведении компьютерной томографии эффективно у пациентов с тяжелой клостридиальной инфекцией, для определения токсического мегаколона, перфорации кишечника или других осложнений, требующих хирургического вмешательства. Наличие утолщения стенки толстой кишки по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием у пациентов с неотчётливой клинической картиной и неубедительными лабораторными данными обладает высокой прогностической ценностью.

- **Рекомендуется** проводить колоноскопию с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки в случаях отсутствия ответа на лечение, прогрессивного ухудшения состояния или подозрении на альтернативный диагноз для его уточнения и определения дальнейшей тактики лечения [5, 8, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: колоноскопия не показана пациентам с лёгким/ умеренной тяжести течением энтероколита, вызванного *C. difficile*, подтвержденной лабораторными тестами. Данное исследование показано при наличии проблем с диагностикой энтероколита, вызванного *C. difficile*, в следующих клинических ситуациях: при наличии типичной клинической картины *C. difficile*-энтероколита, но отрицательных результатах лабораторного тестирования фекалий; при отсутствии ответа на стандартный курс лечения; при подозрении на альтернативный диагноз, когда необходима прямая визуализация и/или биопсия слизистой оболочки толстой кишки. Колоноскопия может быть выполнена при резком ухудшении течения заболевания для определения срочности оперативного вмешательства, например, при подозрении на кишечную непроходимость. В этих ситуациях предпочтительна ограниченная гибкая ректороманоскопия с минимальной инсуффляцией воздуха или без нее, чтобы избежать перфорации

воспаленной толстой кишки. Псевдомембраны, обнаруженные во время процедуры, представляют собой возвышающиеся бляшки белого или желтого цвета, обычно диаметром около 2 см, которые распределены неравномерно и разделены нормальной слизистой оболочкой. Они не удаляются при промывании стенок кишечника. Распределение псевдомембран может варьировать и их отсутствие не исключает инфекции *C. difficile*. Псевдомембраны редко встречаются при рецидивирующей клостридиальной инфекции или у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Следует помнить, что, псевдомембранозный колит может быть проявлением болезни Бехчета, микроскопического колита, ВЗК, ишемического колита, а также вызван другими возбудителями (цитомегаловирус, *E. Coli*). Морфологическое исследование слизистой толстой кишки не является обязательным условием диагностики энтероколита, вызванного *C. difficile*. Данное исследование может быть полезным при проведении дифференциального диагноза диареи, в частности, для исключения других причин (например, микроскопический колит или ВЗК). При нормальных результатах как эндоскопического, так и морфологического исследования, маловероятно, что колонизация *C. difficile* является причиной диареи.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение следует назначать в случаях характерной клинической картины энтероколита, вызванного *C. difficile*, и положительных результатах лабораторного тестирования образцов стула. Пациенты с осложнённым течением клостридиальной инфекции должны получать лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Назначение лечения эмпирически возможно в случаях характерной клинической картины, в том числе молниеносного начала и прогрессирования симптомов, но отрицательных результатах лабораторных тестов на *C. difficile*. [5, 8]. Выбор препарата и схем лечения зависит от степени тяжести эпизода, наличия осложнений и того, является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией (см.раздел 1.5 «Классификация»). Ранее препаратом выбора в качестве первой линии лечения выступал Метронидазол**, второй- Ванкомицин**. Однако в настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих эффективность Ванкомицина**, в качестве

препарата первой линии лечения энтероколита, вызванного *C. difficile* [36]. Помимо меньшей эффективности в достижении клинической ремиссии в сравнении с Ванкомицином**, при лечении Метронидазолом** зачастую необходимо пролонгирование лечения до 14 дней в связи с отсроченным ответом на лечение, чаще возникают рецидивы в течение 30 дней после лечения, а также могут наблюдаться различные побочные эффекты, в том числе нейротоксичность при повторном и длительном применении [8, 26]. В РФ зарегистрирован Ванкомицин** в форме порошка для приготовления раствора для инфузий и раствора для приёма внутрь. (по данным Государственный Реестра Лекарственных Средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). При использовании раствора для лечения энтероколита, вызванного *C. difficile*, требуется большая стандартная суточная доза (1000 мг) [37]. Целью лечения является клиническое улучшение, нормализация лабораторных показателей, показателей методов визуализации брюшной полости (при наличии их изменений), эндоскопической картины (при псевдомембранозном колите) и предотвращение рецидива заболевания.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1. Общие рекомендации

- **Рекомендуется** отмена принимаемой антибактериальной терапии, служащей фактором риска (см. пункт 2.1 «Анамнез»), у пациентов с *C. difficile* энтероколитом, для улучшения клинического ответа на лечение и снижения риска рецидивов [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ключевую роль в лечении клостридиальной инфекции любой тяжести занимает как можно скорейшая отмена принимаемых антибактериальных препаратов системного действия, имеющих причинно-следственную и временную связь с развитием клинических симптомов, так как их дальнейшее применение снижает клинический ответ на лечение и увеличивает риск рецидивов. Отмену антибактериальной терапии следует рассматривать у всех пациентов с клостридиальной инфекцией, если это не противоречит лечению других заболеваний и состояний. Пациенты с лёгкой диареей, нормальным уровнем лейкоцитов и креатинина, у которых отсутствуют факторы риска тяжёлого/осложнённого течения заболевания (см. Пункт 7) могут находиться

под наблюдением в течение нескольких дней для оценки необходимости назначения дополнительного лечения помимо отмены антибактериальной терапии [26].

- **Рекомендуется** начинать терапию энтероколита, вызванного *C. difficile*, эмпирически при наличии характерных признаков тяжёлого/осложнённого течения заболевания или отсутствии возможности быстрого лабораторного тестирования для своевременного оказания медицинской помощи [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: решение вопроса о назначении лечения клостридиальной инфекции эмпирически зависит от тяжести течения заболевания и возможности быстрого лабораторного тестирования. В случае характерной клинической картины, но отрицательного результата первичного лабораторного тестирования также возможно эмпирическое назначение лечения [5]. В остальных случаях антибактериальную терапию клостридиальной инфекции следует начинать после лабораторного подтверждения диагноза для предотвращения необоснованного приёма антибактериальных препаратов системного действия и связанного с этим роста полирезистентных штаммов [10].

- **Не рекомендуется** использовать препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта (например, Лоперамид**) у пациентов с энтероколитом, вызванным *C. difficile*, для снижения риска развития осложнений [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: использование препаратов, снижающих моторику толстой кишки, не рекомендуется ввиду риска развития осложнений, таких как дилатация толстой кишки, перфорация и, соответственно, повышение уровня смертности. Несмотря на то, что по результатам нескольких когортных исследований не было значимого повышения риска осложнений при применении данных препаратов, а также отсутствуют проспективные и рандомизированные исследования, в международных клинических рекомендациях не рекомендован приём препаратов, снижающих моторику у пациентов с энтероколитом, вызванным *C. difficile*[38].

- Рекомендуется с целью коррекции дегидратации, гипокалиемии, гипонатриемии введение солевых растворов (АТХ В05ВВ01) (Калия хлорид+Натрия ацетат+Натрия хлорид**, Калия хлорид+Натрия гидрокарбонат+Натрия хлорид, Натрия ацетат + Натрия хлорид) [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.2 Энтероколит, вызванный *C. difficile*, лёгкой/умеренной степени тяжести

- **Рекомендуется** назначение #Ванкомицина** (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) пациентам с первым эпизодом энтероколита, вызванного *C. difficile*, лёгкой степени тяжести в качестве препарата первой линии лечения [5, 10, 24, 27, 36, 39] .

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: В сравнении с #Метронидазолом** у #Ванкомицина** минимальная системная абсорбция, поэтому он может быть назначен беременным и кормящим женщинам. Пациентам с ВЗК, иммунодефицитными состояниями в качестве препарата первой линии рекомендован #Ванкомицин** в стандартной дозе. При этом при ВЗК длительность терапии должна составлять минимум 14 дней и целесообразно рассмотреть вопрос об эскалации принимаемой иммуносупрессивной терапии при отсутствии клинического ответа на лечение клостридиальной инфекции [27].

- **Рекомендуется** назначение #Метронидазола** (500 мг 3 раза в день перорально в течение 10-14 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*- ассоциированной болезни лёгкой степени тяжести при отсутствии возможности назначить #Ванкомицин** в качестве препарата первой линии лечения [8, 10, 24, 26, 27] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: если #Ванкомицин** недоступен или противопоказан, #Метронидазол** можно использовать в качестве альтернативы только при нетяжелом течении заболевания и отсутствии факторов риска тяжёлого течения (см. Пункт 7).

- **Не рекомендуется** назначение Рифаксимины пациентам с первым эпизодом энтероколита, вызванного *C. difficile*, лёгкой/умеренной степени тяжести в качестве первой линии терапии. [8, 10, 26, 27]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Рифаксимин *in vitro* показал антимикробную активность в отношении *C. difficile*, в связи с чем считается возможным альтернативным препаратом для лечения. Кроме того, не оказывает негативного влияния на состав кишечной микробиоты, способствует росту *Lactobacillus*. Однако, в настоящее время недостаточно убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать его в качестве альтернативного препарата первой линии для лечения пациентов с клостридиальной инфекцией лёгкой/умеренной степени тяжести. Также не получено данных о его превосходстве над #Ванкомицином** или #Метронидазолом**[8]. По результатам одного поперечного исследования Рифаксимин показал эффективность у данной группы пациентов при отсутствии ответа на лечение #Метронидазолом**[40]. Необходимы дальнейшие качественные исследования.

3.1.3 Энтероколит, вызванный *C. difficile*, тяжёлого течения

- **Рекомендуется** назначение #Ванкомицина** (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*- ассоциированной болезни тяжёлого течения в качестве препарата первой линии лечения [5, 8, 10, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение #Метронидазола** парентерально 500 мг 3 раза в день каждые 8 часов пациентам с первым эпизодом *C. difficile*- ассоциированной болезни тяжёлого течения при невозможности назначения пероральной формы #Ванкомицина** в качестве альтернативного препарата первой линии лечения [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с тяжёлым течением клостридиальной инфекции и нарушением пассажа по тонкой кишке возможно назначение #Метронидазола** в/в, поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится через желчевыводящие пути в тонкую кишку.

3.1.4 Энтероколит, вызванный *C. difficile*, осложнённого течения

- **Рекомендуется** назначение #Ванкомицина** 500 мг перорально или через зонд 4 раза в день пациентам с осложнённым течением клостридиальной инфекции в качестве первой линии консервативного лечения [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: на протяжении длительного времени #Ванкомицин**, назначаемый перорально в высоких дозах, был препаратом выбора у пациентов с осложнённым течением клостридиальной инфекции, но, несмотря на это, отсутствуют доказательства высокого качества [10]. Это связано, в первую очередь, с отсутствием высококачественных рандомизированных исследований ввиду того, что осложнённое течения клостридиальной инфекции встречается редко [29].

- **Рекомендуется** назначение #Ванкомицина** 500 мг в 100 мл натрия хлорида** ректально каждые 6 часов у пациентов с осложнённой клостридиальной инфекцией при подозрении на кишечную непроходимость в качестве препарата первой линии консервативного лечения [8, 10, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #Ванкомицин** в виде клизм следует вводить с осторожностью ввиду риска перфорации толстой кишки [8]. Также не вполне изучено, выходит ли достаточное количество препарата за пределы левых отделов толстой кишки при таком способе введения [10].

- **Рекомендуется** назначение #Метронидазола** парентерально 500 мг 3 раза в день каждые 8 часов совместно с #Ванкомицином** 500 мг перорально 4 раза в день или #Ванкомицином** 500 мг в 100 мл натрия хлорида** ректально каждые 6 часов на протяжении 10 дней пациентам с осложнённым течением клостридиальной инфекции в качестве первой линии консервативного лечения [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при внутривенном введении #Метронидазол** может достигать лечебной концентрации в воспалённой стенке толстой кишки [10].

3.1.5 Рецидивирующий энтероколит, вызванный *C. difficile*

*Предполагается, что у четверти пациентов будет ещё как минимум один эпизод после лечения #Метронидазолом** или #Ванкомицином**. Последующие эпизоды могут быть вызваны леченным ранее штаммом (рецидив) или колонизацией новым штаммом (реинфекция) при наличии факторов риска (см. раздел 2.1 «Анамнез»). Независимо от штамма лечение будет одинаковым [8, 26]. Для определения оптимальной тактики лечения важно дифференцировать первый рецидив от рецидивирующего течения с более, чем одним эпизодом [29].*

Лечение первого рецидива энтероколита, вызванного *C. difficile*

- **Рекомендуется** назначение #Ванкомицина** в режиме постепенного снижения дозы или пульс- режима (125 мг четыре раза в день в течение первых 10-14 дней, затем по 125 мг два раза в день в течение 7 дней, затем 125 мг один раз в день в течение 7 дней, а затем по 125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель) пациентам с первым рецидивом клостридиальной инфекции, если для лечения первого эпизода применялся стандартный курс #Ванкомицина** или #Метронидазола** [8, 10, 24, 26, 27 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** результаты нескольких исследований показали, что пульс-терапия и постепенное снижение дозы #Ванкомицина** у пациентов с рецидивом клостридиальной инфекции обеспечивают эффективность лечения до 74%, особенно если для лечения первого эпизода использовался стандартный курс #Ванкомицина** или #Метронидазола** в стандартных дозах в течение 10 дней [8,41]. Назначение пролонгированной терапии #Ванкомицином** предполагает уничтожение вегетативных спор, находившихся в состоянии покоя при 10-дневном курсе лечения [8]. Назначение #Метронидазола** не рекомендуется для лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции, поскольку частота начального и устойчивого ответа ниже, чем для #Ванкомицина** [10].*

- **Рекомендуется** назначение #Ванкомицина** (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) у пациентов с первым рецидивом клостридиальной инфекции, если для лечения первого эпизода применялся #Метронидазол** [10, 24, 26, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение последующих рецидивов энтероколита, вызванного *C. difficile*

- Рекомендуется назначение #Ванкомицина** в режиме постепенного снижения дозы или пульс- режима (125 мг четыре раза в день в течение первых 10-14 дней, затем по 125 мг два раза в день в течение 7 дней, затем 125 мг один раз в день в течение 7 дней, а затем по 125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель) для лечения пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [10, 24, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение #Ванкомицина** (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) с последующим назначением #Рифаксимина 400 мг 3 раза в день на протяжении 10 или 20 дней у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [10, 24, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: по результатам исследований предполагается, что назначение Рифаксимина после основного курса лечения может быть эффективной мерой снижения частоты рецидивов. Согласно международным рекомендациям #Рифаксимин следует назначать после основного курса лечения в дозировке 400 мг 3 раза в день в течение 10 или 20 дней. Однако вопрос о целесообразности, дозировке и длительности остаётся спорным, особенно среди пациентов с высоким риском рецидива [42]. В небольшом РКИ пациенты получали #Рифаксимин в дозе 400 мг 3 раза в день или плацебо в течение 20 дней сразу после завершения стандартной терапии. Рецидивы диареи возникли у 7 из 33 (21%), получавших #Рифаксимин и у 17 из 35 (49%) пациентов, получавших плацебо, и ($p = 0,018$). Рецидивы клостридиальной инфекции возникли у 5 из 33 (15%) пациентов, получавших #Рифаксимин и у 11 из 35 (31%) пациентов, получавших плацебо ($p=0,11$)[43]. В другом исследовании 4-недельный курс приёма #Рифаксимина (400 мг 3 раза в день на протяжении 4 недель, либо 400 мг 3 раза в день первые 2 недели, а далее 200 мг 3 раза в день в последующие 2 недели) достоверно снижал риск рецидивов в течение последующих 12 недель [42]. Необходимы дальнейшие исследования высокого качества. Одной из потенциальных проблем, связанных с использованием Рифаксимина, является возможность возникновения резистентности [10, 44].

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** консультация хирурга пациентам с осложнённым течением клостридиальной инфекции при отсутствии клинического улучшения или повышении уровня лактата ($\geq 2,2$ ммоль/л) или лейкоцитозе ($\geq 20 \times 10^9$ /л) для решения вопроса о хирургическом лечении [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии хирургическое вмешательство влияет на прогноз пациента с осложнённым течением клостридиальной инфекции. Показаниями для хирургического лечения служат токсический мегаколон, илеус, перфорация толстой кишки, перитонит, септический шок, синдром системной воспалительной реакции. Дополнительными факторами, связанными с повышенной смертностью и служащими маркерами дополнительными маркерами тяжести и показаниями к оперативному лечению, являются лейкоцитоз $\geq 25 \times 10^9$ / л и повышение уровня лактата ≥ 5 ммоль/л. Хирургическое лечение может быть рассмотрено в случаях неэффективности всех консервативных методов лечения [26]. В систематическом обзоре было показано, что самыми сильными предикторами послеоперационной смертности являются предоперационная интубация, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность и шок, требующий назначения адренергических и дофаминергических средств. Тотальная колэктомия с выведением илеостомы была связана с самыми низкими показателями смертности и повторных хирургических вмешательств. Однако менее обширные хирургические вмешательства могут быть рассмотрены для пациентов с ранней стадией заболевания [8].

- **Рекомендуется** субтотальная колэктомия с концевой илеостомой и сохранением ушитой культи прямой кишки у пациентов с осложнённым течением клостридиальной инфекции для улучшения прогноза пациента [10, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: субтотальная колэктомия является общепринятым методом хирургического лечения у пациентов с мегаколоном, перфорацией толстой кишки, острым животом, а также у пациентов с септическим шоком и связанной с ним полиорганной недостаточностью, снижая риск смертности [10, 26]. Несмотря

на значительный объём (удаление большей части инфицированной толстой кишки), данный метод хирургического лечения позволяет избежать анастомоза с оставшейся частью прямой кишки путём наложения илеостомы, и в дальнейшей перспективе закрыть стому пациента [27].

- **Рекомендуется** в качестве альтернативного метода хирургического лечения проведение отводящей петлевой илеостомии с интраоперационным антеградным промыванием толстой кишки и последующим внутриспросветным введением **#Ванкомицина**** у пациентов осложнённой клостридиальной инфекцией для улучшения результатов лечения [10, 26, 45]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: данный альтернативный метод хирургического лечения был предложен не так давно, в 2011 г. Он включает в себя создание отводящей петлевой илеостомы с интраоперационным антеградным промыванием толстой кишки и последующим послеоперационным внутриспросветным введением **#Ванкомицина**** 500 мг в 500 мл Натрия лактата раствора сложного [Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид + Натрия лактат] каждые 8 часов через илеостому в течение 10 дней [45]. Данный метод позволяет сохранить толстую кишку и является менее инвазивным (проводится лапароскопически). Несмотря на преимущества данного метода и его эффективность, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения его эффективности [10, 26, 45]. Были опубликованы результаты ретроспективного исследования, включившего 3201 пациента с клостридиальной инфекцией, среди которых 613 перенесли петлевую илеостомию и 2408 – субтотальную колэктомию. Значимых различий в госпитальной летальности получено не было (25,96% и 31,18%, соответственно, $p=0,28$) [46]. Решение об объёме оперативного лечения принимает хирург.

3.3 Иное лечение

За последние несколько десятилетий благодаря многочисленным исследованиям приобрела популярность трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), которая в настоящее время является быстро развивающейся отраслью терапии [8]. Фундаментальной концепцией является доставка физиологичной фекальной микробиоты из стула здорового донора в кишечник пациента с клостридиальной

инфекцией для коррекции нарушения состава кишечной микробиоты. С момента его первого описания, датированного 1983 г., многочисленные систематические обзоры и РКИ продемонстрировали эффективность и безопасность данного метода лечения среди пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией. ТФМ была включена в более ранние международные клинические рекомендации по лечению рецидивирующей клостридиальной инфекции, а также предполагается её эффективность у пациентов с тяжёлым/осложнённым течением, не отвечающим на стандартный курс терапии при невозможности проведения хирургического лечения [10, 24, 27]. Изучено несколько методов доставки образцов от здорового донора – через зонд, инфузию с помощью колоноскопии, клизмы и пероральные капсулы с замороженной или лиофилизированной микробиотой. Было показано, что все методы имеют хороший уровень безопасности и схожие показатели эффективности (от 82% до 95% после одной или двух трансплантаций в большинстве исследований [8]). Однако из опубликованных исследований не до конца ясно какой путь введения более эффективен, так как отсутствуют рандомизированные исследования. Каждый из методов обладает своими преимуществами и недостатками. Например, низкая стоимость и отсутствие необходимости в седации, но невозможность осмотра слизистой толстой кишки при применении зонда, необходимость в седации и инвазивность, но возможность осмотра слизистой толстой кишки и взятия биопсии при использовании колоноскопии, простота и неинвазивность, но невозможность достичь левых отделов при использовании клизм, а также неинвазивность и простота, но высокая стоимость при использовании капсул. Как правило, ТФМ хорошо переносится пациентами и имеет минимальные краткосрочные побочные эффекты, например, боль в животе, вздутие живота, диарея, запор. Также описаны более тяжёлые осложнения, связанные с переносом образцов стула, такие как микроперфорация толстой кишки, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), перитонит [47]. Долгосрочные последствия изменения микробиоты кишечника посредством ТФМ неизвестны. Учитывая разнообразие источников донорского стула, может наблюдаться рост бактерий, значение которых в настоящее время неизвестно, и некультивируемых бактерий, которые могут привести к непредвиденным последствиям для здоровья реципиента. В 2012 г. было проведено исследование с участием 77 пациентов, в котором наблюдали за реципиентами ТФМ в течение 3 месяцев. У четырех из них (5%) развились аутоиммунные или ревматологические заболевания. Однако нет достоверных

доказательств причинно-следственной связи ТФМ с развитием этих заболеваний, что требует дальнейшего изучения [48]. Сложность проведения ТФМ заключается в отсутствии стандартизированных протоколов скрининга и отбора образцов стула, а также стандартизированных критериев выбора доноров. Тщательный отбор здорового донора является важнейшим шагом для предотвращения ятрогенной передачи инфекций [8, 47]. В настоящее время проводятся клинические исследования фазы III для дальнейшего изучения эффективности и возможности использования ТФМ в качестве первой линии лечения клостридиальной инфекции [8].

- **Рекомендуется** проведение ТФМ пациентам с тяжёлым и осложнённым течением клостридиальной инфекции, рефрактерностью к консервативному лечению и невозможностью проведения оперативного лечения [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** имеются убедительные данные, позволяющие рассматривать ТФМ для лечения пациентов с клостридиальной инфекцией тяжёлого/осложнённого течения, не отвечающим на стандартный курс лечения (в течение 48-72 часов) и которые не подходят для проведения хирургического лечения. ТФМ может способствовать не только увеличению эффективности лечения, но также снижению риска колэктомии, сепсиса и смертности. Для достижения стойкого ответа может быть недостаточно одной процедуры ТФМ, а требуются несколько последовательных процедур в короткой последовательности (каждые 3-5 дней). Чёткого протокола по режимам проведения ТФМ в настоящее время нет. Имеются клинические данные о возможности возобновления терапии #Ванкомицином** между процедурами ТФМ в данной группе пациентов для увеличения эффективности лечения, или проведения ТФМ в ранние сроки после установки диагноза на фоне основного курса лечения [27].*

- **Рекомендуется** проведение ТФМ пациентам с рецидивирующей клостридиальной инфекцией при неэффективности стандартной антибактериальной терапии [8, 10, 24, 26, 27, 29, 49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: клинические исследования у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией показали значительное нарушение разнообразия кишечной микробиоты, а также относительной численности бактериальной популяции [10]. Было показано, что эффективность ТФМ превосходит стандартную антибактериальную терапию в клинической эффективности и более низкой частоте рецидивов [8, 50, 51]. Кроме того, назначение ТФМ после лечения #Ванкомицином** превосходит монотерапию #Ванкомицином** у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [8, 51].

- **Рекомендуется** проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [10, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции с помощью колоноскопа или капсул с замороженной или лиофилизированной микробиотой [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции с помощью клизм при недоступности других методов введения для улучшения эффективности процедуры [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение повторной ТФМ пациентам с рецидивом клостридиальной инфекции в течение 8 недель после первой трансплантации для улучшения эффективности процедуры и снижения риска последующих рецидивов [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.4 Оценка эффективности лечения

- **Рекомендуется** оценка клинических симптомов, и, при наличии изменений, лабораторных данных и результатов инструментального обследования у пациентов,

получающих лечение энтероколита, вызванного *C. difficile*, для определения эффективности лечения [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в зависимости от степени тяжести клостридиальной инфекции оценка эффективности лечения включает оценку динамики клинических симптомов (нормализация стула, купирование боли в животе, нормализация температуры тела, исчезновение признаков дегидратации), лабораторных показателей (в частности, нормализация уровня лейкоцитов в общем (клиническом) анализе крови), показателей дополнительного инструментального обследования (толщина стенки и просвета кишки по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного), компьютерной томографии органов брюшной полости). Неспецифические фекальные маркеры воспаления (кальпротектин, лактоферрин) не подходят в качестве инструмента для оценки эффективности лечения.

- **Не рекомендуется** проводить повторное тестированием образцов стула у получавших терапию по поводу клостридиальной инфекции с целью оценки эффективности лечения для предотвращения ложноположительных результатов [5, 8, 10, 25]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: повторное тестирование в качестве теста эффективности лечения не рекомендуется из-за высокого риска ложноположительных результатов, очень низкой диагностической ценности (2%) и вероятности ненужного длительного лечения, поскольку более чем у 60% пациентов могут быть положительные результаты даже после лечения из-за бессимптомного выделения спор в течение 6 недель [5, 8, 10, 25]. Также примерно в 25% случаев после лечения клостридиальной инфекции может быть развитие постинфекционного синдрома раздражённого кишечника, диарейного или смешанного варианта [27].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений и нежелательных последствий хирургического лечения.

При лёгком или умеренном течении заболевания лечение проводится в амбулаторных условиях. Тяжелое или осложнённое течение заболевания требуют госпитализации в круглосуточный стационар с отделением реанимации и интенсивной терапии.

У пациентов, которым потребовалось хирургическое лечение энтероколита, вызванного *C. difficile* возможна реабилитация в три этапа.

1-й этап – ранняя реабилитация, осуществляется непосредственно после хирургического лечения со 2-х по 14-е сутки. Основной задачей 1 этапа реабилитации является восстановление нормального функционирования ЖКТ после хирургического вмешательства. Именно на этом этапе чаще всего выявляются и должны быть скорректированы нарушения мочеиспускания. Важная роль отводится также контролю гомеостаза, мероприятиям, направленным на заживление послеоперационных ран, купированию послеоперационного болевого синдрома, активизации пациента. В данный период проводится контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы крови, общего анализа мочи.

2-й этап реабилитации начинается после 15 суток и продолжается по мере необходимости в последующем. Направлен на окончательное заживление послеоперационных ран с контролем за деятельностью ЖКТ и других систем организма. Данный этап возможно осуществлять как амбулаторно, так и в условиях стационара дневного или круглосуточного пребывания.

3-й этап реабилитации осуществляется в поздний реабилитационный период у пациентов перед реконструктивно-восстановительной операцией. Основной задачей на данном этапе является компенсация функции ЖКТ, мероприятия, направленные на выявление и коррекцию функции запирающего аппарата прямой кишки.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактические меры включают в себя предотвращение развития энтероколита, вызванного *C. difficile* (первичная профилактика) и рецидивов заболевания (вторичная профилактика). Учитывая то, что инфекция *C. difficile* является самой частой нозокомиальной инфекцией, а споры *C. difficile* обладают высокой контагиозностью, также выделяют профилактические меры распространения инфекции в стационаре при установленном случае заболевания.

5.1 Профилактика развития энтероколита, вызванного *C. difficile* (первичная профилактика)

- **Рекомендуется** рациональное использование антибактериальной терапии строго по показаниям для снижения риска развития энтероколита, вызванного *C. difficile* [52, 10, 25, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: рациональное использование антибактериальных препаратов системного действия, а именно, минимизирование частоты, длительности и количества принимаемых препаратов является основной мерой профилактики клостридиальной инфекции. Основные аспекты такого использования антибактериальных препаратов системного действия включают назначение их для лечения бактериальных, но не вирусных инфекций, строго по показаниям, приём антибактериального препарата системного действия пациентом точно по назначению лечащего врача, а также предпочтителен выбор антибактериального препарата системного действия, действующего на определённый микроорганизм или группу микроорганизмов, но не широкого спектра действия [53]. В частности, следует ограничить приём фторхинолонов, клиндамицина** и цефалоспоринов [10]. Также было показано, что частота клостридиальной инфекции увеличивается параллельно с увеличением количества принимаемых антибактериальных препаратов системного действия. Доказано, что рациональное использование антибактериальных препаратов системного

действия является наиболее экономически эффективным методом значимого снижения заболеваемостью клостридиальной инфекцией [8].

- **Рекомендуется** добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 пациентам, получающим антибактериальные препараты, для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: более ранний мета-анализ и систематический обзор показал значительное снижение риска развития энтероколита, вызванного *C. difficile* на фоне приёма антибиотиков, особенно у госпитализированных пациентов, при применении пробиотических штаммов *Lactobacillus*, *Saccharomyces* и смеси пробиотических штаммов [55]. В недавнем мета-анализе оценили 19 РКИ, включавших 6261 пациента, получавших *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., и *Streptococcus* spp, из них пробиотические штаммы *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., и *Streptococcus* spp. использовались отдельно или в комбинации. Исследование показало многообещающие результаты со снижением на >50% частоты клостридиальной инфекции у пациентов, получавших пробиотики одновременно с антибиотиками (без конкретизации пробиотического штамма). Причём эффективность была выше при назначении пробиотиков ближе к первой дозе антибиотика [56].

Прямым ингибирующим действием на токсины *C. difficile* обладает *Saccharomyces boulardii* (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745). Было показано, что этот пробиотический штамм ингибирует адгезию токсина А *C. difficile* к эпителиальным клеткам за счёт продукции протеазы, инактивирующей рецептор для токсина А *C. difficile*, препятствует образованию биоплёнки *C. difficile* (*in vitro*) и стимулирует образование антител против токсина А *C. difficile*. Кроме того, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способствует нормализации состава кишечной микробиоты, увеличению продукции КЦЖК, снижению воспалительной реакции за счёт ингибирования продукции провоспалительного цитокина ИЛ-8 и подавления ядерного фактора транскрипции κВ (NF-κВ), а также образованию вторичных желчных кислот, способных ингибировать вегетативные формы *C. difficile* [57, 58, 59, 60]. *Saccharomyces boulardii* стабилен в широком диапазоне рН, включая низкие значения, при воздействии солей желчных кислот и желудочно-

кишечных ферментов, а также устойчив к действию антибактериальных препаратов, так как относится к виду грибов (дрожжей) [61].

Результаты большого метаанализа подтверждают положительный эффект *Saccharomyces boulardii* в профилактике первого эпизода энтероколита, вызванного *C. difficile* [62]. В недавнем крупном когортном исследовании с участием 8763 госпитализированных пациентов было показано, что у пациентов, получавших *Saccharomyces boulardii* одновременно с назначением антибиотиков, риск развития клостридиальной инфекции был ниже (ОШ = 0,57, 95% ДИ 0,33–0,96), по сравнению с пациентами, не получавшими *Saccharomyces boulardii* ($p=0,035$), при этом эффективность была достоверно выше при раннем назначении *Saccharomyces boulardii* [63].

На территории РФ в качестве лекарственного средства зарегистрирован пробиотик, в составе которого штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (по данным Государственный Реестра Лекарственных Средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). Включен в Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых как лекарственное средство для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи и клостридиальной инфекции [54]. Рекомендуемая доза *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 - 5×10^9 КОЕ 2 раза в день. Ограничением приёма данного пробиотика является возможная фунгемия у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с ЦВК (центральный венозный катетером)[61].

- **Не рекомендуется** прекращать лечение ингибиторами протонного насоса у пациентов при наличии показаний к их применению с целью снижения риска развития клостридиальной инфекции [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: несмотря на клинические данные, свидетельствующие о повышенном риске развития энтероколита, вызванного *C. difficile*, при приёме ингибиторов протонного насоса, неоднородность данных, роль искажающих факторов, отсутствие взаимосвязи доза-реакция и другие методологические

соображения существенно ограничивают их практическое применение. Как и любое другое лекарственное средство, ингибиторы протонного насоса должны назначаться строго по показаниям, особенно у пациентов высокого риска развития клостридиальной инфекции.

5.2 Профилактика рецидивов энтероколита, вызванного *C. difficile* (вторичная профилактика).

- **Рекомендуется** выбор антибактериального препарата системного действия, связанного с более низким риском развития энтероколита, вызванного *C. difficile*, пациентам, которым проведён успешный курс лечения первого эпизода **#Ванкомицином**** или **#Метронидазолом****, но требуется дальнейшее лечение антибактериальными препаратами системного действия, для профилактики дальнейших рецидивов [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: использование дополнительных антибактериальных препаратов системного действия (кроме тех, которые используются для лечения клостридиальной инфекции) связано с повышенным риском длительной диареи и рецидива клостридиальной инфекции, поэтому их следует прекратить. Однако, если такая терапия необходима, предпочтительно выбирать антибактериальные препараты системного действия, которые связаны с более низким риском клостридиальной инфекции, такие как макролиды, аминогликозиды, сульфаниламиды, ванкомицин** или тетрациклины.

- **Рекомендуется** эмпирическое назначение **#Ванкомицина**** перорально в низких дозах пациентам, получавшим лечение по поводу клостридиальной инфекции, в том числе, с рецидивирующей клостридиальной инфекцией и имеющим риск дальнейшего рецидивирования, но которым требуется дальнейшее назначение антибактериальных препаратов системного действия для профилактики дальнейших рецидивов клостридиальной инфекции [27, 64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: пациенты, которым требуется дальнейшее назначение антибактериальных препаратов системного действия сразу или через короткое время после лечения клостридиальной инфекции, подвержены повышенному риску

рецидива клостридиальной инфекции и осложнений [10]. В таких случаях предполагается продление лечения Ванкомицином** или назначение #Ванкомицина** эмпирически в более низких дозах (например, 125 мг в сутки). Однако исследования немногочисленны и данные их противоречивы. В одном ретроспективном исследовании продление курса Ванкомицина** более, чем на 10-14 дней не показало положительных результатов в снижении риска рецидива [66]. Опубликовано два ретроспективных когортных исследования, в которых изучался риск рецидива клостридиальной инфекции после успешного лечения первого эпизода у пациентов, получавших последующее лечение антибактериальными препаратами системного действия в сочетании или без с приёмом Ванкомицина**, доза и режим приёма которого различались, и без назначения данного препарата [67, 68]. Оба исследования показали снижение риска рецидива при эмпирическом назначении #Ванкомицина** при приёме антибактериальных препаратов системного действия в течение 90 дней или при повторной госпитализации в течение 1-22 месяцев после лечения эпизода энтероколита, вызванного *C. difficile*. Одно исследование показало снижение риска у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией, но не у пациентов с одним эпизодом в анамнезе [68]. В настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные исследования вторичной профилактики клостридиальной инфекции, которые могли бы послужить в качестве рекомендаций, но назначение #Ванкомицина** в малых дозах на фоне приёма антибактериальных препаратов системного действия может быть целесообразным. Факторами, влияющими на необходимость такой профилактики, могут быть период времени между лечением эпизода клостридиальной инфекции и необходимостью назначения антибактериальных препаратов системного действия, количество и тяжесть предыдущих эпизодов, коморбидность пациента [10].

- **Рекомендуется** добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 к основному курсу лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [27, 49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: По результатам систематических обзоров и мета-анализов *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 показал хорошие результаты в профилактике дальнейших рецидивов у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией

при добавлении к основному курсу лечения [49, 69, 70]. Рекомендуемая доза *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 - 5×10^9 КОЕ 2 раза в день.

- **Рекомендуется** добавление пребиотика олигофруктозы к основному курсу лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: рекомендуемая доза олигофруктозы – 4 г 3 раза в день.

- **Рекомендуется** назначение Безлтоксумаба в сочетании со стандартным курсом лечения у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией или наличием факторов риска рецидива клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Безлтоксумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, нейтрализующее токсин В *C. difficile*. Препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в 2016 г. для снижения риска рецидивов у пациентов из группы высокого риска, получающих лечение по поводу клостридиальной инфекции [8, 26]. Также препарат зарегистрирован в РФ (по данным Государственный Реестра Лекарственных Средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). В двух многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы было показано, что у пациентов, получавших Безлтоксумаб, наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов энтероколита, вызванного *C. difficile*, после 12 недель лечения. Хотя большинство пациентов получали препарат в течение 6 дней после начала стандартного лечения антибиотиками, не было никаких различий в частоте рецидивов клостридиальной инфекции в зависимости от времени инфузии безлтоксумаба [71]. Препарат вводят в дозе 10 мг/кг в виде инфузии в течение 60 минут без необходимости корректировки дозы при почечной или печёночной недостаточности. Несмотря на хорошую переносимость, у 10% пациентов были отмечены побочные инфузионные реакции, препарат нужно с осторожностью применять у пациентов с сердечной недостаточностью [8]. Результаты исследований показали, что применение безлтоксумаба не только снижает риск

рецидивов, но также необходимость в проведении ТФМ (трансплантации фекальной микробиоты), способствует сокращению повторных госпитализаций в течение 30 дней у пациентов с одним или несколькими факторами риска рецидива и сокращению сроков госпитализаций [72, 73]. Эффективность данного препарата в снижении риска рецидива клостридиальной инфекции не зависит от выбора антибактериального препарата стандартного курса лечения, времени постановки диагноза и времени инфузии [74]. Несмотря на многообещающие свойства препарата необходимы дальнейшие исследования для сравнения с ТФМ, стандартным курсом антибактериальной терапии в отношении эффективности, безопасности и стоимости [8,29].

- **Не рекомендуется** прекращать лечение ингибиторами протонного насоса у пациентов с клостридиальной инфекцией при наличии показаний к их применению с целью снижения риска рецидива [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: пациенты с клостридиальной инфекцией должны быть оценены на предмет целесообразности назначения антисекреторной терапии. Терапия должна быть продолжена при наличии соответствующих показаний.

5.3 Профилактика распространения *C.difficile* в стационаре.

- **Рекомендуется** размещать пациентов с диагностированной клостридиальной инфекцией в отдельных палатах с отдельным туалетом для предотвращения дальнейшей передачи инфекции в стационаре [5, 10, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в случае ограниченного количества одноместных палат с отдельным туалетом, предпочтение следует отдавать пациентам с недержанием кала. Помимо этого, должна быть доступность для мытья рук и душа, чтобы уменьшить количество спор на коже пациента. В случае невозможности размещения в отдельной палате следует избегать контактов между пациентами (например, чтение одних и тех же книг/журналов, использование одного и того же телефона), у пациента должна быть отдельная мебель.

- **Рекомендуется** группировать пациентов, инфицированных *C. difficile*, и размещать их отдельно от пациентов, инфицированных другими микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (например, метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* или ванкомицин-резистентным штаммом *Enterococcus*) для предотвращения дальнейшей перекрёстной передачи инфекции в стационаре [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется использование перчаток и халатов медицинскими работниками при входе в палату и оказании медицинской помощи пациенту с энтероколитом, вызванным *C.difficile*, для предотвращения риска дальнейшего распространения инфекции [5, 10, 25, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ношение перчаток в сочетании с гигиеной рук должно снизить концентрацию *C. difficile* на руках медицинского персонала. Следует также соблюдать осторожность, чтобы предотвратить загрязнение рук при снятии перчаток. Использование халатов, желательно одноразовых, было рекомендовано из-за потенциального загрязнения *C. difficile* рабочей формы медицинского персонала и высокого качества доказательств снижения передачи других кишечных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

- **Рекомендуется** соблюдать превентивные меры предосторожности при контакте с пациентом с подозрением на клостридиальную инфекцию до получения результатов лабораторного обследования [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** продолжать соблюдать меры предосторожности при контакте с пациентом с диагностированной *C. difficile*- инфекцией в течение минимум 48 часов после купирования диареи [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** соблюдать гигиену рук после контакта с пациентом с клостридиальной инфекцией или после снятия перчаток для предотвращения риска дальнейшего распространения инфекции [5, 10, 25, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: гигиена считается основной мерой профилактики распространения инфекции и включает мытьё рук под проточной водой с мылом или средством на спиртовой основе. Однако споры *C. difficile* обладают высокой устойчивостью к спирту, в связи с чем во время вспышки клостридиальной инфекции или при возможным контакте с образцами стула пациента предпочтение следует отдать обработке рук водой с мылом до и после ухода за пациентом. Также было показано, что антисептик, содержащий Хлоргексидин**, более эффективен, чем мыло для устранения спор *C. difficile* с рук медицинского персонала. Однако качественных клинических исследований проведено не было. Считается, что степень загрязнения поверхностей спорами *C. difficile* в медицинском учреждении коррелирует со степенью загрязнения рук медицинского персонала.

- **Рекомендуется** тщательная очистка и дезинфекция многоразового медицинского оборудования после его использования у пациента с клостридиальной инфекцией для предотвращения распространения инфекции [10, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: по возможности рекомендовано использовать одноразовые медицинские изделия. Медицинское оборудование многоразового применения следует размещать в палате пациента. Очистку и дезинфекцию многоразового оборудования следует проводить после каждого контакта с пациентом с клостридиальной инфекцией. Для этих целей предпочтительно использовать спороцидное дезинфицирующее средство, которое совместимо с использованным оборудованием.

- **Рекомендуется** проводить уборку палаты спороцидным средством при вспышках клостридиальной инфекции в стационаре или при повторных случаях в одной и той же палате [5, 10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ежедневную уборку со спороцидным средством следует рассматривать в сочетании с другими мерами по предотвращению клостридиальной инфекции во время вспышек или при наличии данных о повторных случаях в одном и том же помещении. Растворы на основе хлора обычно

рекомендуются для очистки окружающей среды, при этом концентрация хлора 1000 частей на миллион является эффективной, а концентрация 5000 частей на миллион является наиболее оптимальным выбором. После выписки палата больного должна быть тщательно продезинфицирована.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с энтероколитом, вызванным *C.difficile*, оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Пациентам с энтероколитом, вызванным *C.difficile*, легкой степени или при подозрении на такое заболевание медицинская помощь оказывается в виде первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях врачами-терапевтами, врачами общей практики, врачами-гастроэнтерологами и врачами-инфекционистами, которые проводят комплекс лечебно-диагностических мероприятий, в том числе направленных на установление возбудителя заболевания и проведение первичных противоэпидемических мероприятий, осуществляемых медицинскими работниками медицинской организации.

Специализированная помощь пациентам с энтероколитом, вызванным *C.difficile*, оказывается в медицинских организациях или их структурных подразделениях, оказывающих специализированную медицинскую помощь (терапевтических, гастроэнтерологических, хирургических, инфекционных отделениях).

Показания для госпитализации в стационар: ввиду того, что заболевание является острым, госпитализация в круглосуточный стационар проводится в экстренном порядке при наличии следующих клинических ситуаций:

- 1) непереносимость пероральных препаратов для лечения
- 2) обезвоживание
- 3) наличие факторов риска тяжёлого/осложнённого течения энтероколита, вызванного *C. difficile*.
- 4) госпитализация или перевод в отделение интенсивной терапии показаны при тяжёлом течении заболевания или развитии осложнений (септический шок, сепсис, токсический мегаколон, перитонит, тяжёлая дегидратация с гипотонией и дисфункцией органов-мишеней)

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) Уменьшение выраженности клинических симптомов (нормализация стула, температуры тела, купирование боли в животе)

- 2) Нормализация лабораторных показателей
- 3) Нормализация результатов инструментальных методов исследования, в том числе визуализации органов брюшной полости (толщина стенок толстой кишки) и эндоскопического исследования (исчезновение псевдомембран по данным колоноскопии при псевдомембранозном колите)
- 4) Нормализация функции других органов и систем, вовлечённых в патологический процесс при осложнённом течении заболевания (например, почек при развитии почечной недостаточности и т.д.)
- 5) Отказ пациента или его законного представителя от получения медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара
- 6) Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогностические факторы тяжелого/осложнённого течения энтероколита, вызванного *C. difficile*, включают: пожилой возраст (≥ 65 лет), лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9 / \text{л}$), гипоальбуминемию (альбумин сыворотки < 30 г/л), повышение уровня креатинина в сыворотке крови ($> 1,5$ мг / дл или более, чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25% по сравнению с исходным уровнем), инфицирование гипервирулентным штаммом NAP1/B1/027 . Здесь важно отметить, что среди пациентов со злокачественными новообразованиями, и гематологическими заболеваниями количество лейкоцитов и креатинина могут иметь тенденцию к снижению. В связи с этим не все вышеперечисленные факторы могут быть применимы для данной группы пациентов и необходим персонализированный подход [10, 29].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии оценки качества	Оценка выполнения (да/нет)
	Проведен ПЦР-скрининг на ДНК <i>Shigella</i> spp./ <i>Escherichia coli</i> (Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i> – EIEC), ДНК <i>Salmonella</i> spp., ДНК <i>Campylobacter</i> spp., ДНК Adenovirus F, РНК Rotavirus A, РНК Norovirus GII, РНК Astrovirus	Да/нет
	Проведен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/нет
	Проведен общий (клинический) анализ мочи	Да/нет
	Проведён анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследованием уровня ферритина в крови, исследованием уровня креатинина в крови, исследованием уровня общего белка в крови, исследованием уровня альбумина в крови, исследованием уровня натрия в крови, исследованием уровня калия в крови, исследованием уровня хлоридов в крови	Да/нет
	Проведено копрологическое исследование	Да/нет
	Проведена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Да/нет
	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или обзорная рентгенография органов брюшной полости в случаях тяжёлого/осложнённого течения заболевания	Да/нет
	Выполнена колоноскопия в случаях отсутствия ответа на лечение, прогрессивного ухудшения состояния или подозрении на альтернативный диагноз	Да/нет
	Назначена антибактериальная терапия (#Ванкомицин** , #Метронидазол**)	Да/нет
	Проведена отмена антибиотика, ставшего причиной развития энтероколита, вызванного <i>C. difficile</i>	Да/нет
	Проведена регидратационная терапия при наличии признаков нарушения водно-электролитного баланса	Да/нет
	Проведена консультация хирурга пациентам с осложнённым течением клостридиальной инфекции при отсутствии клинического улучшения или повышении уровня лактата ($\geq 2,2$ ммоль/л) или лейкоцитозе ($\geq 20 \times 10^9$ /л)	Да/нет
	Проведены меры профилактики распространения инфекции <i>C. difficile</i> в стационаре	Да/нет

Список литературы

1. Martinez E, Taminiou B., Rodriguez C., Daube G. Gut Microbiota Composition Associated with *Clostridioides difficile* Colonization and Infection. *Pathogens*. 2022;11(7):781. doi: 10.3390/pathogens11070781
2. Tagliaferri AR, Murray K, Michael P. A Case of Pseudomembranous Colitis of Unknown Etiology. *Cureus*. 2022 ; 14(2): e21914. doi: 10.7759/cureus.21914
3. Chandrasekaran R., Lacy DB. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(6):723-750. doi: 10.1093/femsre/fux048
4. Abdul Jabbar S, Sundaramurthi S, Elamurugan TP, Goneppanavar M, Nelamangala RVP. An Unusual Presentation of Pseudomembranous Colitis. *Cureus*. 2019;11(4):e4570. doi: 10.7759/cureus.4570
5. Czepiel J, Drozd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
6. De Roo A.C, Regenbogen SE. *Clostridium difficile* Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):49-57. doi: 10.1055/s-0040-1701229
7. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Preevot 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008
8. Khurana S, Kahl A, Yu K, DuPont AW. Recent advances in the treatment of *Clostridioides difficile* infection: the ever-changing guidelines. *Fac Rev*. 2020; 9: 13. doi: 10.12703/b/9-13
9. Couturier J, Franconeri L, Janoir C, Ferraris L, Syed-Zaidi R, Youssouf A et al. Characterization of Non-Toxigenic *Clostridioides difficile* Strains Isolated from Preterm Neonates and In Vivo Study of Their Protective Effect. *J Clin Med*. 2020;9(11):3650. doi: 10.3390/jcm9113650
10. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018; 66(7): e1–e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
11. Baktash A, Terveer EM, Zwittink RD, Hornung BVH, Corver J, Kuijper EJ, Smits WK. Mechanistic insights in the success of fecal microbiota transplants for the treatment

- of *Clostridium difficile* infections. Front Microbiol. 2018;9:1242. doi: 10.3389/fmicb.2018.01242
12. Kochan TJ, Somers MJ, Kaiser AM, Shoshiev MS, Hagan AK, Hastie JL et al. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. PLoS Pathog. 2017; 13(7): e1006443. doi: 10.1371/journal.ppat.1006443
 13. Sehgal K, Khanna S. Gut microbiome and *Clostridioides difficile* infection: a closer look at the microscopic interface. Therap Adv Gastroenterol. 2021; 14. doi: 10.1177/1756284821994736
 14. Thornton CS, Rubin JE, Greninger AL, Peirano G, Chiu CY, Pillai DR. Epidemiological and genomic characterization of community-acquired *Clostridium difficile* infections. BMC Infect Dis 2018; 18: 443. doi: 10.1186/s12879-018-3337-9
 15. Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. Therap Adv Gastroenterol. 2021; 14. doi: 10.1177/17562848211016248
 16. Gazzola A, Panelli S, Corbella M, Merla C, Comandatore F, De Silvestri A et al. Microbiota in *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea: Comparison in Recurrent and Non-Recurrent Infections. Biomedicines. 2020 Sep; 8(9): 335. doi: 10.3390/biomedicines8090335
 17. Singh T, Bedi P, Bumrah K, Singh J, Rai M, Seelam S. Updates in treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. J Clin Med Res. 2019;11(7):465–471. doi: 10.14740/jocmr3854
 18. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик- ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. Медицинский алфавит. 2021;(20):35-37. doi: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37
 19. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Lohnston H, Olson D, Farley MM et al. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. N Engl J Med 2020; 382: 1320–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1910215
 20. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 Annual report for the emerging infections program for *Clostridioides difficile* infection. Atlanta, GA: CDC, 2020.
 21. Baker SJ, Chu DI. Physical, Laboratory, Radiographic, and Endoscopic Workup for *Clostridium difficile* Colitis. Clin Colon Rectal Surg. 2020; 33(2): 82–86. doi: 10.1055/s-0039-3400474.
 22. Czepiel J, Biesiada G, Drózdź M, Gdula- Argasinska J, Zuranska J, Marchewka J et al. The presence of IL-8 +781 T/C polymorphism is associated with the parameters of

- severe *Clostridium difficile* infection. Microb Pathog. 2018;114:281–285. doi: 10.1016/j.micpath.2017.11.066
23. Kwon JH, Reske KA, Hink T, Burnham CAD, Dubberke ER. Evaluation of Correlation between Pretest Probability for *Clostridium difficile* Infection and *Clostridium difficile* Enzyme Immunoassay Results. J Clin Microbiol. 2017; 55(2): 596–605. doi: 10.1128/JCM.02126-16
24. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2021;73(5):e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549
25. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. Gastroenterology Rev 2020; 15 (1): 1–21. doi: 10.5114/pg.2020.93629
26. Guh AY, Kutty PK. *Clostridioides difficile* Infection. Ann Intern Med. 2018;169(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201810020
27. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1124-1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278
28. Mamieva Z, Poluektova E, Svistushkin V, Sobolev V, Shifrin O, Guarner F, Ivashkin V. Antibiotics, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: What are the relations? World J Gastroenterol. 2022;28(12):1204-1219. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1204
29. Kampouri E, Croxatto A, Prod'hom G, Guery B. *Clostridioides difficile* Infection, Still a Long Way to Go. J Clin Med. 2021;10(3):389. doi: 10.3390/jcm10030389
30. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и соавт. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и общероссийской общественной некоммерческой организации «ассоциации колопроктологов россии» по диагностике, лечению и профилактике *clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). Колопроктология, 2018;65(3):7-23. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23
31. C.Carroll Karen, Mizusawa Masako. Laboratory Tests for the Diagnosis of *Clostridium difficile*. Clin Colon Rectal Surg. 2020;33(2):73-81. doi: 10.1055/s-0039-3400476

32. Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Бакулин И.Г., Журавлева М.С., и др. Инфекция *Clostridioides difficile*: диагностика, лечение и профилактика Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;(2):4-32. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-210-2-4-32>
33. Sucher A, Biehle L., Smith A., Tran C. Updated Clinical Practice Guidelines for *C difficile* Infection in Adults. Allana Sucher et al., US Pharmacist, 46 (12), 2021: HS10-HS16
34. Mattana M, Tomasello R, Cammarata C, Di Carlo P, Fasciana T, Giordano G, Lucchesi A, Siragusa S, Napolitano M. *Clostridium difficile* Induced Inflammasome Activation and Coagulation Derangements. *Microorganisms*. 2022 Aug 10;10(8):1624. doi: 10.3390/microorganisms10081624. PMID: 36014040; PMCID: PMC9416296.
35. Iffland, A.; Zechel, M.; Lewejohann, J.-C.; Edel, B.; Hagel, S.; Hartmann, M.; Löffler, B.; Rödel, J. Experience with PCR Testing for Enteric Bacteria and Viruses of Emergency Department Patients with Acute Gastroenteritis: Are There Implications for the Early Treatment of *Clostridioides difficile* Infection? *Antibiotics* 2024, 13, 243. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030243>
36. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;3(3): CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
37. Bass SN, Lam SW, Bauer SR, Neuner EA. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* Infection. *J Pharm Pract*. 2015;28(2):183-188. doi: 10.1177/0897190013515925
38. Kuon C, Wannier R, Sterken D, Fang MC., Wolf J, Prasad PA. Are Antimotility Agents Safe for Use in *Clostridioides difficile* Infections? Results From an Observational Study in Malignant Hematology Patients. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out*. 2020;4(6):792-800. doi:: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.06.005
39. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan – Taber S, Fitts D, Gelone SP, Broom C, Davidson DM. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345–354 . doi: 10.1093/cid/ciu313

40. Waqas M, Mohib K, Saleem A, LNU M, Arjumand S, Khalil HH, Nosheen R, Abbas S, Maqsood KM, Abbas K. Rifaximin Therapy for Patients With Metronidazole-Unresponsive *Clostridium difficile* Infection. *Cureus*. 2022 ;14(4):e24140. doi: 10.7759/cureus.24140.
41. Sirbu BD, Soriano MM, Manzo C, Lum J, Gerding DN, Johnson S. Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1396–1399. doi: 10.1093/cid/cix529
42. Major G, Bradshaw L, Boota N, Sprange K, Diggie M, Montgomery A, Jawhari A, Spiller RC. Follow-on Rifaximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): a randomised placebo controlled trial. *Gut*. 2019; 68(7):1224–1231. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316794
43. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, Habib M, Arora V, Jiang ZD, Du Pont HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(12):2850-5. doi: 10.1093/jac/dkr377.
44. Ng Qin X, Loke W, Foo NX, Yin M, Yeo WS, Soh AYS. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019;55:35-39. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.011
45. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011;254(3):423-7; discussion 427-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822ade48
46. Juo YY, Sanaiha Y, Jabaji Z, Benharash P. Trends in Diverting Loop Ileostomy vs Total Abdominal Colectomy as Surgical Management for *Clostridium difficile* Colitis. *JAMA Surg*. 2019;154(10):899-906. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2141
47. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1:S23-S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
48. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1079–1087. doi: 10.1038/ajg.2012.60

49. Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, Kelly CP. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe* . 2020;61:102098. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102098
50. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, Erikstrup C, Dahlerup JF. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324-1332.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
51. Peng Z, Ling L, Stratton CW, Li C, Polage CR, Wu B, Tang YW. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):15. doi: 10.1038/s41426-017-0019-4
52. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Dobebe S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990–1001. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
53. Moore SC. *Clostridium difficile*: more challenging than ever. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):41-53. doi: 10.1016/j.cnc.2017.10.004
54. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65-91. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
55. Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27-37. doi: 10.2147/IJGM.S98280
56. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection:

- A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1889–1900. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
57. Valdés-Varela L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:161-176. doi: 10.1007/978-3-319-72799-8_10
58. Gaisawat MB, MacPherson CW, Tremblay J, Piano A, Iskandar MM, Tompkins TA, Kubow S. Probiotic Supplementation in a *Clostridium difficile*-Infected Gastrointestinal Model Is Associated with Restoring Metabolic Function of Microbiota. *Microorganisms*. 2020; 8(1):60. doi: 10.3390/microorganisms8010060
59. Lacotte PA, Simons A, Bouttier S, Malet-Villemagne J, Nicolas V, Janoir C. Inhibition of In Vitro *Clostridioides difficile* Biofilm Formation by the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through Modification of the Extracellular Matrix Composition. *Microorganisms*. 2022;10(6):1082. doi: 10.3390/microorganisms10061082
60. Kelly CP, Chong- Nguyen C, Palmieri LJ, Pallav K, Dowd SE, Humbert L. et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the fecal bile acids metabolism during antimicrobial therapy in healthy volunteers. *Front. Microbiol*. 2019;10:336. doi: 10.3389/fmicb.2019.00336.
61. Kaźmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Current Microbiology*. 2020;77(9):1987-1996. doi: 10.1007/s00284-020-02053-9.
62. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;12(12):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
63. Wombwell E, Patterson ME, Bransteitter B, Gillen LR. 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;73(9):2512-2518. doi: 10.1093/cid/ciaa808
64. Maraolo AE, Mazzitelli M, Zappulo E, Scotto R, Granata G, Andini R et al. Oral Vancomycin Prophylaxis for Primary and Secondary Prevention of *Clostridioides*

- difficile* Infection in Patients Treated with Systemic Antibiotic Therapy: A Systematic Review, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Antibiotics* (Basel). 2022;11(2):183. doi: 10.3390/antibiotics11020183
65. Tariq R, Laguio-Vila M, Waqas Tahir M, Orenstein R, Pardi DS, Khanna S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821994046. doi: 10.1177/1756284821994046
 66. Kaki R, Brooks A, Main C, Jayaratne P, Mertz D. Does extending *Clostridium difficile* treatment in patients who are receiving concomitant antibiotics reduce the rate of relapse? *Internet J Infect Dis*. 2016;15(1):1–5. doi: 10.5580/IJID.37585
 67. Van Hise NW, Bryant AM, Hennessey EK, Crannage AJ, Khoury JA, Manian FA. Efficacy of oral vancomycin in preventing recurrent *Clostridium difficile* infection in patients treated with systemic antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):651-3. doi: 10.1093/cid/ciw401
 68. Carignan A, Poulin S, Martin P, Labbe AC, Valiquette L, Ali-Bachari H, Montpetit LP, Pepin J. Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1834-1840. doi: 10.1038/ajg.2016.417
 69. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease- Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;7(5):124. doi: 10.3389/fmed.2018.00124
 70. Raseen T, Devvrat Y, Muhammad Waqas T, Kanika S, Darrell P, Sahil K. S136 Efficacy of *Saccharomyces boulardii* for Prevention of *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021;116:59-60. doi: 10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb
 71. Alonso CD, Mahoney MV: Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist*. 2018;12:1-9. doi: 10.2147/IDR.S159957.

72. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. Clin Infect Dis. 2018;67(5):649–656. doi: 10.1093/cid/ciy171
73. Basu A, Prabhu VS, Dorr MB, Golan Y, Dubberke ER, Cornely OA et al. Bezlotoxumab Is Associated With a Reduction in Cumulative Inpatient-Days: Analysis of the Hospitalization Data From the MODIFY I and II Clinical Trials. Open Forum Infect Dis. 2018;5(11):218. doi: 10.1093/ofid/ofy218
74. Hengel RL, Ritter TE, Nathan RV, Van Anglen LJ, Schroeder CP, Dillon RJ et al. Real-world Experience of Bezlotoxumab for Prevention of *Clostridioides difficile* Infection: A Retrospective Multicenter Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 2020;7(4):097. doi: 10.1093/ofid/ofaa097

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Ивашкин Владимир Трофимович**, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Президент Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ), президент Российской гастроэнтерологической ассоциации.
- 2. Брико Николай Иванович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, председатель НАСКИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- 3. Горелов Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, заместитель директора Федерального Бюджетного

Учреждения Науки «Центральный Научно-Исследовательский Институт эпидемиологии Роспотребнадзора» по научной работе

4. **Драпкина Оксана Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России
5. **Маев Игорь Вениаминович**, Академик РАН, доктор медицинских наук профессор, проректор по учебной работе, первый проректор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.
6. **Шелыгин Юрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач России, дважды Лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, Главный внештатный специалист-колопроктолог Минздрава России, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России
7. **Алексеева Ольга Поликарповна**, доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа. Директор регионального гастроэнтерологического центра на базе ГБУЗ «Нижегородская Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».
8. **Алексеев Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа. Заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России.
9. **Андреев Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.
10. **Анохин Владимир Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
11. **Ачкасов Сергей Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России
12. **Барановский Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Северо-западного федерального округа РФ.

Руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета, Председатель Санкт-Петербургского научного общества гастроэнтерологов, гепатологов, диетологов.

- 13. Голощанов Олег Валерьевич**, кандидат медицинских наук, заведующий ОРиИТ №3 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.
- 14. Деринев Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ИКМ, заведующий отделением онкологической колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 15. Железнова Наталья Валерьевна**, главный внештатный гастроэнтеролог Комитета здравоохранения Курской области, заведующая гастроэнтерологическим отделением БМУ «Курская ОКБ».
- 16. Зольникова Оксана Юрьевна**, доктор медицинских наук, главный внештатный гастроэнтеролог Центрального федерального округа РФ, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 17. Кашников Владимир Николаевич**, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России
- 18. Кляритская Ирина Львовна**, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Республики Крым.
- 19. Корочанская Наталья Всеволодовна**, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Краснодарского края и Южного федерального округа. Руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края.
- 20. Лиознов Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
- 21. Ляшенко Ольга Сергеевна**, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ № 2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

- 22. Мазанкова Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАНПО, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей г. Москва
- 23. Масленников Роман Вячеславович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 24. Муртазина Гульнара Харисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
- 25. Мязин Роман Геннадиевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- 26. Николаева Ирина Венидиктовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава Росси
- 27. Новак Ксения Егоровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
- 28. Павлов Павел Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ № 2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 29. Перекалина Марина Владимировна**, кандидат медицинских наук, главный внештатный гастроэнтеролог Ставропольского края.
- 30. Писаренко Никита Александрович**, врач-эндоскопист, гастроэнтеролог, ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского», г. Петропавловск-Камчатский.
- 31. Повторейко Анастасия Викторовна**, главный пульмонолог Псковской области. Главный врач ГБУЗ ПО "Псковская областная инфекционная больница".
- 32. Полибин Роман Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент, исполнительный директор НАСКИ, главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава России, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

- 33. Полуэктова Елена Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Вице-президент Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ).
- 34. Секретарева Лада Анатольевна**, главный гастроэнтеролог РМЭ, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУ РМЭ «Медсанчасть №1»
- 35. Сухина Марина Алексеевна**, кандидат биологических наук, руководитель отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии и паразитологии ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России
- 36. Ткачев Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- 37. Трошкина Юлия Михайловна**, главный внештатный гастроэнтеролог Тульской области, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница».
- 38. Трухманов Александр Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 39. Тулина Инна Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 40. Ульянин Анатолий Игоревич**, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ № 2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 41. Усенко Денис Валерьевич** – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
- 42. Филатова Светлана Григорьевна**, главный внештатный гастроэнтеролог Тамбовской области, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко».

- 43. Фролов Сергей Алексеевич** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России
- 44. Халиуллина Светлана Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
- 45. Царьков Пётр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ИКМ, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 46. Цуканов Владислав Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа. Руководитель клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера», ФИЦ КНЦ СО РАН СО РАН.
- 47. Чуланов Владимир Петрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- 48. Шептулина Анна Фароковна**, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории профилактической и экспериментальной гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.
- 49. Шифрин Олег Самуилович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ № 2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
- 50. Эсауленко Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе *C. difficile*- ассоциированной болезни, познакомить с применяющимися в настоящее время алгоритмами диагностики, оценки степени тяжести, методах профилактики и лечения

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи- гастроэнтерологи
2. врачи-терапевты
3. врачи- инфекционисты
4. врачи общей практики (семейные врачи)
5. врачи- колопроктологи
6. врачи-хирурги
7. врачи-эндоскописты

В предлагаемых клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данному заболеванию

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным 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 референсным методом или исследования с референсным 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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам 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)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

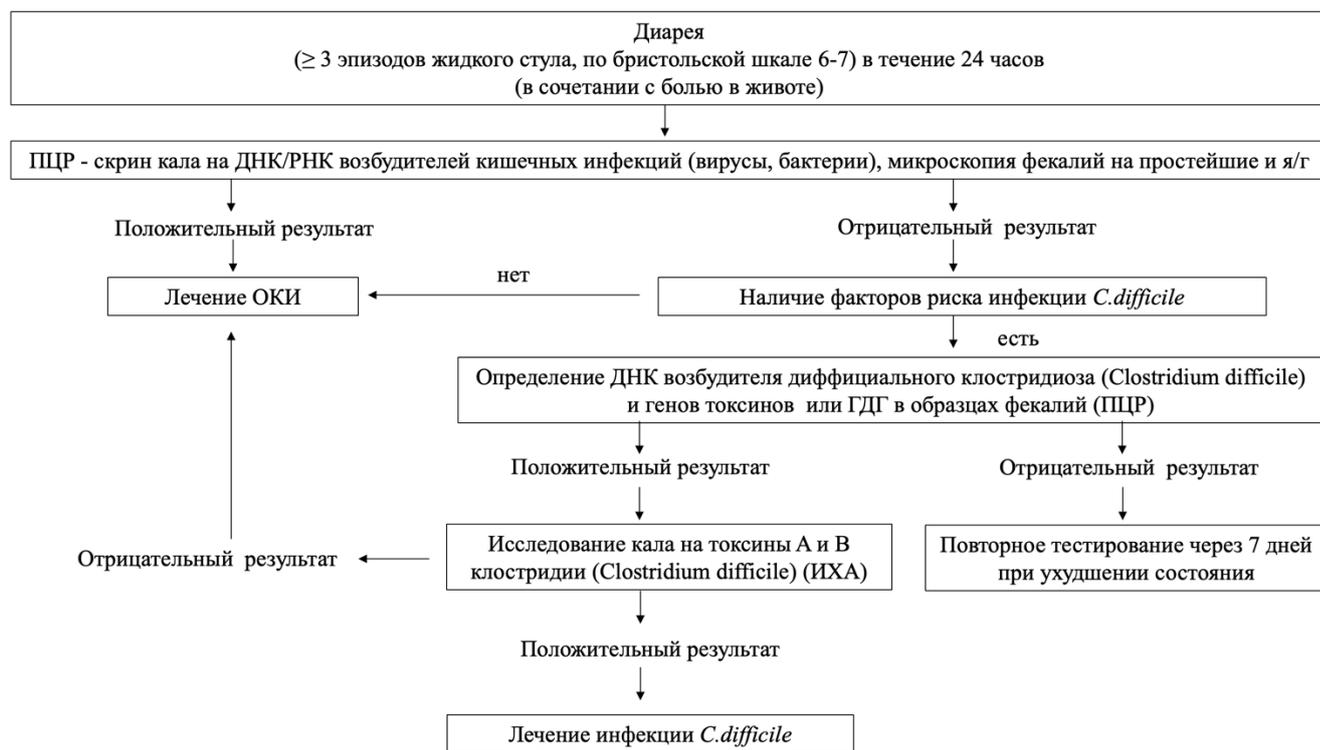
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 08.08.2024) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"(с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2024)
2. Федеральный закон от 29.11.2010 N 326-ФЗ (ред. от 25.12.2023) "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации "
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 N 541н (ред. от 09.04.2018) «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012 г. № 69н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях"
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 906н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гастроэнтерология"
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (ред. от 24 сентября 2020 г., с изм. от 26.10.2022)
7. Приказ Минздрава России от 2 мая 2023г. №205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»
8. Приказ Минздрава России от 07 октября 2015г. №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
9. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
10. СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" N4

11. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10)
12. МУ 4.2.2039-05. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания" (утв. Роспотребнадзором 23.12.2005).
13. Методические указания МУК 4.2.2746-10. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Порядок применения молекулярно-генетических методов при обследовании очагов острых кишечных инфекций с групповой заболеваемостью.; Методические указания" (утв. Роспотребнадзором 30.09.2010).
14. МУ 1.3.2569-09. 1.3. «Эпидемиология. Организация работы лабораторий, использующих метода амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности. Методические указания" (утв. Роспотребнадзором 22.12.2009). ;
15. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI), 2017 г.
16. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Голощапов О.В., Железнова Н.В., Зольникова О.Ю., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Павлов П.В., Перекалина М.В., Писаренко Н.А., Повторейко А.В., Полуэктова Е.А., Секретарева Л.А., Ткачев А.В., Трошкина Ю.М., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Филатова С.Г., Цуканов В.В., Шифрин О.С. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению Clostridioides difficile (C. difficile)-ассоциированной болезни у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):85-119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! *C. difficile* может обитать в кишечнике здорового человека в небольшом количестве в составе нормальной микробиоты. Споры этой бактерии могут находиться на любой поверхности и попадать в желудочно-кишечный тракт путём их проглатывания. Поэтому одной из профилактических мер служит соблюдение правил гигиены (например, мыть руки перед приёмом пищи, особенно после посещения медицинских организаций, не употреблять в пищу немытые продукты). Но даже наличие бактерии в кишечнике или попадание её спор в желудочно-кишечный тракт не приведёт к развитию заболевания если нет факторов, способствующих чрезмерному её росту. Основным фактором изменения нормального состава микробиоты служит приём антибактериальных препаратов системного действия. Чрезвычайно важно принимать антибактериальные препараты системного действия когда это действительно необходимо и только по назначению врача, так же как и другие лекарственные средства. Если у Вас появилась диарея, то необходимо обратиться к врачу для решения вопроса о необходимом дообследовании и получения рекомендаций по лечению. Не нужно заниматься самолечением. Вовремя начатое и правильное лечение позволяет полностью излечиться от заболевания и избежать развития осложнений.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Название на русском языке: Бристольская шкала формы кала

Оригинальное название: Bristol Stool Form Scale

Источники: Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol. 1997 Sep;32(9):920-4. doi: 10.3109/00365529709011203.

PMID: 9299672.; Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. Bowel Disorders. Gastroenterology. Volume 150, Issue 6, 2016, Pages 1393-1407.e5, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: мониторинг изменений функций кишечника и кишечного транзита

Содержание (шаблон):

	Тип 1 Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип 2 В форме колбаски, комковатый
	Тип 3 В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип 4 В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип 5 Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип 6 Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	Тип 7 Водянистый, без твердых частиц

Ключ (интерпретация):

Тип 1 и 2 характеризуют запор

Тип 3, 4, 5 характеризуют нормальный стул

Тип 6 и 7 характеризуют диарею

Пояснения: шкала применяется наряду с оценкой частоты дефекации и наличия кишечных симптомов (боль при дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника)