

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
гастроэнтеролог
Департамента здравоохранения
города Москвы
д.м.н. Князев О.В.

[Signature]
« 26 » *апреля* 2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №9



« 26 » *МАЯ* 2022 г.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА

Методические рекомендации № 45

УДК 616.34
ББК 54.133
Син 38

Учреждение разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы:

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., профессор, зав. отделом патологии кишечника
Князев Олег Владимирович, д.м.н., зав. отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника

Ручкина Ирина Николаевна, д.м.н., ведущий н.с. отдела патологии кишечника

Быкова Светлана Владимировна, к.м.н., зав. отделением невоспалительной патологии кишечника

Бахарев Сергей Дмитриевич, врач отделения невоспалительной патологии кишечника

Чернова Марина Евгеньевна, к.м.н., зав. инфекционно-эпидемиологическим отделом

Данилов Михаил Александрович, к.м.н., зав. отделением колопроктологии

Цвиркун Виктор Викторович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения инновационной хирургии и эндоскопии

Субботин Валерий Вячеславович, д.м.н., зав. центра анестезиологии и реаниматологии

Королева Ирина Анатольевна, врач высшей категории, зав. бактериологической лабораторией.

Новиков Александр Александрович, д.б.н., ведущий н.с. отдела клинической иммунологии

Гудкова Раиса Борисовна, д.м.н., с.н.с. лаборатории научно-диагностических исследований

Рецензенты:

Самсонов Алексей Андреевич – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), г. Москва.

Алексеев Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, консультант-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

Диагностика и лечение псевдомембранозного колита: методические рекомендации / составители: А.И. Парфенов, О.В. Князев, И.Н. Ручкина [и др.]. – М.: ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», 2022. – 29 с.

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов, колопроктологов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Методические рекомендации разработаны в рамках темы научно-исследовательской работы: «Перспективы повышения качества жизни больных с патологией кишечника». Авторы несут ответственность за предоставленные данные в методических рекомендациях.

ISBN _____

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	3
СОКРАЩЕНИЯ.....	4
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	7
ПАТОМОРФОЛОГИЯ.....	8
КЛАССИФИКАЦИЯ	9
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПМК.....	9
ОСЛОЖНЕНИЯ	11
ДИАГНОЗ	12
ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА ПМК.....	16
ЛЕЧЕНИЕ ПМК	16
ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ	21
ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ПМК	22
ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ.....	22
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПМК У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	23
ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ПМК	24
ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ.....	25
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КЛОСТРИДИАЛЬНОГО ПСЕВДОМЕМБАНОЗНОГО КОЛИТА..	26
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	26
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	27

СОКРАЩЕНИЯ

- ААД – антибиотико-ассоциированная диарея
ААК – антибиотико-ассоциированный колит
ПМК – псевдомембранозный колит
Cl.difficile – Clostridioides difficile
СРБ – С-реактивный белок
SIRS – синдром системной воспалительной реакции
ИФА – иммуноферментный анализ
ПЦР – полимеразная цепная реакция
КТ- компьютерная томография
ГДГ- глутаматдегидрогеназа
УУР – уровень убедительности рекомендаций
УДД – уровень достоверности доказательств
КДИ - клостридиальная инфекция
ТКМ - трансплантация кишечной микрофлоры
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
АПФ – 2- ангиотензинпревращающий фермент 2
– натриезависимый нейтральный аминокислотный транспортер
ZON – зонулин

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.9-95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования

ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения.

ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ ИСО 8601-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования.

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения.

ГОСТ Р 7.0.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.4-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.49-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения.

ГОСТ Р 7.0.53-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление.

ГОСТ Р 7.0.5-2008 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления.

ГОСТ Р 7.0.12-2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в терапевтической клинике существенно возросло количество пациентов с инфекцией, ассоциированной с *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*). Причиной тому послужила активация резистентных форм условно патогенной микрофлоры, в частности, *Cl. difficile*, провоцируемая широким применением антибиотиков. Общеизвестно, что антибиотико ассоциированная диарея (ААД) возникает почти у 1/3 пациентов, получавших антибиотики. У 70% лиц, старше 60 лет развивается антибиотикоассоциированный колит (ААК), а у 30-40%— псевдомембранозный колит (ПМК). Особенно быстро растет внутрибольничное заражение. В крупных стационарах распространенность заражения *Cl. difficile* достигает 40,3 случаев на 100000 койко-дней [1,2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Cl. difficile - анаэробные бактерии, описанные в 1935 г. I. Hall и E. O'Toole под названием «difficile» понимают «трудно» культивируемые бактерии. *Cl. difficile* образуют споры, грамположительные, которые в природе широко распространены. Терапия антибиотиками создает условия для образования вегетативных форм клостридий. К препаратам высокого риска относятся клиндамицин, линкомицин, цефалоспорины и фторхинолоны. Наименьшим риском в отношении развития клостридиальной инфекции обладают макролиды, тетрациклины, тигециклин [3,4].

Антибиотики подавляют облигатную микробиоту желудочно-кишечного тракта и тем самым активируют *Cl. difficile*, которая является причиной воспаления толстой кишки. Часто инфицирование происходит в лечебных учреждениях (нозокомиальная инфекция), реже – в результате активации эндогенной инфекции, ранее обитавшей в толстой кишке. *Cl. difficile* продуцирует белковые экзотоксины А (энтеротоксин, вызывающий геморрагии и диарею) и В (цитотоксин, обладающий повреждающим эффектом на слизистую оболочку кишечника). Штамм *Cl. difficile* NAP1/BI/027 выделяет бинарный токсин, приводящий к язвенному поражению слизистой оболочки толстой кишки и вызывающий более тяжелую форму заболевания ПМК [5].

В патогенезе заболеваний, связанных с инфекцией *Cl. difficile*, наряду с антибиотиками, большое значение также имеют факторы риска, указанные в таблице 1 [6].

Таблица 1

Факторы риска, ассоциированные с инфекцией *Clostridioides difficile*

Общая характеристика	Факторы риска
Нарушение кишечной микрофлоры и/или иммунной системы кишечника	Прием лекарственных препаратов: антибиотики. Ингибиторы протонной помпы и блокаторы H2-рецепторов Химиотерапия, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов Глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры Лучевая терапия Хирургическое вмешательство на органах брюшной полости Зондовое питание. Питание через гастростому или еюностому
Контаминация окружающей среды	Госпитализация в стационар или пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания Инфицирование продуктов питания
Факторы пациента	Возраст >65 лет Несколько сопутствующих заболеваний Воспалительные заболевания кишечника Первичный и вторичный иммунодефицит Хроническая болезнь почек, требующая проведения гемодиализа Злокачественные новообразования Хроническая обструктивная болезнь легких

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патоморфологические изменения у большинства пациентов локализуются в прямой кишке и левых отделах ободочной кишки, у 20% - развивается тотальное поражение толстой кишки. Слизистая оболочка тонкой кишки также может вовлекаться в воспалительный процесс [6].

Эндоскопическая картина при воспалении толстой кишки, ассоциированной с *Cl. difficile* ограничивается гиперемией и отеком слизистой оболочки, при ААК наблюдаются эрозии и геморрагии. При ПМК появляются характерные признаки - фибриновые пленки. Они покрывают участки некроза слизистой оболочки и представляют собой серовато-желтые бляшки от 0,5 до 2,0 см диаметром, слегка возвышающиеся над поверхностью. Более тяжелые случаи характеризуются появлением некрозов и глубоких изъязвлений, вплоть до перфораций кишки. Патогистологическая картина подтверждает некроз эпителия с фибриновым налетом, нейтрофильным инфильтратом и глубокими язвами слизистой оболочки с формированием псевдомембран – характерных признаков ПМК [7,8]. Бактериальные токсины *Cl. difficile* вызывают повреждение муцинового слоя, разрушение цитоскелета и межклеточных контактов эпителиоцитов, индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, лейкотриенов, что приводит к гибели эпителиоцитов. Увеличение парацеллюлярной проницаемости обеспечивает выход нейтрофилов в просвет кишки, а также секрецию жидкости. Основные факторы патогенеза показаны на рисунке 1 [9]. Таким образом, *Cl. difficile* вызывают сложные изменения в слизистой оболочке кишечника, приводящие к глубоким ее изменениям и к развитию осложнений, требующих хирургического вмешательства.

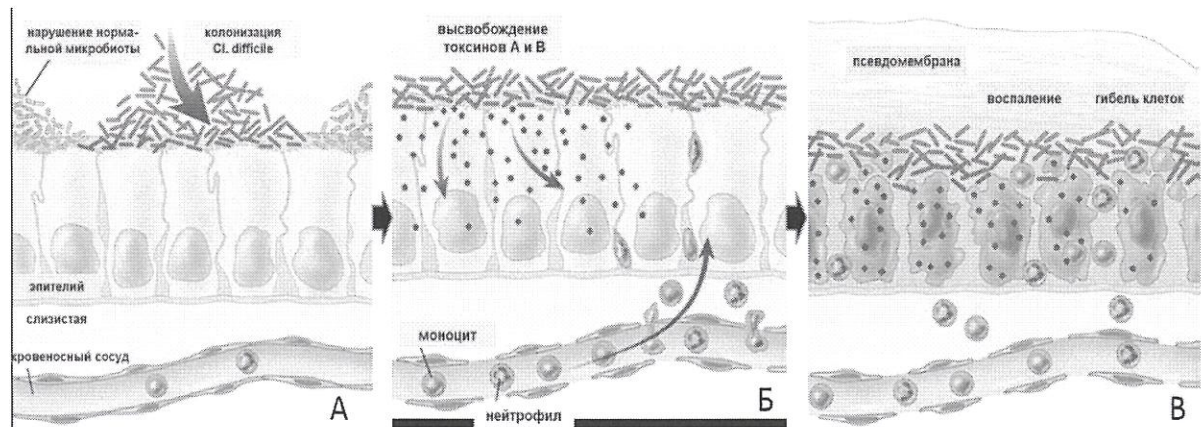


Рисунок 1 - Патогенез воспаления при инфекции *Cl. difficile* [9].

А – нарушение кишечной микрофлоры, с последующей колонизацией *Cl. difficile*. Б – высвобождение токсинов *Cl. difficile*. В – гибель клеток, развитие воспаления.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ниже представлена клиническая характеристика болезней, ассоциированных с *Cl.difficile*.

По клинической форме:

- ААД – умеренно выраженная диарея (стул до 2- 4 раза в сутки), без эндоскопических и гистологических признаков воспаления толстой кишки.

- ААК – диарея, боли в животе, симптомы интоксикации и дегидратации, эндоскопические и гистологические признаки воспаления

- ПМК – диарея, боли в животе, лихорадка, водно-электролитные нарушения, белково-энергетическая недостаточность, железодефицитная анемия, эндоскопические и гистологические признаки воспаления толстой кишки с псевдомембранозными наложениями.

По течению:

- легкое течение – диарея;

течение средней степени тяжести – появление болей в сочетании с диареей.

- тяжелое течение – диарея, гипоальбуминемия менее 30 г/л, лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$ и/или боль при пальпации живота;

- осложненное течение – кровавая диарея в сочетании с одним из признаков (состояние, требующее госпитализации в отделение интенсивной терапии, артериальная гипотензия, лихорадка более $38,5^{\circ}\text{C}$, кишечная непроходимость, нарушение сознания, лейкоциты крови более $35 \times 10^9/\text{л}$ или менее $2 \times 10^9/\text{л}$, полиорганная недостаточность);

- рецидив – с повторным появлением болезни, ассоциированной с *Cl. difficile*, которая развивается ранее 8 недель после окончания лечения. Клинические симптомы при этом не отличаются от первичных проявлений болезни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПМК

Клинические проявления ПМК развиваются как в период лечения антибиотиками, так и позже, спустя 6-8 недель. Лихорадка и диарея часто могут быть единственными клиническими симптомами. При тяжелом течении болезни частота дефекаций достигает 10–30 раз в сутки. Стул часто водянистый, скудный, с примесью слизи и/или крови, с императивными позывами. Стул может быть желтоватого цвета, что объясняется нарушением всасывания желчных кислот. Диарея продолжается до 8-10 недель, сопровождается водно-электролитным нарушениям, гипоальбуминемией, гипопроотеинемией и железодефицитной анемией.

Боль в животе, связанная со стулом, императивные позывы, тенезмы, преимущественно локализуются в проекции сигмовидной кишки, стул с примесью слизи и/или крови. В анализе крови умеренный лейкоцитоз (до $15,0 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом, СРБ (С' - реактивный белок) более 5 мг/л. При эндоскопии можно наблюдать характерную для ПМК картину.

Тяжелое течение отличается появлением системных симптомов интоксикации, спутанного сознания. Наблюдается лихорадка; тахикардия, падение систолического давления ниже 100 мм рт. ст., лейкоцитоз $15,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше, повышение показателя СРБ, признаки системной воспалительной реакции, включая сепсис и азотемию. Усугубляются водно-электролитные нарушения с дегидратацией, мышечной слабостью, парестезиями и судорогами в икроножных мышцах.

Вследствие развития экссудативной энтеропатии появляется, гипоальбуминемия, периферические отеки, асцит, гидроторакс (анасарка).

Фульминантное течение представляет наибольшее драматическое развитие ПМК. У половины больных можно обнаружить признаки кишечной непроходимости, «острого живота» и фебрильной лихорадки. При УЗИ и КТ брюшной полости выявляются: асцит, утолщение стенки толстой кишки свыше 5-10 мм. При неэффективности медикаментозной терапии на консилиуме с участием хирурга должен обсуждаться вопрос о субтотальной колэктомии. Летальность при фульминантном течении ПМК выше 50% [10].

Рецидивы ПМК возможны у 20% пациентов. У 10% растет вероятность и последующих рецидивов. Причины рецидивов ПМК возможно связаны с недостаточной санацией кишечника от спор *C. difficile*, не исключается и реинфицирование. Их развитию также предрасполагают повторные курсы антибиотикотерапии и пожилой возраст.

Редко наблюдаются внекишечные проявления: артрит, целлюлит, некротизирующий фасциит, остеомиелит, тендосиновит и абсцессы различной локализации. Реактивный артрит характеризуется развитием асимметричного олигоартрита чаще коленных и лучезапястных суставов, появляющегося через 10-14 дней после диареи и протекающего до 2 месяцев без деформации суставов. В крови может выявляться антиген HLA B27 [11,12].

В

Таблица 2

Предрасполагающие факторы тяжелого течения ПМК

т
а
б
л
и
ц
е
2

п
е
р
е
ч
и
с
л
е
н
ы

п
р
е
д
р
а
с
п
о
л
а

Показатели
Возраст больного старше 60 лет
Лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$
Гипоальбуминемия (менее 30 г/л),
Повышенное содержание креатинина (более 133 мкмоль/л),
Тяжелая коморбидная патология
Обширные оперативные вмешательства на брюшной полости

ОСЛОЖНЕНИЯ

Токсическая дилатация ободочной кишки – расширение толстой кишки, при котором повышается проницаемость патологически измененной стенки кишки, что приводит к явлениям интоксикации. Угрожающими симптомами являются уменьшение частоты стула, вздутие живота, исчезновение кишечных шумов, тахикардия, артериальная гипотония, лихорадка, лейкоцитоз, нарушение сознания. Нарастают дегидратация, электролитные расстройства. Рентгенологический критерий токсической дилатации - увеличение диаметра толстой кишки более 6 см. Для этого осложнения характерен высокий риск перфорации кишки.

Для перфорации характерно внезапное ухудшение состояния больного: появляется заторможенность сознания, нарастание интоксикации, тахикардии. Появление перитонеальных симптомов. Диагноз подтверждается при обзорном рентгенологическом исследовании и выявлении свободного воздуха в брюшной полости.

Кишечная непроходимость характеризуется появлением тошноты, рвоты, внезапным прекращением диареи вследствие атонии кишечника, распирающим и вздутием живота.

Синдром системного воспалительного ответа (англ. SIRS – systemic inflammatory response syndrome) – реакция организма на тяжелую клостридиальную инфекцию у пациента с тяжелым течением ПМК.

ДИАГНОЗ

Для диагностики ПМК и других заболеваний, ассоциированных с *Cl. difficile* проводятся лабораторные и инструментальные методы исследования (табл. 3) [5,13].

Таблица 3

Лабораторные исследования

Исследование Клинический анализ крови	Показатели Лейкоциты ($>9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты ($>320 \times 10^3/\text{мкл}$), нейтрофилы ($>78\%$), палочкоядерные нейтрофилы ($>6\%$), моноциты ($>11\%$), СОЭ ($>30\text{мм/ч}$), гемоглобин ($<13\text{г/дл}$)
Биохимический анализ крови	Общий белок ($<62\text{ г/л}$), альбумин ($<32\text{ г/л}$), калий ($<3,5\text{ ммоль/л}$), кальций ($<2,15\text{ ммоль/л}$), натрий ($<136\text{ ммоль/л}$), СРБ ($>5,0\text{ мг/л}$), сывороточное железо ($<11,6\text{ мкмоль/л}$), прокальцитонин ($>0,5\text{ нг/мл}$).
Анализ крови	Для определения роста бактерий 3-х кратный посев крови, при SIRS прокальцитонин ($>0,5\text{ нг/мл}$).
Копрологическое исследование	Обязательное определение скрытой крови, лейкоцитов, эритроцитов.
Бактериологический посев кала	Для исключения патогенной микрофлоры и определения условно-патогенной (<i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> и др.)
Определение в кале токсинов А и В <i>Cl. difficile</i>	Для подтверждения наличия токсинов продуцирующих бактерий

Основное диагностическое значение имеет выявление токсинов А и В *Cl. difficile* в кале, которое выполняется методом ИФА – на основе фермента глутаматдегидрогеназы, продуцируемой *Cl. difficile*. Тест применяют в качестве скрининга при экспресс-диагностике клостридий. Метод характеризуется чувствительностью до 48% и специфичностью до 83-98%.

Также для подтверждения диагноза клостридиальной инфекции (КДИ) используется ПЦР с определением ДНК токсигенных штаммов бактерий. Значительно реже (из-за длительности проведения анализа и стоимости) используется тест тканевой цитотоксичности или посев кала с выявлением токсигенных штаммов *Cl. difficile*, которые являются «золотыми стандартами» в диагностике инфекции. Отрицательные результаты исследования не исключают диагноза [13,14].

Инструментальные исследования

Инструментальные исследования перечислены в таблице 4. Ультразвуковое исследование кишечника – неинвазивный метод диагностики и контроля эффективности проводимой терапии. КТ брюшной полости позволяет оценить наличие воспаления, определить толщину стенки кишки и своевременно выявить осложнения ПМК. Наибольшее значение имеет колоноскопия, особенно при отрицательных анализах кала на токсины *Cl. difficile*.

Инструментальные исследования

Метод Ультразвуковое исследование кишечника	Диагностические возможности Утолщение стенок толстой кишки за счет отека, признаки периколита, изменение просвета кишки, газа и выпота в брюшной полости.
Колоноскопия	Протяженность и выраженность воспаления толстой кишки, выявление псевдомембран, язв и т.д.
КТ брюшной полости и/или КТ-энтерография	Признаки воспаления в толстой и тонкой кишках, признаки периколита, асцит. Осложнения: перфорация, кишечная непроходимость, мегаколон, абсцессы.
Обзорный снимок брюшной полости	Признаки непроходимости, перфорации кишечника и токсического мегаколона

При эндоскопии можно видеть псевдомембраны – слегка возвышающиеся наложения, в виде нередко сливающихся между собой бляшек, плотно спаянных со слизистой оболочкой серо-желтого цвета. Их размеры могут быть от нескольких мм до 1-2 см. Характерны также выраженный отек, гиперемия, контактная кровоточивость, эрозии и язвы слизистой оболочки кишки (рис. 2).

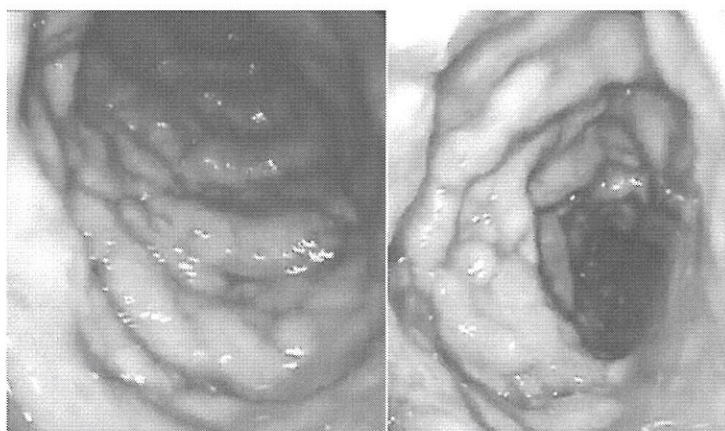


Рисунок 2 - Колоноскопия пациента с ПМК (ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова)

Патологические изменения толстой кишки, как правило, локализуются в прямой, сигмовидной и нисходящем отделе ободочной кишки. В трети случаев – в правой ее половине или тотальное поражение толстой кишки.

В кишечном отделении МКНЦ имени А.С. Логинова для диагностики ПМК широко используется колонофиброскопия, позволяющая выявить степень повреждения слизистой оболочки кишечника толстой кишки. На схеме 1 представлены эндоскопические признаки ПМК.

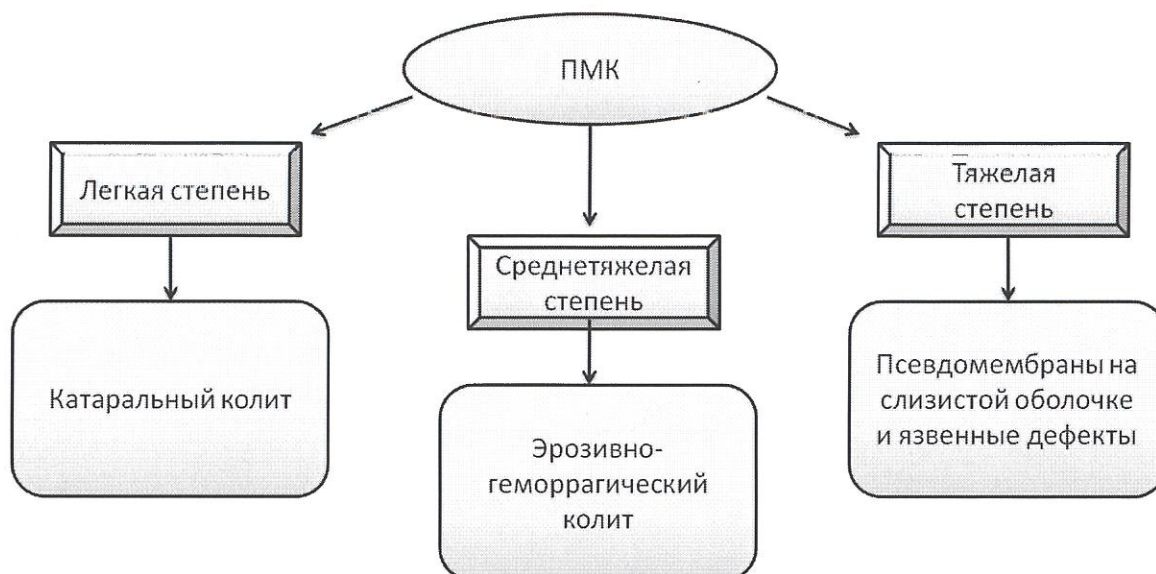


Схема 1 - Эндоскопические признаки ПМК.

Выполнение полноценной эндоскопии у пациентов с фульминантным течением ПМК противопоказано из-за риска перфорации. Ограниченная проктоскопия с минимальной инсuffляцией воздуха может быть осуществлена только в случае диагностических трудностей.

Ирригография для диагностики ПМК назначается редко, ее также следует выполнять с осторожностью из-за риска перфорации.

Гистологическое исследование. Характерны скопления фибрина и нейтрофилов между криптами, позже – и на поверхностных частях крипт. Характерны в разгар болезни типичные кратерообразные язвы. Псевдомембраны образуются из эпителиального детрита, фибрина, слизи и нейтрофильных инфильтратов. Для диагностики ПМК и других болезней, ассоциированных с *Cl.difficile*, применяют тесты, указанные в таблице 5 [5, 14].

Таблица 5.

Тесты для диагностики болезней, ассоциированных с *Cl. difficile*

Тест	Преимущества	Ограничения	УУР
Посев кала	для эпидемиологических исследований	медленный рост, дорогой метод (Se – 90-100%, Sp - 84-100%)	ВШ
Цитотоксигенная культура*	«золотой стандарт» для эпид. исследования	медленный рост, анаэробная копрокультура, дорогая (Se – 90-100%, Sp - 84- 100%)	АП
ГДГ (GDH) ИФА	метод выбора для скрининга, недорогой	нужен подтверждающий тест (Se - 85-100%, Sp - 87- 98%)	ВП
Токсин А/В ИФА	недорогой, быстрый, высокоспецифичен	широкий диапазон чувствительность и специфичность (Se - 79- 80%, Sp - 98%)	ВП
Тест латекс– агглютинации на токсин А	недорогой, быстрый, высокоспецифичен	чувствительность и специфичность (Se 48- 59%, Sp – 95-98%)	ВП
Токсин В	ПЦР несколько часов, альтернатива «золотого стандарта»	не валидизирован	ВП

Примечания: ГДГ – глутаматдегидрогеназа, Se (Sensitivity) - чувствительность, Sp (specifity) – специфичность. УУР-уровень убедительных рекомендаций

* - анаэробная культура, предшествующая тканевой культуре на изоляте.

Сила рекомендаций. А - достаточно доказательств для поддержания рекомендации; В - умеренные доказательства, С - слабые доказательства. Качество доказательств: I – данные не менее одного рандомизированного контролируемого исследования; II - данные, по крайней мере, одного клинического исследования без рандомизации; III – доказательства на основе мнения авторитетов, основанных на клиническом опыте, описательных исследованиях или докладах экспертных комитетов [5].

Бактериологическое исследование кала имеет основное значение при эпидемиологических исследованиях (уровень рекомендаций АП) с чувствительностью выявления 100%, а специфичностью 84-100%, но требует длительного времени. Для диагностики исследуют токсины А и В *Cl.difficile* помощью ИФА, позволяющий получить результат через несколько часов [5].

Исследование глутаматдегидрогеназы - ГДГ (чувствительность - 85-100%, специфичность - 87-98%), имеет уровень рекомендаций ВП и является важным для диагностики. Поэтому, для диагностики значение имеет 2-х ступенчатый метод, при этом используют ИФА и ГДГ (предварительный тест), а затем используют анализ на клеточную цитотоксичность или токсигенную культуру (подтверждающий тест). Применение ПЦР позволяет наиболее быстро решать проблемы диагностики КДИ [5, 15,16].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз заболеваний, ассоциированных с *Cl. difficile*, проводится с кишечными инфекциями, воспалительными заболеваниями и другими заболеваниями кишечника (табл. 6).

Таблица 6

Болезни, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ПМК.

Инфекционные болезни	Воспалительные болезни кишечника
Колит, ассоциированный с COVID-19	(Язвенный колит и болезнь Крона)
Гастроэнтероколиты, ассоциированные с астровирусом, норовирусом, ротавирусом, энтеровирусом, герпесвирусами	Микроскопический колит: - лимфоцитарный - коллагеновый
Инфекционный гастроэнтерит: сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, диарея путешественников	Дивертикулярная болезнь толстой кишки с дивертикулитом
Туберкулез кишечника	Ишемический колит

ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА ПМК

Диагноз ПМК устанавливается на основании:

- Анамнеза: связь диареи с приемом антибиотиков
- клинической картины
- положительного анализа кала на токсины А и В *Cl. difficile*
- повышений показателей в крови: СРБ, лейкоцитов, тромбоцитов, моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов
- данных колонофиброскопии
- показателей ультразвукового обследования кишечника
- морфологического исследования слизистой оболочки толстой кишки.

ЛЕЧЕНИЕ ПМК

Пациенты с клиническими формами инфекции *Cl. difficile* подлежат контактной изоляции с проведением текущей и заключительной дезинфекции, больному необходимо соблюдать личную гигиену.

Диета включает частое, дробное и щадящее питание. Исключают продукты, содержащие лактозу, сырые овощи и фрукты, цитрусовые, алкоголь и кофе. Мясо, рыба, яйца рекомендовано включать в рацион в термически обработанном виде.

Обязательным условием лечения ПМК является отмена антибиотика, на фоне которого появились симптомы заболевания (УУР- АП). Лечебная тактика представлена согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни и Клиническим рекомендациям 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 [1,5].

На схеме 2 представлен алгоритм терапии ПМК, используемый в МКНЦ имени А.С. Логинова



Схема 2 - Алгоритм терапии ПМК.

Терапия ПМК включает метронидазол и ванкомицин [17, 18]. За рубежом используют также фидаксомицин* по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней (табл.7).

В

т
а
б
л
и
ц
е

7

п
р
е
д
с
т
а
в
л
е
н
а

м
е
д

Таблица 7

Рекомендации по лечению инфекции *Cl. difficile* у взрослых.

Форма заболевания	Характерные клинико-лабораторные данные	УДД/УУР
Первый эпизод, нетяжелый	Лейкоцитоз ≤ 15000 /мл, Креатинин сыворотки $< 1,5$ мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> • высокий/сильная рекомендация • высокий/сильная рекомендация • высокий/слабая рекомендация
Первый эпизод, тяжелый ³	Лейкоцитоз ≥ 15000 /мл, Креатинин сыворотки $> 1,5$ мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> • высокий/сильная рекомендация • высокий/сильная рекомендация
Первый эпизод, фульминантный	Гипотензия или шок, острая кишечная непроходимость (ОКН), токсический мегаколон	<ul style="list-style-type: none"> • высокий/слабая рекомендация • низкий/слабая рекомендация • средний/слабая рекомендация
Первый рецидив, нетяжелый	Лейкоцитоз ≤ 15000 /мл, Креатинин сыворотки $< 1,5$ мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> • низкий/слабая рекомендация • низкий/слабая рекомендация
Второй и последующие рецидивы нетяжелые	Лейкоцитоз ≤ 15000 /мл, Креатинин сыворотки $< 1,5$ мг/дл	<ul style="list-style-type: none"> • низкий/слабая рекомендация • низкий/слабая рекомендация

Примечание: УДД- уровень достоверности доказательств

Продолжение таблицы 7

Форма заболевания	Рекомендуемый режим дозирования	УДЦ/УУР
Первый эпизод, нетяжелый	<ul style="list-style-type: none"> • Ванкомицин per os 500 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 	<ul style="list-style-type: none"> • высокий/сильная рекомендация • высокий/сильная рекомендация • высокий/слабая рекомендация
Первый эпизод, тяжелый ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Ванкомицин per os 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней, или • Фидаксомицин* per os 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней 	<ul style="list-style-type: none"> • высокий/сильная рекомендация • высокий/сильная рекомендация
Первый эпизод, фульминантный	<ul style="list-style-type: none"> • Ванкомицин 500 мг 4 раза в день per os или через назогастральный зонд. <p>При острой кишечной непроходимости – ванкомицин per rectum.</p> <p>Комбинация ванкомицина per os или per rectum с внутривенным введением метронидазола (500 мг каждые 8 часов), особенно при ОКН.</p>	<p>средний/сильная рекомендация (ванкомицин per os)</p> <p>низкий/слабая рекомендация (ванкомицин per rectum)</p> <p>средний/сильная рекомендация (метронидазол внутривенно)</p>
Первый рецидив	<ul style="list-style-type: none"> • Ванкомицин 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней, если для лечения первого эпизода был использован метронидазол, или • Ванкомицин – длительный курс с постепенным снижением дозы (500 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 500 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 микробиоты⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • низкий/слабая рекомендация • низкий/слабая рекомендация • низкий/слабая рекомендация • средний/сильная рекомендация

Примечание*: фидаксомицин не зарегистрирован в РФ

При легком течении болезни для прекращения диареи обычно достаточно отмены антибиотика у молодых пациентов, при первом эпизоде, без сопутствующей патологии. При отсутствии эффекта от отмены антибиотика при легком и среднетяжелом течении КДИ назначается метронидазол по 500 мг 3 раза в день внутрь в течение 10-14 дней (УУР АI). При недостаточной неэффективности метронидазола (оцениваемой через 3-5 дней) или непереносимости (тошнота, рвота, нарушение вкуса), при наличии противопоказаний (аллергия, беременность, кормление грудью и др.) назначается ванкомицин по 500 мг 4 раза в день внутрь в течение 10-14 дней (УУР СIII) в сочетании с микроклизмами (см таблицу 8). [15, 18,19]

Таблица 8

Комплексная терапия колитов, ассоциированных с клостридиальной инфекцией, в зависимости от тяжести течения заболевания

Активность колита	Патогенетическая терапия	Дополнительная терапия
Легкое течение	Метронидазол 1,5- 2г per os-10-14 дней При непереносимости метронидазола ванкомицин 500мг 4 раза/сут -10-14дней	Препараты железа при анемии, пробиотики, поливитаминные комплексы
Среднетяжелое течение	Ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки, в сочетании с метронидазолом 500мг 3 раза капельно. Микроклизмы с ванкомицином 0,5-1г 2 раза в день на 100мл физиологического раствора. При развитии SIRS - дополнительно антибиотики из группы карбапенемов (1-2-3г/сут) или другие антибиотики широкого спектра действия с низким риском развития клостридиальной инфекции	Переливание водно-электролитных смесей, белковых препаратов (20% раствор альбумина -100мл, смеси аминокислот). Препараты железа в/в капельно, эритромаassa. При коагулопатии – переливание плазмы крови. При безбелковых отеках: диуретик, калийсберегающий (спиронолактон 75-100мг)
Тяжелое течение	Ванкомицин 500мг 4 раза в сутки, в сочетании с метронидазолом 500мг 3 раза в/в. Микроклизмы с ванкомицином 0,5-1г 2 раза в день на 100мл физиологического раствора. При развитии SIRS - дополнительно антибиотики из группы карбапенемов (2-3 г/сут). При отсутствии положительной динамики в течение 2-5 дней решение об оперативном пособии	Переливание водно-электролитных смесей, белковых препаратов (20% раствор альбумина -100мл, смеси аминокислот). Препараты железа в/в капельно, эритромаassa. При коагулопатии – переливание плазмы крови. При безбелковых отеках - диуретик калийсберегающий (спиронолактон 75-100мг)

Ванкомицин - препарат выбора при лечении тяжелой и осложненной КДИ (УУР VI). Ванкомицин почти не адсорбируется из просвета кишечника, что позволяет создать высокую концентрацию препарата в кишечнике. Препарат вводится перорально и ректально; в ретенционной клизме или через кишечный катетер [15, 18].

Лечение осложненного течения болезни включает: ванкомицин по 500 мг 4 раза в день внутрь + ванкомицин по 250-500 мг в 100-500 мл физиологического раствора 4 раза

в день ректально в виде микроклизм (особенно в случаях кишечной непроходимости) + метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в в течение 10-14 дней [19].

При тяжелом течении ПМК, одновременно с ванкомицином, показано назначение антибиотиков из группы карбопенемов, подавляющих рост *Cl. difficile* (меропенема тригидрат по 2-3 г/сут или эртапенема натрия 1г/сут в/в кап на физиологическом растворе). Доза препаратов подбирается в зависимости из расчета клиренса креатинина. Назначается дезинтоксикационная терапия.

Коррекция белково-энергетических и водно-электролитных нарушений включает: переливания альбумина и смеси аминокислот, вводятся препараты калия, кальция. При анемии: препараты железа парентерально, гемотрансфузии. Большинство больных с тяжелым течением ПМК нуждаются в лечении в условиях отделения интенсивной терапии, в связи тяжелыми метаболическими нарушениями и при угрозе кровотечения, перфорации.

При эрозивно-язвенном поражении слизистой оболочки толстой кишки хороший эффект достигается от дополнительного назначения препаратов месалазина в дозе 3-4г/сут per os. Длительность курса определяется индивидуально в зависимости от регенерации кишечного эпителия

При необходимости в случае длительного течения ПМК назначают сорбенты (смектит диоктаэдрический по 3,0 г x 3 раза в сутки, предварительно растворив в 100-150 мл воды) до прекращения диареи. Сорбенты назначают через 1 час после еды, отдельно от других препаратов [5, 15].

Примечания:

1. Дозировки ванкомицина рекомендованы специалистами отдела патологии кишечника МКНЦ имени А.С. Логинова
2. В рандомизированных исследованиях сравнивали 10-дневные курсы терапии. У некоторых пациентов, особенно при использовании метронидазола, возможен отсроченный клинический ответ на терапию, в этих случаях сроки лечения следует увеличить до 14 дней [5,15].
3. ТКМ (трансплантация кишечной микрофлоры) рекомендована после двух рецидивов при неэффективном лечении стандартными схемами [20, 21].

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

При легком течении рецидива *Cl. Difficile*- Рифаксимин по 400 мг 2-3 раза в день перорально в течение 2 недель. [15]

Пробиотики. Известно, что пробиотики эффективны для коррекции нарушений микрофлоры кишечника. В МКНЦ им.А.С. Логинова в кишечном отделении получен, положительны опыт от назначения комбинированных пробиотиков (3месяца) и пробиотика, содержащего *Sacharomyces boulardii* (1 месяц с переходом на комбинированные пробиотики) с целью профилактики рецидива ПМК. Пробиотическая терапия назначается после завершения курсов ванкомицина и метронидазола.

Пробиотики не рекомендуются у иммунокомпрометированных пациентов из-за потенциального риска бактериемии или фунгемии при тяжелом течении ПМК. [15,22,23].

ТКМ – эффективный способ лечения рецидивирующей КДИ. Вопрос о выполнении ТКМ обсуждается при угрозе третьего рецидива или отсутствии ответа на терапию при тяжелой форме ПМК. Перед ТКМ назначают ванкомицин по 500 мг 4 раза в день внутрь в течение 4 дней. В настоящее время назначение ТКМ ограничено из-за пандемии Covid-19 и возможностью передачи коронавирусной инфекции с фекальной микробиотой [20,21].

В таблице 9 перечислены предрасполагающие факторы, способствующие развитию рецидива ПМК [5,15]

Таблица 9

Предрасполагающие факторы рецидива ПМК

Факторы
Женский пол
Тяжелое течение первого эпизода заболевания
Возраст старше 65 лет
Наличие клостридиальной инфекции в анамнезе
Проведение антибактериальной терапии, не связанной с <i>Cl. difficile</i>
Инфицирование штаммом клостридий NAP1/BI/027
Противоопухолевая терапия (химио-, лучевая)
Длительный прием ингибиторов протонной помпы и блокаторов H2-рецепторов
Хирургические вмешательства на органах ЖКТ
Тяжелые сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника и др.)

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ПМК

Перед лечением рецидива пациенты должны быть стратифицированы по степени тяжести ПМК (УУР СШ).

При повторных рецидивах назначают ванкомицин по 500 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней, затем - по 125 мг 1 раз в три дня на протяжении 30 дней. Может применяться и другая схема терапии ванкомицином: 1-я неделя – по 500 мг 4 раза в день, 2-я неделя – по 500 мг 2 раза в день, 3-я неделя – по 250 мг в день, 4-я неделя – по 125 мг через день, 5-6-я неделя – по 125 мг каждые три дня. При отсутствии эффекта ванкомицин заменяется на рифаксимин в дозе 400 мг 2 раза в день перорально в течение 14 дней (5, 15).

Лечение последующих рецидивов ПМК следует проводить ванкомицином с использованием «конического» (с постепенным снижением дозы и кратности приема) и/или импульсного режима, что является более предпочтительным (УУР ВП) [19,20]. За рубежом для лечения рецидивов КДИ назначается фидаксомицин, оказывающий бактерицидное действие на клостридии [24,25].

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

К сожалению, в настоящее время еще невозможно в полной мере противодействовать инфекции *Cl. difficile*.

Ближайшие перспективы:

- безлотоксумаб – человеческие моноклональные антитела против токсина
- В *Cl. difficile* (TcdB);
- иммуноглобулин (IVIg) для в/в введения для фульминантных форм ПМК.
- новые антибиотики (ридинилазол, цефамицины), пероральный β-лактамаз (рибаксамаза, SYN-004), оказывающие влияние на *Cl. difficile*;
- адсорбенты
- создание синтетических пробиотиков, эубиотиков (Seres 109)
- создание метабиотиков.

Проходят клинические испытания несколько вакцин против *C. difficile*. Вакцины основаны на детоксицированных или рекомбинантных формах токсинов *C. difficile* (TcdA и TcdB) [25,26].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПМК У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 с начала пандемии продемонстрировал многообразие клинической симптоматики и вовлеченность всех органов и систем человека в патологический процесс. Появление гастроинтестинальных симптомов у 50-60% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, связано с тропизмом SARS-CoV-2 к желудочно-кишечному тракту. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), являясь функциональным рецептором SARS-CoV, широко представлен не только в легких, но и в других органах человека, включая кишечник [27,28]. Высокая экспрессия АПФ2 в тонкой кишке у пациентов с COVID-19 вызывает нарушения мембранного и полостного пищеварения, что объясняет появление диареи у многих пациентов с COVID-19. АПФ2 регулирует экспрессию натрий-зависимого нейтрального аминокислотного транспортера энтероцитов, который участвует в связанном с Na⁺ переносе в кровь нейтральных аминокислот, таких как триптофан. Нарушение всасывания триптофана при SARS-CoV-

р

а

з

в

и

т

и

ю

о

в

о

д

с

н

я

п

л

е

н

и

д

ж

о

р

а

з

в

и

т

и

ю

о

в

о

д

с

н

я

п

л

е

н

о

В большинстве случаев дебют кишечной симптоматики у пациентов с COVID-19 отмечался через 10–20 дней от начала респираторных клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2. Положительный результат на токсины А и В *C. difficile* регистрируется по некоторым данным у 30% больных. У отдельных пациентов в кале обнаруживали повышенный титр грибов рода *Candida*, аспергилл и клебсиелл [30]. Поэтому серьезной проблемой в период пандемии стали тяжелые формы ПМК у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов. Летальность у этой категории больных достигает 45%. Во всех случаях отмечалась выраженная гипопропротеинемия/гипоальбуминемия. Причиной смерти абсолютного большинства больных является полиорганная недостаточность и сепсис. Традиционные осложнения ПМК при COVID-19: токсический мегаколон, перфорация, перитонит, кишечная непроходимость в качестве непосредственной причины смерти регистрируются значительно реже [15,29].

Длительное время считалось, что основной причиной развития гистоморфологических изменений в кишечнике при ПМК является антибактериальная терапия. Однако увеличение числа больных с данной патологией на фоне коронавирусной инфекции, даже с учетом бесконтрольного и в большинстве случаев необоснованного применения антибиотиков в начале пандемии, не может в полной мере объяснить сложившуюся ситуацию исключительно проводимой антибактериальной терапией в связи с COVID-19. Негативные аспекты влияния терапии на кишечный микробиоценоз связаны не только с антибактериальными, но и с используемыми в лечении пациентов с COVID-19 антиретровирусными препаратами.

Причины и механизмы развития ПМК у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов поликомпонентны. Они включают в себя прямое воздействие вируса на эпителий кишечника, вирусопосредованное изменение кишечного микробиома, длительную персистенцию вируса SARS-CoV-2 в кишечнике пациентов с COVID-19, активацию системы провоспалительных цитокинов, формирование системного воспаления, патологических иммунных реакций и аутоиммунных процессов, васкулит и микротромбозы. Нарушается проницаемость кишечного барьера, что приводит к развитию энтеропатии, транслокации антигенов условно-патогенной микрофлоры.

Дополнительный фекально-оральный путь трансмиссии вируса, возможный, в том числе и после исчезновения респираторных проявлений инфекции, может объяснить рецидив заболевания в виде кишечной симптоматики (нередко тяжелой и рецидивирующей) после редукции основных, респираторных, проявлений COVID-19. Все это обуславливает необходимость мониторинга симптоматики со стороны пищеварительной системы в течение 4–8 недель после купирования респираторных проявлений болезни [28,30].

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ПМК

Метаболические нарушения при ПМК во многом связаны с повышенной проницаемостью кишечника и массивной бактериальной транслокацией, приводящей к формированию SIRS. Для оценки степени нарушения проницаемости кишечника могут применяться тесты с зонулином и альфа-1-антитрипсином.

Зонулин (ZON) — белок, аналог токсина холерного вибриона, синтезируемый в эпителиоцитах кишечника и гепатоцитах печени. Он обеспечивает плотное соединение клеток эпителия кишечника и регулирует кишечную проницаемость. Зонулин определяется в кале методом ИФА. Норма ZON колеблется от 15 до 107 нг/мл [31].

Альфа-1-антитрипсин — гликопротеин, синтезируемый гепатоцитами в печени, макрофагами и эпителиоцитами кишечника. Он является ингибитором большинства протеолитических ферментов, не переваривается в кишечнике и его содержание в кале может служить показателем развития энтеропатии с потерей белка, т.к. он не разрушается в просвете кишки. С помощью ИФА определяется в кале. Норма альфа-1-антитрипсин составляет от 23,8 до 50,1 мкг/л [31].

В МКНЦ им А.С.Логинова исследована барьерная функция кишечника у 80 пациентов с диареей, развившейся после лечения антибиотиками полисегментарной пневмонии в период перенесенного COVID-19. У 25 больных установлен ПМК (тяжелая форма – у 14/25, легкая – у 11/25), у 17 – ААК, у 38 – ААД. В таблице 10 представлена концентрация зонулина у этих пациентов.

Таблица 10.

Концентрация зонулина в кале в норме и у больных, перенесших COVID-19

Норма (единица измерения нг/мл)	Показатели зонулина у больных			
	ПМК тяжелое течение n=14	ПМК легкое течение n=11	ААК n=17	ААД n=38
до 107 нг/мл	450±50	210±30	140±15	72±6

В норме концентрация ZON в кале не превышала 107 нг/мл. Из представленных данных видна прямая зависимость концентрации зонулина в кале от степени тяжести клостридиальной инфекции. У больных ААД ZON оставался на нормальном уровне. У больных ААК и ПМК концентрация его в кале повышалась по мере нарастания тяжести заболевания. При легком течении ПМК отмечено повышение ZON в среднем в 2 раза, т.е. до 210±30 нг/мл. У больных с тяжелым течением ПМК концентрация его в кале повышалась до 450 ±50 нг/мл.

Та же тенденция отмечена и при исследовании альфа-1-антитрипсина. В норме концентрация его в кале находилась в пределах 23,8-50,1 мкг/л. При легком течении ПМК она не была повышена, а при тяжелом возрастала в среднем до 380±70 мкг/л.

При тяжелом течении ПМК повышается рост бактерий в тонкой кишке. По данным водородно-метанового дыхательного теста концентрация водорода повышалась до 65±23 ppm (норма до 20 ppm). Концентрация метана в выдыхаемом воздухе достигала 47 ±20 ppm (норма до 20 ppm).

Таким образом, с помощью тестов с зонулином и альфа-1-анитрипсинм можно прогнозировать степень тяжести ПМК, а показатели водородно-метанового теста показывают степень бактериального роста в тонкой кишке. В совокупности они в значительной мере определяют степень тяжести энтеропатии с потерей белка и электролитов, т.к. дают возможность объективно оценить барьерную функцию кишечника и прогноз ПМК. Поэтому с целью восстановления нарушенной барьерной функции кишечника больным целесообразно назначить в составе комплексной терапии цитопротектор - ребамипид, обладающий способностью восстанавливать нарушенную структуру слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Опубликованы работы о регенераторном эффекте ребамипида при эрозивно-язвенном поражении кишечника, что послужило основанием для назначения при ПМК [32].

Исходя из вышеизложенного, пациентам с ПМК, развившемся после коронавирусной инфекции, следует рекомендовать в составе комбинированной терапии (ванкомицин 1,5 г в день – 10 дней; метронидазол 1 г в день – 14 дней; рифаксимин 600 мг в сутки – 14 дней) и назначение ребамипида (ТН «Ребагит») по 100 мг x 3 раза в день. По данным собственного опыта МКНЦ им.А.С. Логинова продолжительность лечения ребамипидом зависит от показателей ZON, альфа-1-анитрпсина водородно-метанового теста и может продолжаться до 3 мес.

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Показаниями к хирургическому лечению ПМК является: тяжелое течение заболевания, отсутствие эффекта от консервативной терапии на протяжении 5 дней, фульминантное течение, развитие осложнений ПМК.

Рекомендуемым оперативным пособием в этих случаях должна быть субтотальная колэктомия с сохранением прямой кишки (средний уровень доказательности, но сильная рекомендация). Альтернативным способом хирургического лечения может быть илеостомия с лаважом толстой кишки и антеградным введением ванкомицина (уровень доказательности низкий, слабая рекомендация) [5,15].

В таблице 11 представлены рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» от 2018г, в которых изложены показания к хирургическому лечению при ААК, связанному с *Cl. difficile* [5].

Таблица 11

Показания к хирургическому пособию при ААК, вызванного *Cl. difficile*

Показания
Сепсис, септический шок
Полиорганная недостаточность
Лейкоцитоз свыше $50 \times 10^9/\text{мл}$;
Уровень лактата в крови свыше 5 ммоль/л;
Тяжелые формы ПМК, при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 5 суток
Осложненное течение ПМК (токсический мегаколон, перфорация язвенных дефектов и кровотечение, кишечная непроходимость)

Операция выбора — субтотальная колэктомия с концевой илеостомией. Стратегия активного хирургического подхода при лечении тяжелых форм клостридиального ПМК в ранние сроки (с 5 суток) при неэффективности консервативной терапии. Заболевание имеет лучший прогноз: снижается летальность до 35 % против 80%. В последние годы выходят работы по изучению петлевой илеостомии с интраоперационным промыванием

толстой кишки полиэтиленгликолем или сбалансированным раствором электролитов и послеоперационной антеградной ирригацией толстой кишки ванкомицином через илеостому. Применение этой методики позволяет сохранить толстую кишку более чем у 90% пациентов и значительно улучшает выживаемость по сравнению с прежними группами, перенесшими колэктомия (19% против 50% летальности). Более 80% случаев оперативных вмешательств выполнялись с использованием малоинвазивного хирургического подхода. У большинства пациентов была восстановлена непрерывность желудочно-кишечного тракта. Преимущества этого подхода заключаются в потенциальной готовности использовать его на более ранних стадиях заболевания для сохранения толстой кишки и в меньшем количестве отсроченных неблагоприятных последствий [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КЛОСТРИДИАЛЬНОГО ПСЕВДОМЕМБАНОЗНОГО КОЛИТА.

Симптоматическое улучшение наступает более чем у 95% больных после 10 дней комбинированного консервативного лечения.

Персистирующая *Cl. difficile* выявляется в кале у 5,5% «излеченных» больных и 20% больных с рецидивом ПМК. Риск первого рецидива составляет 20-35%, риск последующих рецидивов - 45-65%. По данным клинических рекомендаций Национальной ассоциации колопроктологов России и МКНЦ им.А.С. Логинова общая 30-дневная летальность составляет 6-7% [5]. После экстренной колэктомии летальность находится в пределах 10-40% и в основном связана с запоздалым решением о выполнении операции [1,5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост антибиотикассоциированных заболеваний, связанных с активностью *Cl. difficile*. Причины увеличения частоты данной патологии являются как широкомасштабное, так и бесконтрольное назначение антибиотиков, увеличение численности пожилого контингента населения, тяжелые соматические заболевания. Следует отметить также недостаточную осведомленность врачей в вопросах возможных осложнений применения антибиотиков, в том числе в вопросах диагностики, лечения и профилактики АДД. ПМК отличается многообразием клинических проявлений, что создает проблемы в своевременной диагностике и лечении заболевания. Отсутствие патогенетической терапии и несвоевременное проведение хирургического вмешательства, привело к росту летальности до 90-95% при тяжелом и фульминантном течении ПМК. При своевременно выполненном хирургическом вмешательстве благоприятный исход не гарантирован и лишь достоверно снижается летальность до 35%. К сожалению, многие врачи, не владеют знаниями в отношении показаний к хирургическим методам терапии. При своевременной диагностике АДД, назначение адекватной терапии позволит предотвратить развитие тяжелых форм ПМК, вызванных *Cl. difficile* и снизить летальность, улучшат прогноз заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
2. Chitnis AS, Holzbauer SM, Bellflower 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.
3. Guh AY, Kutty PK. *Clostridioides difficile* Infection. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7): ITC49–ITC64. Doi:10.7326/AITC201810020.
4. Saha S, Khanna S. Management of *Clostridioides difficile* colitis: insights for the gastroenterologist. *Therapy Adv Gastroenterology.* 2019 May 6;12:1756284819847651 doi:10.1177/1756284819847651.
5. 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 (КДЦ) // Колопроктология. – 2018. – № 3 (65). – С. 7–23. – DOI: 10.33878/2073–7556–2018–0–3–7–23.
6. Немцов, Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л. М. Немцов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 6-19.
7. 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.
8. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е изд. М.:МИА. 2009. 880с.
9. Корой, П. В. Антибиотико-ассоциированная диарея и колит: учебно-методическая разработка / П. В. Корой; под ред. проф. А. В. Ягода. – Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2016. – 24 с.
10. 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 hospitalized patients with diarrhea (EUCLID). *Lancet Infect Dis.* 2014 Dec;14(12):1208–1219. doi: 10.1016/S1473–3099(14)70991–0.
11. 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.
12. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 3;3: Cl. difficile 004610. doi: 10.1002/14651858.Cl. difficile 004610.pub5.
13. Lijuan Chen , Jianghua Lou, Yan Bai et al. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Test . *Am. J. Gastroenterol.* 2020 May;115(5):790. doi: 10.14309/ajg.0000000000000610.
14. 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.
15. Сказыбаева 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.

16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann 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

17. Ooijselaar 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.

18. 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/ciu3

19. 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.

20. Евдокимова Н. В., Черненькая 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–

21. 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>.

22. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterology*. 2018 Jan;34(1):3–10. doi: 10.1097/MOG.0000000000000410.

23. 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>

24. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa 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.

25. 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/NEJMoa1602615.22.

26. 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.

27. Бахарев С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., Дбар С.Р., Парфенов А.И. COVID 19 и тонкая кишка. Терапевтический архив. 2021; 93 (3):343–347. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200662

28. Pan Lei, Mu Mi, Yang, Pengcheng et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 115, Issue P. 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.

29. Еремина Е. Ю., Герасименко И. В., Шинкевич Е. С. Псевдомембранозный колит у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Медицинский алфавит. 2021; (20): 7–12.

30. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., Сабельникова Е.А., Новиков А.А., Быкова С.В., Дбар С.Р. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Терапевтический архив. 2021; 93 (2):5-14. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200624.
31. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 68–75. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-68-75
32. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В., Пальгова Л.К., Райхельсон К.Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>