



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14

Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы

Сказываева Е. В.¹, Скалинская М. И.¹, Бакулин И. Г.¹, Журавлева М. С.¹, Демьянова Е. В.², Ситкин С. И.^{1, 2, 3}

¹ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Россия

² ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Update of Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): A Brief Overview of Key Points, Criticisms and Future Trends

E. V. Skazyvaeva¹, M. I. Skalinskaya¹, I. G. Bakulin¹, M. S. Zhuravleva¹, E. V. Demyanova², S. I. Sitkin^{1, 2, 3}

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russia, St. Petersburg, Russia

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

³ Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Сказываева Е. В., Скалинская М. И., Бакулин И. Г., Журавлева М. С., Демьянова Е. В., Ситкин С. И. Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 3–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14

For citation: Skazyvaeva E. V., Skalinskaya M. I., Bakulin I. G., Zhuravleva M. S., Demyanova E. V., Sitkin S. I. Update of Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): A Brief Overview of Key Points, Criticisms and Future Trends. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 3–14. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14

Сказываева Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Скалинская Мария Игоревна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Журавлева Мария Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Демьянова Елена Валерьевна, к. фарм. н., начальник лаборатории микробиологии

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса; ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии

Ekaterina V. Skazyvaeva, MD, PhD, Assoc. Prof. of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; *ORCID*: <http://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

Maria I. Skalinskaya, MD, PhD, Assoc. Prof. of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; *ORCID*: <http://orcid.org/0000-0003-0769-8176>

✉ **Corresponding author:**

**Сказываева
Екатерина Васильевна**
Ekaterina V. Skazyvaeva
skazyvaeva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

Igor G. Bakulin, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Mariia S. Zhuravleva, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-5707>

Elena V. Demyanova, PhD, Head of the Laboratory of Microbiology; Scopus ID: 57194047975; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1872-3464>

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology; Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; Head of Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics; Scopus ID: 6603071466; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Резюме

Инфекция *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*) остаётся актуальной проблемой мирового здравоохранения в связи с высокой распространенностью инфекции, высокими рисками развития рецидивов, тяжелых осложнений и летальных исходов, а также длительными сроками госпитализации. В 2017 году Американское общество специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американское общество специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA) обновили клинические рекомендации 2010 года по инфекции *C. difficile*. В настоящей статье представлен краткий обзор обновленных рекомендаций IDSA/SHEA (2017). Критическое осмысление данных рекомендаций с учетом анализа отечественных и ряда зарубежных рекомендаций позволяет сформировать представление об эффективных стратегиях лечения и предупреждения инфекции *C. difficile*. Освещены перспективные методы первичной профилактики, терапии и профилактики рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни с использованием пробиотиков, человеческих моноклональных антител против токсина В (безлотоксумаб), внутривенного иммуноглобулина (IVIg) и вакцин, основанных на детоксицированных или рекомбинантных формах токсинов.

Ключевые слова: *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты

Summary

Clostridium difficile (*Clostridioides difficile*) infection is an important public health issue due to its high incidence, high risks of recurrences, attendant severe complications and death, as well as long length of hospital stay. In 2017, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) updated 2010 clinical practice guidelines for *C. difficile* infection. The article provides a brief overview of the updated IDSA/SHEA guidelines (2017). A critical look at these updated guidelines, considering some Russian and international recommendations, provides insights into effective strategies for treatment and prevention of *C. difficile* infection. Some promising strategies for primary prevention, treatment and prevention of *C. difficile*-associated disease recurrence with probiotics, human monoclonal antibodies against *C. difficile* toxin B (bezlotoxumab), intravenous immunoglobulin (IVIg) and vaccines, based on detoxified or recombinant forms of toxins, are highlighted in the article.

Keywords: *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea, fecal microbiota transplantation, probiotics, pseudomembranous colitis

Введение

Clostridioides difficile (син. *Clostridium difficile*), известная также как *Peptoclostridium difficile*, является наиболее частой причиной антибиотик-ассоциированной диареи, как у стационарных, так и амбулаторных пациентов. В связи с распространенностью инфекции, высокими рисками развития рецидивов, тяжелых осложнений и летальных исходов, а также длительными сроками госпитализации *C. difficile*-ассоциированная болезнь остаётся актуальной проблемой мирового здравоохранения [1, 2].

C. difficile – грамположительная спорообразующая облигатно анаэробная бактерия, патогенные штаммы которой способны продуцировать токсины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин TcdC. Заражение человека осуществляется по фекально-оральному механизму передачи контактно-бытовым путем (через руки медицинского персонала

или медицинское оборудование). Некоторые пациенты сами являются носителями этого микроорганизма. Так, 1–5% взрослого населения и до 20% пациентов в стационаре являются бессимптомными носителями токсигенных штаммов. В случае снижения колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника и наличия других предрасполагающих факторов кислотоустойчивые споры *C. difficile*, попадая в кишечник, прорастают в вегетативную форму, вырабатываемые микроорганизмом токсины вызывают дезорганизацию цитоскелета, нарушение синтеза белка, апоптоз клеток эпителия толстой кишки и активацию провоспалительных цитокинов с развитием клинической картины колита различной степени тяжести – от умеренной диареи до псевдомембранозного колита, острой кишечной непроходимости и токсического мегаколона [3].

В настоящее время инфекция *C. difficile* встречается повсеместно, наблюдается повышение распространенности и рост заболеваемости данной инфекцией. Так, по данным F. C. Lessa et al. (2015) в США *C. difficile*-ассоциированный колит приводит к 15000–30000 летальных исходов ежегодно. В больницах 20 стран Европы частота инфекции *C. difficile* составила 7,0 на 10000 койко-дней (в зависимости от страны 0,7–28,7 на 10000 койко-дней) [4]. В России также наблюдается рост заболеваемости инфекцией *C. difficile*. Согласно результатам проспективного когортного исследования в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга инфекция *C. difficile* была обнаружена (путем определения токсинов А и В методом ИФА) в 51,5% случаев антибиотик-ассоциированной диареи [5].

Наряду с увеличением распространенности внутрибольничной инфекции *C. difficile* наблюдается рост внебольничной инфекции, при которой симптомы заболевания возникают вне стационара, в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или более, чем через 12 недель после выписки [6, 7]. В странах Европы и США 20–27% случаев инфекции *C. difficile* являются внебольничными. Треть случаев внебольничной инфекции развивается в отсутствие антибиотикотерапии в предшествующие 12 недель и связаны с предшествующим лечением ингибиторами протонной помпы [8].

Диагностика инфекции *C. difficile* основана на наличии характерной клинической картины заболевания: ведущего диарейного синдрома, абдоминального болевого синдрома, лихорадки, а также выявлении в образцах кала или мазках слизистой оболочки толстой кишки токсигенных штаммов *C. difficile* или её токсинов, или обнаружении характерных эндоскопических или гистологических признаков псевдомембранозного колита [9].

Основными направлениями лечения и профилактики инфекции *C. difficile* на сегодняшний день являются антибиотикотерапия, использование токсин-связывающих полимеров, иммунотерапия, пробиотикотерапия и трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

В 1995 г. Американским обществом специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американским обществом специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA) была опубликована первая версия клинических

рекомендаций по *C. difficile*-ассоциированным заболеваниям. В данных рекомендациях на основании результатов небольших рандомизированных контролируемых исследований была признана одинаковая эффективность терапии как метронидазолом, так и ванкомицином. Однако при этом было указано, что «для снижения риска развития резистентности к ванкомицину других микроорганизмов предпочтительнее выбор метронидазола». В 2010 году была принята вторая редакция рекомендаций IDSA/SHEA, в которой были представлены данные о повышении распространенности и тяжести течения инфекции *C. difficile*, росте антибиотикорезистентности и выявлению гипервирулентных штаммов. Во второй редакции рекомендаций IDSA/SHEA были пересмотрены подходы к терапии инфекции: в качестве препарата первой линии при тяжелых вариантах инфекции *C. difficile* был рекомендован ванкомицин, а при легких и среднетяжелых формах – метронидазол. Кроме того, в рекомендациях IDSA/SHEA (2010) было рекомендовано лечить первый рецидив инфекции так же, как и дебют, а при втором рецидиве использовать ванкомицин [9]. В обновленных рекомендациях IDSA/SHEA (2017), опубликованных в феврале 2018 года, освещены новые возможности молекулярной диагностики с использованием ПЦП и современные подходы к лечению инфекции *C. difficile*, добавлены рекомендации по ведению детей с инфекцией *C. difficile* [10]. Определение и клинические проявления инфекции *C. difficile* в рекомендациях IDSA/SHEA (2017) пересмотрены не были.

Обновленные рекомендации IDSA/SHEA (2017) представлены в виде вопросов и ответов (рекомендаций) и сгруппированы в следующие тематические разделы:

- Эпидемиология (вопросы I–IV);
- Эпидемиология в педиатрической практике (вопрос V);
- Диагностика (вопросы VI–X);
- Диагностика в педиатрической практике (вопросы XI, XII);
- Профилактика инфекции и меры инфекционного контроля (вопросы XIII–XXVII);
- Лечение (вопросы XXVIII–XXXI);
- Лечение в педиатрической практике (вопросы XXXII–XXXV).

Краткий обзор основных положений рекомендаций IDSA/SHEA (2017)

Методология

В разработке обновленных рекомендаций IDSA/SHEA (2017) принимали участие 14 мультидисциплинарных экспертов в области эпидемиологии, диагностики, инфекционного контроля и лечения взрослых и детей с инфекцией *C. difficile*. Для формирования вопросов и положений консенсуса был использован системный подход, основанный на доказательствах. Литературный обзор был выполнен с использованием 5 электронных баз

данных: Medline, Embase, Cochrane Central Registry of Controlled Trials, Health Technology Assessment, и the Database of Abstracts of Reviews of Effects. Были проанализированы 3572 литературных источника, опубликованных в период с 1977 по 2016 гг.

Для оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) была использована система классификации и оценки качества рекомендаций GRADE [11].

Классификация УДД: высокий, средний, низкий и очень низкий уровни

Согласно системе GRADE доказательства, основанные на результатах РКИ, относятся к высокому уровню достоверности, а доказательства, основанные на результатах обсервационных исследований, к низкому УДД. Однако выделяют 5 факторов, которые могут перевести достоверность доказательств на более низкий уровень, и 3 фактора, которые могут переместить достоверность доказательств на более высокий уровень. К факторам, приводящим к понижению УДД, относятся: риск возникновения систематических ошибок; несогласованность результатов между исследованиями; косвенность доказательств; неточность определения размера

эффекта; публикационное смещение. К факторам, отвечающим за повышение УДД, относятся: существенный размер эффекта; дозозависимый эффект; неучтенные вмешивающиеся факторы, исключение которых уменьшило бы размер найденного эффекта. В зависимости от степени выраженности перечисленных факторов достоверность доказательств может быть повышена/понижена на один или два уровня. В качестве заключительного шага при оценке достоверности доказательств определяется итоговая достоверность доказательств и сводные УДД, которые соответствует самым низким УДД, присвоенным в группе крайне важных исходов.

Классификация УУР: сильная рекомендация, слабая рекомендация

УУР в системе GRADE отражает степень уверенности в том, что благоприятные эффекты рассматриваемого вмешательства в целом превосходят его нежелательные последствия. Экспертная группа присваивает категорию сильной рекомендации в случае полной уверенности в том, что ожидаемая польза от применения вмешательства превосходит его нежелательные последствия, и, соответственно, слабой рекомендации – в случаях меньшей уверенности в благоприятном соотношении между ожидаемыми преимуществами и недостатками вмешательства. Предполагается, что сильной

рекомендации будут придерживаться практически все врачи и пациенты, обладающие полной информацией о вмешательстве; слабой рекомендации будут придерживаться большинство врачей и пациентов, обладающих полной информацией о вмешательстве, но всё же значительная часть людей сделает альтернативный выбор. Слабая рекомендация подразумевает также, что врачам следует более тщательно рассмотреть и учесть жизненные ценности и предпочтения пациентов, прежде чем рекомендовать им применение вмешательства.

Диагностика инфекции *C. difficile***VI. У какой категории пациентов необходим поиск инфекции *C. difficile*?****Рекомендация**

1. Поиск инфекции *C. difficile* необходим у пациентов с диареей (неоформленный стул 3 и более раз в сутки) неясного генеза. УДД: очень низкий. УУР: слабая рекомендация.

развития инфекции *C. difficile*. Следует отметить, что в связи с высоким риском развития инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) необходимо обследование на наличие *C. difficile* при установлении диагноза, после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре, а также при тяжелом обострении заболевания, резистентном к проводимой терапии [6, 12].

Количество эпизодов диареи, при котором необходимо тестирование на наличие *C. difficile*, зависит от риска развития инфекции у конкретного пациента. В таблице 1 перечислены факторы риска

Таблица 1.
Факторы риска развития
клостридиальной инфекции

1.	Антибактериальная терапия (в течение приема антибиотика и 3-х месяцев после окончания). Практически любой антибиотик может способствовать развитию <i>C. difficile</i> -ассоциированной болезни. Особенно высокий риск при использовании цефалоспоринов 3–4 поколения, фторхинолонов, карбапенемов, клиндамицина.
2.	Госпитализация в стационар или пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания. Каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8%.
3.	Пожилый возраст (старше 65 лет).
4.	Прием иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероиды, такролимус).
5.	Химиотерапия злокачественных новообразований.
6.	Трансплантация органов (легких, почек, печени, кишечника, поджелудочной железы).
7.	Трансплантация стволовых клеток костного мозга.
8.	ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона).
9.	ВИЧ-инфекция
10.	Хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
11.	Зондовое питание. Питание через гастростому или еюностому.
12.	Высокая вирулентность штамма. Гипервирулентный штамм NAP1 способен вырабатывать токсины Tcd A и Tcd B, а также особый бинарный токсин Tcd C.
13.	Прием препаратов, снижающих кислотность желудочного сока (ИПП, H ₂ -гистаминоблокаторы).
14.	Дефицит витамина D.

Исследование	Чувствительность	Специфичность	Идентифицируемая субстанция
Культуральный метод	высокая	низкая ¹	вегетативные формы или споры <i>C. difficile</i>
Тесты амплификации нуклеиновых кислот NAAT (ПЦР)	высокая	низкая/средняя	нуклеиновые кислоты
Исследование глутаматдегидрогеназы (GDH)	высокая	низкая ¹	характерный антиген <i>C. difficile</i>
Анализ нейтрализации цитотоксичности культуры клеток (CCNA)	высокая	высокая	токсины
ИФА для определения токсинов А и В <i>C. difficile</i>	низкая	средняя	токсины

Таблица 2. Сравнительная характеристика методов исследований для диагностики клостридиальной инфекции.

Примечание:

1 — должны использоваться в комбинации с определенным токсином.

VII. Какой метод диагностики предпочтительнее использовать для достоверной диагностики инфекции *C. difficile* среди пациентов группы риска в стандартных образцах кала?

Рекомендация

1. Для достоверной диагностики инфекции *C. difficile* предпочтительнее использовать метод идентификации токсинов А и В с помощью ИФА в комбинации с другими методами: определением глутаматдегидрогеназы (GDH) и/или тестом амплификации нуклеиновых кислот NAAT (ПЦР), чем изолированно использовать NAAT. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация.

В настоящее время разработаны различные методы лабораторных исследований для выявления *C. difficile* или вырабатываемых ею токсинов в образцах кала (табл. 2), однако вопрос о выборе метода «золотого стандарта» окончательно не решен.

Культуральный метод с использованием агара и других питательных сред с анаэробной инкубацией на несколько дней и последующей Масс-Спектрометрией (МС) и выявлением токсинов, является одним из референтных методов.

Анализ нейтрализации цитотоксичности культуры клеток (CCNA) заключается в выявлении цитопатического эффекта на различных клеточных линиях. Недостатками метода являются его трудоемкость и длительность.

*Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения токсинов А и В *C. difficile** в кале на сегодня является наиболее распространенным методом диагностики, при этом разные тест-системы обладают разной чувствительностью.

*Исследование глутаматдегидрогеназы (GDH) *C. difficile** позволяет идентифицировать высокоустойчивый фермент – антиген клостридий, продуцируемый как токсигенными, так

и нетоксигенными штаммами, поэтому обладает низкой специфичностью.

*Тесты амплификации нуклеиновых кислот NAAT (ПЦР) для токсигенных штаммов *C. difficile** обладают большей чувствительностью, чем ИФА для определения токсинов и исследование GDH, однако менее доступны для клинической практики. Разработаны не менее 12 коммерческих панелей для идентификации различных генов клостридий, в том числе *tcdA*, *tcdB* и 16S рРНК.

В случае, если в лабораторию направляются только образцы кала пациентов с диареей неясного генеза и не направляются образцы кала пациентов, принимающих слабительные, рекомендованы 4 варианта лабораторной диагностики инфекции:

1. Только ПЦР;
2. GDH + идентификация токсинов А и В в ИФА;
3. GDH + идентификация токсинов А и В в ИФА + ПЦР;
4. ПЦР + идентификация токсинов А и В в ИФА.

Если в лабораторию направляются не только образцы кала пациентов с диареей неясного генеза и направляются образцы кала пациентов, принимающих слабительные, не рекомендуется использовать только ПЦР, а применять двух- или трехступенчатый алгоритм диагностики.

Если у лаборатории нет сведений о клинической картине, анамнезе заболевания и наличии факторов риска у пациента, рекомендуется использовать комбинацию наиболее специфичного метода, как определение токсинов А и В *C. difficile* с помощью ИФА, с другими в рамках двух- или трехступенчатого алгоритма диагностики.

VIII. Какой лабораторный метод выявления *C. difficile* является наиболее чувствительным у пациентов с клинической картиной, характерной для клостридиальной инфекции?

Рекомендация

1. У пациентов с характерными клиническими признаками инфекции *C. difficile* (диарея более 3-х раз в сутки с неоформленным стулом) рекомендовано использование только ПЦР или последовательных алгоритмов (GDH + идентификация токсинов А и В в ИФА; GDH + идентификация токсинов А и В в ИФА + ПЦР; ПЦР + идентификация токсинов А и В в ИФА). УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация.

На сегодня метод ПЦР является высокочувствительным и приоритетным методом диагностики инфекции *C. difficile*. В работе Peterson L. R. et al. (2007) показана наибольшая эффективность метода ПЦР при сравнении с референтными методами посева и определения токсинов в ИФА, чувствительность которого составила 76,7%, а специфичность – 97,1% [13]. Преимуществом метода также является быстрота выполнения (менее 4-х часов)

и небольшая трудоёмкость. Однако, комбинация ПЦР с другими методами позволяет повысить прогностическую ценность положительного результата.

IX. Каково значение повторных исследований, направленных на выявление инфекции *C. difficile*? Каким пациентам с бессимптомным течением, в том числе пациентам после лечения, показано повторное исследование?

Рекомендация

1. Не рекомендовано повторное исследование в течение 7 дней эпизода диареи и у бессимптомных пациентов, за исключением эпидемиологических исследований. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация.

Необходимость в ретестировании определяется используемыми методами диагностики. При использовании рекомендуемых высокочувствительных двух- и трехступенчатых алгоритмов диагностики повторные исследования не требуются. При использовании субоптимальных методов диагностики (например, определение токсинов А и В методом ИФА) в некоторых случаях требуется повторное выполнение исследований, однако при повторных тестированиях повышен риск получения ложноположительных результатов.

У пациентов с характерной для инфекции *C. difficile* клинической картиной и отрицательными

результатами исследований на выявление *C. difficile*, особенно при ухудшении состояния, а также при рецидиве клинической симптоматики после успешного лечения, рекомендованы повторные исследования. В алгоритм исследований при рецидиве рекомендуется включать исследование на токсины А и В, поскольку после перенесенной инфекции возможна длительная персистенция именно токсигенных штаммов клостридий. Эмпирическое лечение рецидива без подтверждающих наличие инфекции исследований не рекомендуется, так как может быть необоснованным и способствовать нарушению качественного и количественного состава микробиоты кишечника. Для подтверждения выздоровления нет необходимости повторять исследования на инфекцию *C. difficile*, поскольку у более 60% пациентов после успешного лечения результаты данных исследований могут оставаться положительными в течение 1–4 недель.

X. Повышает ли эффективность диагностики инфекции *C. difficile* исследование фекального лактоферрина или других биологических маркеров? Могут ли результаты данных исследований прогнозировать тяжесть течения инфекции?

Рекомендация

1. Для рекомендации использовать биологические маркеры как дополнение к диагностике инфекции *C. difficile* недостаточно данных. Нет рекомендаций.

За последние несколько десятилетий разработаны различные фекальные биомаркеры воспаления – лактоферрин, кальпротектин и др. Опубликованы лишь

несколько исследований небольшой группы пациентов, оценивающие эффективность биомаркеров в диагностике инфекции *C. difficile*. Сравнительный анализ результатов данных исследований затруднен в связи с использованием разных лабораторных методов. Поэтому на сегодня рекомендации по использованию фекального лактоферрина или других биомаркеров в клинической практике отсутствуют.

Профилактика инфекции и меры инфекционного контроля

XIII. Необходимо ли размещать пациентов с инфекцией *C. difficile* в отдельных палатах?

Рекомендация

1. Пациентов необходимо размещать в отдельных палатах, оснащенных туалетом для предотвращения передачи возбудителя другим пациентам. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация.

2. При необходимости размещения пациентов с общей палатой рекомендовано размещать пациентов с идентичным возбудителем или возбудителями, обладающими одинаковой чувствительностью к антибиотикам. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация.

XIV. Необходимо ли врачам использовать халаты и перчатки при осмотре пациентов с инфекцией *C. difficile*?

Рекомендация

1. При осмотре пациентов с инфекцией *C. difficile* врачам необходимо использовать халаты (УДД: средний. УУР: сильная рекомендация) и перчатки (УДД: высокий. УУР: сильная рекомендация).

При неиспользовании перчаток руки медицинского персонала могут быть контаминированы спорами *C. difficile*. Ношение перчаток и мытье рук снижает

концентрацию микроорганизма на поверхности рук. В проспективном контролируемом исследовании эффективности использования перчаток медицинским персоналом для предотвращения внутригоспитального распространения инфекции *C. difficile* установлено, что при использовании перчаток число случаев клостридиальной инфекции снизилось с 7,7 до 1,56 случаев на 1000 пациентов [14].

XV. Когда необходимо осуществлять изоляцию пациентов с инфекцией *C. difficile*?*Рекомендация*

- | | |
|---|---|
| 1. Пациентам с вероятной инфекцией <i>C. difficile</i> необходимы превентивные меры по ограничению контактов до получения результатов | исследований на наличие бациллы. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация. |
|---|---|

XVI. Какова необходимая продолжительность изоляции пациентов?*Рекомендация*

- | | |
|--|--|
| 1. Превентивные меры по ограничению контактов необходимы в течение 48 часов после купирования диареи. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация. | 2. Несмотря на стандартные меры контроля инфекции <i>C. difficile</i> рекомендовано ограничение контактов вплоть до выписки пациента. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация. |
|--|--|

XVII. Какой метод рекомендован для обработки рук медицинского персонала, контактирующего с пациентами с инфекцией *C. difficile*?*Рекомендация*

- | | |
|---|---|
| 1. При обычных условиях медицинском персоналу рекомендовано мытье рук с мылом или обработка спиртосодержащими средствами перед и после осмотра пациентов с инфекцией <i>C. difficile</i> . УДД: средний. УУР: сильная рекомендация. | 2. При вспышках инфекции <i>C. difficile</i> рекомендовано мытье рук с мылом перед и после осмотра пациентов, как более эффективный способ удаления спор с поверхности кожи. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация. |
|---|---|

XIX. Необходимы ли специальные меры по очищению оборудования после использования пациентами с инфекцией *C. difficile*?*Рекомендация*

- | | |
|--|--|
| 1. По возможности необходимо использовать одноразовое оборудование для пациента, а многоразовое оборудование тщательно очищать и дезинфицировать, предпочтительнее со спороцидными дезинфицирующими средствами, совместимыми с оборудованием. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация. | |
|--|--|

XX. Какова роль ручной дезинфекции с использованием спороцидных средств?*Рекомендация*

- | | |
|--|---|
| 1. Генеральная обработка палат со спороцидным средством необходима для профилактики распространения вспышки инфекции <i>C. difficile</i> | и при риске возникновения повторных случаев данной инфекции в той же палате. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация. |
|--|---|

XXIII. Какова роль ежедневной спороцидной дезинфекции?*Рекомендация*

- | | |
|--|---|
| 1. Ежедневная уборка со спороцидными средствами необходима для профилактики распространения вспышки инфекции <i>C. difficile</i> и при | риске возникновения повторных случаев данной инфекции в той же палате. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация. |
|--|---|

XXIV. Необходим ли скрининг бессимптомных носителей *C. difficile* с последующей изоляцией в случае обнаружения бациллы?*Рекомендация*

- | | |
|---|--|
| 1. Недостаточно данных для рекомендации скрининга бессимптомных носителей <i>C. difficile</i> | и последующих превентивных мер по ограничению контактов. Нет рекомендаций. |
|---|--|

XXV. Какова роль руководств по использованию антибактериальных препаратов в снижении заболеваемости инфекцией *C. difficile*?*Рекомендация*

- | | |
|--|---|
| 1. Для профилактики развития инфекции <i>C. difficile</i> при антибиотикотерапии необходимо минимизировать частоту назначения, продолжительность курса, а также количество назначаемых | антибактериальных препаратов, особенно из группы высокого риска (клиндамицин, фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения). УДД: средний. УУР: сильная рекомендация. |
|--|---|

XXVI. Какова роль ограничения использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) в контроле заболеваемости инфекцией *C. difficile*?*Рекомендация*

- | | |
|---|--|
| 1. Несмотря на наличие ассоциации приема ИПП с высоким риском развития инфекции <i>C. difficile</i> , недостаточно доказательств для рекомендации | отмены ИПП для профилактики развития <i>C. difficile</i> -ассоциированного колита. Нет рекомендаций. |
|---|--|

XXVII. Какова роль пробиотиков в первичной профилактике инфекции *C. difficile*?

Рекомендация

1. На сегодня недостаточно данных для рекомендации пробиотикотерапии для первичной профилактики инфекции *C. difficile*, кроме результатов клинических исследований. Нет рекомендаций.

Лечение

XXVIII. Каковы важные дополнительные тактики лечения инфекции *C. difficile*?

Рекомендации

1. Как можно раннее прекращение приема антибиотика, способствовавшего развитию инфекции *C. difficile*, снижает риск рецидива. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация.
2. В случаях ожидаемой существенной задержки получения результатов исследования или при фульминантном течении заболевания должна быть инициирована эмпирическая антибиотикотерапия. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация.
- В остальных случаях антибиотикотерапия должна быть инициирована после лабораторного подтверждения диагноза для предотвращения необоснованного использования антибиотиков и роста числа мультирезистентных штаммов.

XXIX. Каковы наиболее эффективные методы терапии первого эпизода инфекции *C. difficile* для купирования симптомов и достижения устойчивой ремиссии через один месяц после лечения?

Рекомендации

1. Согласно таблице 3, при первом эпизоде инфекции *C. difficile* рекомендовано назначение ванкомицина перорально в дозе 125 мг 4 раза в день или фидаксомицина (не зарегистрирован в РФ) 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней. УДД: высокий. УУР: сильная рекомендация.

Таблица 3.
Рекомендации по лечению *C. difficile* инфекции у взрослых

Примечание:

1 – Во всех рандомизированных исследованиях сравнивались 10-дневные курсы терапии, однако у некоторых пациентов (особенно при использовании метронидазола) возможен отсроченный клинический ответ на терапию, в таких случаях сроки терапии необходимо увеличить до 14 дней.
2 – Критерии тяжелого и фульминантного *C. difficile* колита основаны на мнении экспертов, при необходимости будут пересмотрены.
3 – Трансплантация фекальной микробиоты рекомендована при неэффективном лечении стандартными схемами антибиотикотерапии как минимум двух рецидивов (т.е. трех эпизодов клостридиальной инфекции).

Форма заболевания	Характерные клинико-лабораторные данные	Рекомендуемый режим дозирования ¹	УДД/УУР
Первый эпизод, нетяжелый	Лейкоцитоз ≤15000/мл, Креатинин сыворотки <1,5 мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> Ванкомицин per os 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней, или Фидаксомицин per os 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней Если ванкомицин и фидаксомицин не доступны: метронидазол per os 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней 	высокий/сильная рекомендация высокий/сильная рекомендация высокий/слабая рекомендация
Первый эпизод, тяжелый ²	Лейкоцитоз ≥15000/мл, Креатинин сыворотки >1,5 мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> Ванкомицин per os 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней, или Фидаксомицин per os 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней 	высокий/сильная рекомендация высокий/сильная рекомендация
Первый эпизод, фульминантный	Гипотензия или шок, острая кишечная непроходимость (ОКН), токсический мегаколон	<ul style="list-style-type: none"> Ванкомицин 500 мг 4 раза в день per os или через назогастральный зонд. При ОКН – ванкомицин per rectum. Комбинация ванкомицина per os или per rectum с внутривенным введением метронидазола (500 мг каждые 8 часов), особенно при ОКН. 	средний/сильная рекомендация (ванкомицин per os) низкий/слабая рекомендация (ванкомицин per rectum) средний/сильная рекомендация (метронидазол внутривенно)
Первый рецидив		<ul style="list-style-type: none"> Ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней, если для лечения первого эпизода был использован метронидазол, или Ванкомицин – длительный с постепенным снижением дозы режим (125 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней, затем 2 раза в день в течение 2-х недель, затем 1 раз в день в течение недели, затем каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель), если для лечения первого эпизода был использован стандартный режим ванкомицина, или Фидаксомицин per os 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней, если для лечения первого эпизода был использован ванкомицин 	низкий/слабая рекомендация низкий/слабая рекомендация средний/слабая рекомендация
Второй и последующие рецидивы		<ul style="list-style-type: none"> Ванкомицин – длительный с постепенным снижением дозы режим, или Ванкомицин per os 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней + рифаксимин 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней, или Фидаксомицин per os 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней, или Трансплантация фекальной микробиоты³ 	низкий/слабая рекомендация низкий/слабая рекомендация низкий/слабая рекомендация средний/сильная рекомендация

- При первом эпизоде нетяжелой формы инфекции *C. difficile* в случаях, когда нет возможности назначения ванкомицина или фидаксомицина, возможно использование метронидазола 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Более продолжительный прием метронидазола не рекомендован в связи с высоким риском развития необратимой нейротоксичности. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях сравнения эффективности метронидазола и ванкомицина в лечении *C. difficile*-ассоциированного колита показана наибольшая эффективность ванкомицина [15, 16].

XXX. Наиболее эффективные схемы лечения инфекции *C. difficile* при фульминантном течении?

Рекомендации

1. Препаратом выбора при фульминантном течении инфекции *C. difficile* является ванкомицин, назначаемый *per os*. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация. При ОКН рекомендовано также введение ванкомицина *per rectum*. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация. Дозировка ванкомицина *per os* составляет 500 мг 4 раза в день, *per rectum* – 500 мг в 100 мл физиологического раствора каждые 6 часов в виде клизмы. Рекомендована комбинация ванкомицина с внутривенным введением метронидазола в дозе 500 мг каждые 8 часов, особенно при ОКН. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация.
2. При необходимости хирургического лечения пациентов с тяжелыми формами инфекции *C. difficile* рекомендуемым оперативным пособием является субтотальная колэктомия с сохранением прямой кишки. УДД: средний. УУР: сильная рекомендация. Альтернативный способ хирургического лечения – илеостомия с лаважом толстой кишки и антеградным введением ванкомицина. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация.

XXXI. Наиболее эффективные схемы лечения рецидивов инфекции *C. difficile*?

Рекомендации

1. При первом рецидиве инфекции *C. difficile* рекомендовано назначение ванкомицина *per os* в длительном режиме с постепенным снижением дозы, а не стандартного 10-дневного курса ванкомицина. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация.
2. При первом рецидиве инфекции *C. difficile* рекомендовано назначение фидаксомицина в течение 10 дней, а не стандартного 10-дневного курса ванкомицина. УДД: средний. УУР: слабая рекомендация.
3. Если для лечения первого эпизода инфекции *C. difficile* был использован метронидазол, рекомендовано лечение первого рецидива стандартным 10-дневным курсом ванкомицина. УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация.
4. При повторных рецидивах инфекции *C. difficile* рекомендовано использование ванкомицина в длительном режиме с постепенным снижением дозы (УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация), стандартный курс ванкомицина + рифаксимин (УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация), или фидаксомицин (УДД: низкий. УУР: слабая рекомендация).
5. Трансплантация фекальной микробиоты рекомендована при неэффективном лечении стандартными схемами антибиотикотерапии как минимум двух рецидивов (т.е. трех эпизодов инфекции *C. difficile*). УДД: средний. УУР: сильная рекомендация.
6. На сегодня недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать продолжение антибиотикотерапии инфекции *C. difficile* длительнее, чем рекомендуемые схемы, или возобновления антибиотикотерапии эмпирически пациентам, нуждающимся в лечении кишечной инфекции неустановленной этиологии или сразу после завершения курса лечения инфекции *C. difficile*. Нет рекомендаций.

Критические замечания и возможные перспективы

В настоящем разделе мы коснемся только принципиальных изменений в обновленных рекомендациях IDSA/SHEA (2017) [10] по сравнению с рекомендациями 2010 года [9], касающихся лечения инфекции *C. difficile*. Эти изменения, связаны, прежде всего, с отказом от использования метронидазола в качестве терапии первой линии при первом эпизоде инфекции *C. difficile*. Новые американские рекомендации отдают предпочтение 10-дневному курсу ванкомицина (перорально по 125 мг × 4 раза в день) или фидаксомицина (перорально по 200 мг × 2 раза в день) и опираются на данные недавних клинических исследований, показавших как более низкую эффективность метронидазола по сравнению с ванкомицином (особенно при тяжелых формах инфекции *C. difficile*), так и сопоставимую с ванкомицином или даже более высокую

эффективность фидаксомицина, применение которого сопровождалось значимым уменьшением риска развития рецидивов инфекции *C. difficile* [17, 18]. Данные изменения в схемах терапии инфекции *C. difficile*, обоснованные и вполне ожидаемые для США, тем не менее пока не могут быть реализованы в странах, где фидаксомицин не зарегистрирован, в том числе в Российской Федерации (РФ).

Отечественные рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) (2015) [6], Ассоциации колопроктологов России (АКР) и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ) (2017) [19], рекомендуют для лечения инфекции *C. difficile* как метронидазол по 500 мг × 3 раза в сутки в течение 10 дней, так и ванкомицин (при отсутствии клинического

эффекта через 5–7 дней) в дозе 125 мг × 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Действующие рекомендации Европейского общества специалистов в области клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) также поддерживают применение метронидазола в качестве терапии первой линии при легких и среднетяжелых формах инфекции *C. difficile*, а ванкомицина – в качестве препарата первого выбора для лечения тяжелых форм инфекции *C. difficile* [3], хотя в недавно опубликованной статье, комментирующей алгоритмы терапии, высказывается мнение, что в новых рекомендациях ESCMID пероральный ванкомицин, скорее всего, будет указан как препарат первого выбора при любых формах инфекции *C. difficile*, а фидаксомицин – как эффективная альтернатива ванкомицину, особенно у пациентов с высоким риском развития рецидивов [20].

В обновленных рекомендациях по ведению хирургических пациентов с инфекции *C. difficile* Всемирного общества экстренной хирургии (WSES) также поддерживается использование перорального метронидазола, которое, по мнению экспертов, должно ограничиваться первым эпизодом легкой или среднетяжелой формы инфекции *C. difficile* [21]. Пероральный ванкомицин рекомендуется для лечения тех пациентов с легкими/среднетяжелыми формами заболевания, которые не ответили на терапию метронидазолом. При этом рекомендуется избегать повторных или длительных курсов метронидазола ввиду его потенциальной нейротоксичности.

При первом рецидиве инфекции *C. difficile* рекомендации IDSA/SHEA (2017) предусматривают применение перорального ванкомицина или фидаксомицина (см. выше), в то время как российские рекомендации (РГА) предлагают проводить лечение при первом рецидиве в зависимости от степени его тяжести так же, как и при первом эпизоде заболевания [6]. При тяжелом течении первого рецидива препаратом выбора является ванкомицин, поскольку длительный прием метронидазола повышает риск развития периферической нейропатии.

С нашей точки зрения, применение метронидазола в условиях реальной клинической практики в РФ и других странах, где фидаксомицин на сегодняшний день не доступен, полностью оправдано, как при первом эпизоде, так и при первом рецидиве инфекции *C. difficile*.

Стоит также отметить, что дополнительное, но немаловажное преимущество метронидазола заключается в его гораздо более низкой стоимости по сравнению с двумя другими антибиотиками [18].

При повторных рецидивах инфекции *C. difficile* согласно рекомендациям IDSA/SHEA (2017) лечение включает пероральную терапию ванкомицином (в том числе вариант с назначением стандартного курса ванкомицина с последующей терапией рифаксиминном) или фидаксомицином. Российские рекомендации (РГА, 2015) при повторных рецидивах предлагают использовать ванкомицин в начальной дозе 500–1000 мг с постепенным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении 19–25

дней или же в дозе 500 мг в течение 10–14 дней (затем прием препарата продолжают каждые 3 дня в течение 3 недель по 125–500 мг) [6]. Согласно другим российским рекомендациям (АКР и НАСКИ, 2017), при рецидивах инфекции *C. difficile* следует использовать ванкомицин в дозе 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней [19].

Мы также поддерживаем применение рифаксимицина после курса ванкомицина, поскольку это реально может уменьшить риск развития последующего рецидива.

Для пациентов с множественными рецидивами (≥ 2 рецидивов, то есть как минимум 3 эпизода инфекции *C. difficile*), не ответивших на антибиотикотерапию, рекомендации IDSA/SHEA (2017) предусматривают трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) [10]. Несмотря на высокую эффективность ТФМ при инфекции *C. difficile*, этот метод лечения не стоит переоценивать, прежде всего, из-за нерешенных на сегодняшний день вопросов с его безопасностью. Так, в июне 2019 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) проинформировало медицинских работников и пациентов о потенциальном риске развития серьезных или угрожающих жизни инфекций при ТФМ в результате передачи организмов с множественной лекарственной устойчивостью (MDRO) [22]. Основанием для предупреждения FDA послужили 2 подтвержденных случая развития тяжелых инфекций, вызванных *Escherichia coli*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), у пациентов с ослабленным иммунитетом. Один из этих случаев завершился летальным исходом.

Применение ТФМ в РФ (как и в странах Европейского Союза) на данный момент имеет исследовательский статус. Документы, регламентирующие проведение ТФМ, до настоящего времени не разработаны, что не позволяет использовать этот метод в реальной клинической практике [6, 23].

Согласно рекомендациям IDSA/SHEA, пробиотики не рекомендуются ни для первичной профилактики инфекции *C. difficile*, ни для лечения эпизодов заболевания, в том числе с целью профилактики рецидивов [10].

РГА, в свою очередь, рекомендует применение пробиотиков (некоторые штаммы *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus rhamnosus*) после окончания курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев [6]. В рекомендациях АКР и НАСКИ отмечается, что использование пробиотиков может значительно снизить заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей и может являться перспективным средством для лечения и профилактики инфекции *C. difficile* с указанием на то, что *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* и пробиотические смеси могут помочь предотвратить развитие заболевания [19].

WSES в своих рекомендациях также отмечает, что пробиотики для профилактики рецидивов инфекции *C. difficile* могут быть эффективным дополнением к стандартному лечению антибиотиками (ванкомицин) у пациентов по крайней мере с одним предшествующим эпизодом инфекции *C. difficile* (с важной оговоркой, что пробиотики не

должны использоваться у пациентов с ослабленным иммунитетом) [21].

Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) рекомендует для профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи (в том числе для профилактики рецидивов заболевания) пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus* (*Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus acidophilus* NCFM 109 и др.), *Lactobacillus casei* (*Lactobacillus casei* LBC80R и *Lactobacillus casei* DN114), *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium* spp., а также пребиотик олигофруктозу [24].

Мы полагаем, что при тщательной оценке реальной клинической ситуации пробиотики могут достаточно эффективно и безопасно использоваться как для первичной профилактики, так и для лечения инфекции *C. difficile*, причем не только с целью профилактики рецидивов заболевания, но и для улучшения результатов стандартной антибактериальной терапии инфекции *C. difficile* (в том числе при первом эпизоде). Эффективность конкретных пробиотических штаммов должна быть подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях. Помимо классических лактобацилл и бифидобактерий, особое внимание стоит обратить на пробиотики на основе *Saccharomyces boulardii*, которые по всей видимости, уменьшают воздействие клостридиальных токсинов А и В на слизистую оболочку толстой кишки, пробиотики на основе нетоксигенных штаммов *C. difficile* (например, М3) и других представителей рода *Clostridium* (например, *C. scindens*), повышающих колонизационную резистентность к *C. difficile*, а также на пробиотики на основе штаммов, продуцирующих соединения, ингибирующие рост *C. difficile* (например, *Bacillus clausii* и *Lactobacillus reuteri*) [25].

К сожалению, имеющийся сегодня в нашем распоряжении терапевтический арсенал не позволяет в полной мере противодействовать инфекции *C. difficile*. Ближайшие терапевтические перспективы, скорее всего, будут связаны с введением в клиническую практику безлтоксумаба – человеческого моноклональных антител против токсина В *C. difficile* (TcdB) [26]. Безлтоксумаб был

одобрен FDA для применения у пациентов в возрасте 18 лет и старше, получающих антибиотики в связи с инфекцией *C. difficile* и имеющих высокий риск развития рецидива. Безлтоксумаб вводится внутривенно и назначается только одновременно с антибиотиками по поводу инфекции *C. difficile* с целью снижения риска развития рецидива.

Следует отметить, что безлтоксумаб уже рекомендован WSES с указанием на то, что совместное лечение моноклональными антителами (безлтоксумаб) может предотвратить развитие рецидивов инфекции *C. difficile*, особенно у пациентов с заболеванием, вызванным эпидемическим штаммом 027 (BI/NAP1/027), у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с тяжелыми формами инфекции *C. difficile* [21].

Еще один новый препарат, рекомендованный WSES, – внутривенный иммуноглобулин (IVIg) с указанием, что его следует использовать в качестве дополнительной терапии пока только у пациентов с множественными рецидивирующими или фульминантными (молниеносными) формами инфекции *C. difficile* (до тех пор, пока не станут доступными результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований) [21]. В рекомендациях подчеркнута целесообразность применения IVIg у пациентов с гипогаммаглобулинемией (на основании подтверждения низкого уровня IgG в крови).

Последующие перспективы могут быть связаны с использованием новых антибиотиков (ридинилазол, цефамицины), пероральной β-лактамазы (рибаксамаза, SYN-004), адсорбентов (например, DAV132), синтетических пробиотиков, экобиотиков (Seres 109) и препаратов на основе микробных метаболитов [27].

Кроме того, в настоящее время активно разрабатываются и проходят клинические испытания несколько вакцин против *C. difficile* (например, ClinicalTrials.gov: NCT01887912, NCT02117570, NCT02316470, NCT02561195, NCT04026009). Вакцины, вводимые парентерально, основаны на детоксифицированных или рекомбинантных формах токсинов *C. difficile* (TcdA и TcdB). Вакцинация, возможно, станет эффективным подходом в отдельных группах лиц высокого риска [28].

Литература | References

- Guh AY, Kutty PK. Clostridioides difficile Infection. Ann Intern Med. 2018 Oct 2;169(7): ITC49–ITC64. doi: 10.7326/AITC201810020.
- Saha S, Khanna S. Management of Clostridioides difficile colitis: insights for the gastroenterologist. Therap Adv Gastroenterol. 2019 May 6;12:1756284819847651. doi: 10.1177/1756284819847651.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014 Mar;20 Suppl 2:1–26. doi: 10.1111/1469–0691.12418.
- Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis. 2014 Dec;14(12):1208–1219. doi: 10.1016/S1473–3099(14)70991–0.
- Захарова Н. В., Филь Т. С. Антибиотикоассоциированная диарея: стратификация факторов риска развития инфекции Clostridium difficile в многопрофильном стационаре // Фарматека. – 2016. – № S5. – С. 60–64.
Zakharova N. V., Fil T. S. Antibiotic-associated diarrhea: Stratification of risk factors for development of Clostridium difficile infection in multidisciplinary hospital. Farmateka. 2016;(S5): 60–64. (in Russian)
- Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маев И. В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium

- difficile-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Том 26, № 5. – С. 56–65.
- Ivashkin V. T., Yushchuk N. D., Mayev I. V., et al. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2016;26(5):56–65. (in Russian)
7. Gupta A, Khanna S. Community-acquired Clostridium difficile infection: an increasing public health threat. *Infect Drug Resist.* 2014 Mar 17;7:63–72. doi: 10.2147/IDR.S46780.
 8. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med.* 2013 Jul 22;173(14):1359–1367. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.7056.
 9. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 May;31(5):431–455. doi: 10.1086/651706.
 10. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 19;66(7): e1–e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
 11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924–926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
 12. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Mar;5(3):345–351. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
 13. Peterson LR, Manson RU, Paule SM, et al. Detection of toxigenic Clostridium difficile in stool samples by real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of C. difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 1;45(9):1152–1160. doi: 10.1086/522185.
 14. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt Clostridium difficile nosocomial transmission. *Am J Med.* 1990 Feb;88(2):137–140. doi: 10.1016/0002-9343(90)90462-m.
 15. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, et al. Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014 Aug 1;59(3):345–354. doi: 10.1093/cid/ciu313.
 16. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007 Aug 1;45(3):302–307. doi: 10.1086/519265.
 17. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retse P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Nov;69(11):2892–2900. doi: 10.1093/jac/dku261.
 18. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 3;3: CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5.
 19. Шельгин Ю. А., Алёшкин В. А., Сухина М. А., и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI) // Колопроктология. – 2018. – № 3 (65). – С. 7–23. – DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.
Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., et al. Clinical Recommendations of the National Association of Specialists for the Healthcare-related Infections Control and the Russian Association of Coloproctology on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Clostridium difficile-associated Diarrhea (CDI). Koloproktologiya. 2018;(3):7–23. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23. (in Russian)
 20. Ooijsaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May;24(5):452–462. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.022.
 21. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World J Emerg Surg.* 2019 Feb 28;14:8. doi: 10.1186/s13017-019-0228-3.
 22. FDA Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. 2019 Jun 13. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>
 23. Евдокимова Н. В., Черненко Т. В. Трансплантация фекальной микробиоты: прошлое, настоящее и будущее // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Том 8, № 2. – С. 160–165. – DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-160-165.
Yevdokimova N. V., Chyornenkaya T. V. Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present and Future. Sklifosovskiy Journal Emergency Medical Care. 2019;8(2):160–165. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-160-165. (in Russian)
 24. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
 25. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Jan;34(1):3–10. doi: 10.1097/MOG.0000000000000410.
 26. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 2017 Jan 26;376(4):305–317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.
 27. Orenstein R, Patron RL. Clostridioides difficile therapeutics: guidelines and beyond. *Ther Adv Infect Dis.* 2019 Aug 13;6:2049936119868548. doi: 10.1177/2049936119868548.
 28. Riley TV, Lyras D, Douce GR. Status of vaccine research and development for Clostridium difficile. *Vaccine.* 2019 Mar 19. pii: S0264-410X(19)30259-2. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.052.