

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННАЯ
ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**

Минск БГМУ 2020

УДК 616.98-053.2(075.8)
ББК 57.33я73
К50

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.12.2019 г., протокол № 4

Авторы: О. Н. Довнар-Запольская, Р. Н. Манкевич, О. Н. Романова, Л. И. Матуш, О. А. Преображенская

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Ключарёва; 2-я каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета

Clostridium difficile-ассоциированная инфекция у детей : учебно-методическое пособие / О. Н. Довнар-Запольская [и др.]. – Минск : БГМУ, 2020. – 35 с.

ISBN 978-985-21-0563-7.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, терапии и профилактики *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции у детей.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.98-053.2(075.8)
ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-0563-7

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААД — антибиотикоассоциированная диарея
ААК — антибиотикоассоциированный колит
АБП — антибактериальные препараты
ГДГ — глутаматдегидрогеназа
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИФА — иммуноферментный анализ
ИХА — иммунохроматографический анализ
КДАИ — Clostridium difficile-ассоциированная инфекция
КОЕ — колониеобразующие единицы
ПМК — псевдомембранозный колит
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты
Cl. difficile-ААД — Clostridium difficile-антибиотикоассоциированная диарея
НААТ — (англ. nucleic acid amplification test) тест амплификации нуклеиновых кислот

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 4 ч.

Clostridium difficile в настоящее время является ведущей причиной ААД и основным возбудителем нозокомиальных инфекций в Европе, США, Канаде и Австралии. В нашей стране данной проблеме педиатры уделяют недостаточное внимание, что отнюдь не свидетельствует об отсутствии пациентов с КДАИ. Недостаточная же информированность врачей-педиатров приводит к несвоевременной диагностике и терапии данного заболевания. Все это может угрожать жизни ребенка и привести к летальному исходу. Знания по современным подходам к диагностике и терапии КДАИ необходимы для изучения этой проблемы.

Цель занятия: формирование у студентов академических, социально-личностных и профессиональных компетенций для оказания медицинской помощи пациентам с КДАИ с учетом особенностей клинического течения в зависимости от возраста и реактивности организма ребенка.

Задачи занятия. Студент должен знать:

- этиологию, классификацию, патогенез КДАИ у детей;
- клинические проявления и критерии тяжести КДАИ у детей;
- клинические и эпидемиологические показания к госпитализации детей с КДАИ;

- методы специфической лабораторной диагностики КДАИ у детей;
- принципы лечения КДАИ у детей.

Студент должен уметь:

- проводить физикальное обследование ребенка с КДАИ;
- составлять план обследования ребенка при КДАИ;
- определять показания к госпитализации ребенка при КДАИ;
- оценивать результаты обследования пациентов с КДАИ;
- производить забор материала для бактериологического обследования (мазок или испражнения) в условиях поликлиники и стационара;
- интерпретировать результаты лабораторных (копрограмма, бактериологические методы, серологические, ПЦР) и инструментальных методов диагностики;
- формулировать клинический диагноз при КДАИ;
- оформлять медицинскую документацию.

Студент должен владеть:

- методами сбора анамнеза у пациента с КДАИ;
- методами поэтапного выявления клинической симптоматики, в том числе при ПМК, фульминантной форме ПМК, внекишечных проявлениях КДАИ, рецидивирующем течении КДАИ;
- способами интерпретации результатов современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования, применяемого для диагностики КДАИ.

Требования к исходному уровню знаний. Необходимо повторить:

- из микробиологии, вирусологии, иммунологии: микробиом человека; микробиологическую диагностику бактериальных заболеваний; иммунную систему организма человека и ее возрастные особенности;
- основ медицинского ухода: организацию санитарно-противоэпидемических мероприятий и контроль эффективности их выполнения; основы профилактики внутрибольничного инфицирования;
- педиатрии: наличие практических навыков по выявлению патологических изменений со стороны органов пищеварения, а также по интерпретации лабораторных анализов крови, мочи, кала и др.;
- фармакологии: фармакологические свойства и основы клинического применения лекарственных средств, показания к назначению лекарственных средств;
- инфекционных болезней: этиологию, эпидемиологию, патогенез, клинику, диагностику, дифференциальную диагностику, лечение КДАИ у взрослых; тактику врача при выявлении инфекционного заболевания у пациента; профилактику инфекционных заболеваний;
- эпидемиологии и военной эпидемиологии: учение об эпидемическом процессе; мероприятия в очаге инфекционного заболевания; санитарно-противоэпидемические мероприятия; эпидемиологическую диагностику.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомо-физиологические особенности строения и функции ЖКТ у детей.
2. Характеристика микробного пейзажа кишечника, его особенности у детей.
3. Характеристика *Clostridium difficile*.

Контрольные вопросы по теме занятия.

1. Понятие об ААД.
2. Этиология, эпидемиология, патогенез КДАИ.
3. Опорные клинические признаки КДАИ у детей.
4. Характеристика лабораторных методов диагностики КДАИ.
5. Характеристика инструментальных методов диагностики при КДАИ.
6. Принципы лечения КДАИ у детей.

ВВЕДЕНИЕ

Clostridium difficile (*Cl. difficile*) — одна из важных причин ААД и один из наиболее распространенных патогенов, ассоциированных с системой здравоохранения. Клинические симптомы КДАИ колеблются от бессимптомного носительства, легкого расстройства стула до развития фульминантного течения заболевания, которое характеризуется кишечной непроходимостью, токсическим мегаколоном, гипотензией и шоком. КДАИ у детей встречается реже, чем у взрослых, но ее частота в последнее время увеличивается. К избыточному росту *Cl. difficile* с последующим высвобождением токсинов А и В и развитием КДАИ в виде ААД приводит использование антибиотиков широкого спектра действия, которые нарушают микробный пейзаж толстой кишки.

Во всем мире для практикующих педиатров АБП — это препараты выбора при многих инфекционных заболеваниях. Применение АБП существенно снизило количество тяжелых бактериальных инфекционных заболеваний и летальность у детей, особенно первого года жизни. Широкое и неоправданное применение АБП, в том числе антибиотиков резерва (использование карбапенемов выросло на 45 %, полимиксинов — на 13 %), при неосложненных острых респираторных инфекциях, к сожалению, ставшее уже догматической привычкой, чревато серьезными последствиями, такими как появление антибиотикорезистентности возбудителей. Так, например, во Франции АБП применяют в 24 % случаев, в США — в 25 %, в Канаде — в 38 %. В Дании 60 % детей до двух лет с признаками острых респираторных вирусных инфекций получают минимум один курс АБП ежегодно. В Китае 97 % детей, обратившихся за медицинской помощью, получают антибиотик.

К причинам развития ААД можно отнести не только бесконтрольное применение АБП, но и несоблюдение режима их приема, дозы, возраст пациентов до 5 лет и старше 65 лет, тяжелые соматические заболевания.

ААД — это патологическое состояние, которое характеризуется появлением как минимум трех и более эпизодов неоформленного или водянистого стула в течение 2 или более дней подряд, развившихся на фоне применения АБП или в течение 8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. В литературе нет точных данных относительно частоты развития ААД в детской популяции. В проведенных исследованиях этот показатель колеблется от 5 до 40 %, достигая 62 %. Чаще всего ААД наблюдается у детей в возрасте старше 2 лет независимо от способа введения антибиотика, преимущественно на фоне приема амоксициллина/клавуланата (10–25 %), эритромицина (16 %) и цефалоспоринов (9–43 %). Частота ее возрастает при хирургических вмешательствах, приеме антисекреторных препаратов (прием ингибиторов протонной помпы). В амбулаторной педиатрической практике ААД, по результатам исследований А. Damrongmanee, встречается в 6,2 % случаев, а в стационарах заболевание развивается в 20–25 % случаев.

Cl. difficile в настоящее время признается одним из наиболее частых возбудителей ААД и колита, микроорганизмом, ответственным за развитие подавляющего большинства случаев антибиотикоассоциированного ПМК. Следует отметить, что *Cl. difficile* — не единственная причина ААД, хотя и является наиболее изученной. ААД может быть обусловлена различными патогенами — *Cl. difficile*, *Cl. perfringens* типа А, *Klebsiella oxytoca* (геморрагический колит) и *Candida albicans* (особенно у пациентов с иммунодефицитным состоянием, требующих более длительных сменных курсов антибиотикотерапии). По данным исследования S. Sparks с соавт. (2001), *Cl. perfringens* являлась причиной ААД в 5–20 % случаев, чаще отмечалось выделение энтеротоксигенных *Cl. perfringens* типа А. Энтеротоксин *Cl. perfringens* не всасывается в кишечнике и не обнаруживается в крови пациентов, ограничивая область повреждения слизистой оболочкой кишечника.

По результатам исследований I. Zollner-Schwetz с соавт. (2008), K. M. Hoffmann с соавт. (2010), ААД, обусловленная *Klebsiella oxytoca* (антибиотикоассоциированный геморрагический колит), наблюдалась чаще у пациентов, амбулаторно получавших производные пенициллина, реже — хинолоны и цефалоспорины. Эндоскопически у этих пациентов отмечались отечность, кровоточивость слизистой кишечника и сегментарный характер поражения преимущественно (50–70 %) правых отделов или поперечно-ободочной кишки. Цитотоксический эффект *Klebsiella oxytoca* был доказан культуральным методом в 50 % случаев. R. Krause и соавт., изучая роль *Candida albicans* в развитии ААД у детей и взрослых, отмечали, что повышенный рост этого микроорганизма в образцах стула связан именно с применением АБП.

ААД — полиэтиологичное состояние. И все же большинство исследователей считают, что наиболее значимым инфекционным агентом ААД является *Cl. difficile* и с ней ассоциировано до 10–25 % всех ААД и до 90–100 % случаев ПМК у детей. Число зарегистрированных случаев инфекции *Cl. difficile* составляет в разных странах от десятков тысяч до нескольких миллионов в год, что и обуславливает необходимость выделения инфекции *Cl. difficile* из группы «прочих бактериальных диарей» в самостоятельную проблему, требующую тщательного изучения и контроля.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По современной классификации вид *Cl. difficile* относится к роду *Clostridium*, семейству *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, классу *Clostridia*, типу *Firmicutes*. *Cl. difficile* имеют широкое распространение в окружающей среде, в том числе в почве, воде и фекалиях многих диких, домашних и сельскохозяйственных животных.

Cl. difficile — это грамположительные, спорообразующие, облигатно-анаэробные бактерии. Факторами патогенности являются экзотоксины, вызывающие цитопатогенный и энтеротоксический эффекты. *Cl. difficile* могут существовать в виде вегетирующих форм и спор. Последние устойчивы к нагреванию и способны к длительному, до 22 недель, существованию во внешней среде. Оптимальная температура роста вегетативных форм составляет от 30 до 37 °С.

Возбудитель чувствителен к хлоргексидину, не поддается влиянию антисептиков, содержащих алкоголь. Вегетирующие формы *Cl. difficile* погибают под воздействием желудочного сока, но только при очень низких значениях pH — от 1 до 3,5, и выживают при pH равной 4 и более. При этом стоит подчеркнуть, что споры не гибнут при низких значениях pH. *Cl. difficile*, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитным бактериям. Их роль в процессе метаболизма важна. Однако *Cl. difficile*, продуцирующие токсины, переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов, особенно как возбудители ПМК.

Одной из основных особенностей микробиологии кишечника у детей раннего возраста является высокий уровень колонизации токсигенными штаммами *Cl. difficile* при отсутствии клинической картины заболевания. Наиболее высокая колонизация *Cl. difficile* регистрируется у новорожденных (до 70 %). Однако наличие токсигенных штаммов у них не приводит к развитию диареи, что объясняется отсутствием у этой группы пациентов высокоаффинных рецепторов к токсину А. По результатам исследований S. Jangi, J. T. Lamont (2010), у здоровых детей младше 1 месяца жизни *Cl. difficile*

обнаруживаются в среднем в 37 % образцов стула. Затем к 6-месячному возрасту этот показатель снижается до 30 %, а к 1 году составляет около 10 %. После года процент бессимптомного носительства *Cl. difficile* снижается, достигая к 3 годам уровня 3 %, характерного для взрослого населения.

Частота бессимптомного носительства штаммов *Cl. difficile* в кишечнике достигает у здоровых взрослых 1–3 %, у новорожденных — 30–50 %, у пациентов стационаров — 20–50 % и у пожилых людей в домах престарелых — 57 %.

Данные по изучению эпидемиологии *Cl. difficile* у детей немногочисленны из-за ограниченного эпиднадзора, недостаточного количества исследований, проводимых в педиатрической популяции. В Англии детей младше 2 лет исключают из обследования на *Cl. difficile*, что связано с высоким процентом бактерионосительства в данной возрастной группе. Подобная практика существует и в большинстве Европейских стран и в Америке. Проведение эпиднадзора за *Cl. difficile* в стационарных педиатрических учреждениях не включает случаи у детей младше 2 лет.

В то же время в исследовании, проведенном S. Pai, S. H. Aliyu в 2012 г., включавшем 75 детей с *Cl. difficile*-ААД, максимум заболеваемости установлен в группе детей младше 2 лет. При этом 37 (49,3 %) пациентам оказывалась медицинская помощь, 55 (74 %) получали антибиотики за месяц до исследования. Клинически у 50 (67 %) пациентов отмечался обильный жидкий стул до 5 раз в день. Наиболее часто назначаемыми антибиотиками в данном исследовании были цефалоспорины, что отражает более широкое их применение у детей в целом. В исследованиях J. Kim и соавт. (2008) сообщается о неуклонном росте ежегодной заболеваемости *Cl. difficile*-ААД среди детей в стационарах США, и за 5-летний период с 2001 по 2006 гг. отмечался рост с 2,6 до 4 случаев на 1000 госпитализаций. Средний возраст детей составил 4 года, из них 26 % госпитализированных были в возрасте до 1 года и 5 % — новорожденные. Авторами отмечено увеличение случаев заболеваемости *Cl. difficile*-ААД в возрастной группе от 5 до 17 лет.

КДАИ официально признается нозокомиальной или, по современной терминологии, инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи. Большинство ее случаев ассоциировано с экзогенным инфицированием пациентов во время пребывания в стационаре. В странах Европы и Северной Америки на долю *Cl. difficile* приходится до 20 % всех ААД и 40–45 % всех случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В Азии КДАИ регистрируется реже, чем в странах Европы и США, но более 70 % серотипов *Cl. difficile*, распространенных в Азии, не относятся ни к одному из 23 «европейских» штаммов, а 11 % штаммов вообще не риботипированы. В работах российских авторов *Cl. difficile*-ААД составляет 14,7 % от общего числа ААК. Как показывают эпидемиологические расследования, удельный

вес внутрибольничных инфекций, обусловленных *Cl. difficile*, постоянно растет, особенно в тех странах, где налажена лабораторная диагностика. Данный вид ААД протекает в тяжелой форме, приводящей в 97 % случаев к развитию ПМК.

Основным источником передачи спор *Cl. difficile* в учреждениях здравоохранения являются руки медицинского персонала, ухаживающих лиц и предметы медицинского назначения (инструментарий, стетоскопы, термометры, раковины, судна и др.). В эпидемиологических исследованиях показано, что *Cl. difficile* часто обнаруживаются при взятии посевов в палатах, включая пол, дверные ручки, мебель, а также выделяются спустя недели после выписки пациента, перенесшего ААД.

Риск колонизации кишечника *Cl. difficile* возрастает пропорционально длительности госпитализации пациентов, и каждая последующая неделя нахождения в стационаре увеличивает риск инфицирования на 8 %. Частота развития ААД, вызванной *Cl. difficile*, составляет около 10 % после 2 недель госпитализации и достигает 50 % после 4 и более недель.

Эпидемические вспышки наиболее характерны для отделений интенсивной терапии, хирургических, онкогематологических отделений, педиатрических центров, центров экстракорпоральной детоксикации, трансплантологии и учреждений длительного ухода.

Доказано, что все штаммы *Cl. difficile* имеют одинаковое эпидемиологическое значение. Описаны многочисленные вспышки, вызванные наиболее широко распространенными штаммами. Так, в стационарах Великобритании часто выделяют один и тот же штамм, получивший название «риботип 1», а КДАИ в медицинских учреждениях Японии, расположенных в различных отдаленных регионах страны, была вызвана одним и тем же штаммом (риботип smz). Однако, несмотря на существование так называемых эпидемических штаммов, высокая частота *Cl. difficile*-ААД в определенных условиях может иметь неклональный тип вспышки. Циркуляция нескольких штаммов возбудителя в одном учреждении может затруднять проведение эпидемиологического анализа. Штаммы *Cl. difficile*, постоянно продуцирующие токсины А и В, и штаммы с вариабельным токсинообразованием имеют различное эпидемиологическое значение. Эпидемические штаммы продуцируют, как правило, два токсина, чем и отличаются от штаммов, выделенных из окружающей среды вне стационара.

В исследовании I. Adlerbertha и соавт. (2014) методом ПЦР риботипирования и картирования генов изучена стойкость риботипов *Cl. difficile* в микробиоме детей. Исследованы фекальные образцы 42 детей при рождении и в возрасте 12, 18 или 36 месяцев. Среди 59 штаммов *Cl. difficile* 71 % был токсинпродуциющим. Более половины штаммов, выделенных от новорожденных в исследовании, принадлежали к риботипам 001 и 014 (32 и

19 % соответственно). С риботипом 001 связывают рецидивирующее течение *Cl. difficile*-ААД, что, вероятно, связано с эффективным производством токсинов и высокой скоростью споруляции. Почти все штаммы риботипа 014 выделены у 25 % детей старше 2-месячного возраста, что может свидетельствовать о приобретении ими этих патогенов за пределами стационаров или роддомов.

В исследовании S. Khanna (2013), проведенном в США за период 1991–2009 гг., выявлены 92 случая *Cl. difficile*-ААД среди детского населения, из них 75 % случаев отнесены к КДАИ, не связанной с оказанием медицинской помощи. Средний возраст детей составлял 2,3 года. За этот период наблюдений отмечено увеличение общей заболеваемости *Cl. difficile*-ААД в 12,5 раз — с 2,6 (1991–1997) до 32,6 (2004–2009) на 100 000 населения ($P < 0,0001$). Одновременно в 10,5 раз отмечалось увеличение внебольничной заболеваемости — с 2,2 до 23,4 на 100 000 детей соответственно. В 72 % случаев прослеживалась явная связь с применением АБП за 10–12 недель до заболевания.

Инфицирование *Cl. difficile* может осуществляться как экзогенным (передача из внешних источников), так и эндогенным путем (активация собственной микрофлоры). Однако не вызывает сомнения тот факт, что предсуществующий эндогенный резервуар *Cl. difficile* не является обязательным условием развития клинически манифестных форм инфекции, и в подавляющем большинстве случаев возбудитель попадает в организм из внешней среды.

Cl. difficile часто обнаруживаются в различных источниках окружающей среды вне условий лечебного учреждения: в почве, плавательных бассейнах, естественных водоемах (морях, реках), в водопроводной воде. Однако роль данного факта остается также неясной. Высказывались предположения, что резервуаром *Cl. difficile* являются домашние животные, но выяснилось, что штаммы *Cl. difficile* у животных отличны от тех, что вызывают инфекцию у людей.

Общепризнанный фактор риска развития КДАИ — применение антибиотиков. Фактически антибактериальная терапия играет роль пускового механизма (триггера), нарушающего микроэкоцистему и аминокислотный состав кишечной среды и создающего тем самым необходимые условия для *Cl. difficile*. В многочисленных исследованиях (V. Morinville, J. McDonald (2005), J. G. Spivack, S. C. Eppes, J. D. Klein (2003), E. J. Klein, D. R. Boster, J. R. Stapp, J. G. Wells, X. Qin с соавт. (2006)) доказано, что АБП являются ключевым фактором риска развития КДАИ. V. Stevens и соавт. в своем исследовании установили важным фактором, предрасполагающим к развитию КДАИ, сочетание длительности госпитализации и воздействие АБП. Российские исследователи показали, что на фоне приема цефалоспоринов III поколения в условиях стационара риск развития *Cl. difficile*-ААД возрастает до 72,88 % и значительно превышает частоту в амбулаторных условиях (27,12 %).

Но прием аминопенициллинов гораздо чаще приводит к развитию *Cl. difficile*-ААД в амбулаторных условиях, чем в стационаре (85,71 против 14,29 % соответственно). Авторы пришли к выводу, что к факторам риска КДАИ у детей следует относить прием цефалоспоринов III поколения в условиях стационара и аминопенициллинов в поликлинической практике. Однако клинически манифестные формы внебольничной КДАИ встречаются редко и составляют менее 1 случая на 10 000 амбулаторных пациентов, получающих АБП, что в очередной раз доказывает внутрибольничный характер инфекции.

Важную роль в развитии заболевания играет иммунная система хозяина, о чем свидетельствуют более высокая скорость инфицирования и тяжелое течение заболевания у лиц, не имеющих эффективного гуморального иммунного ответа. Исследования последних лет ярко показывают тесную связь *Cl. difficile* с наличием сопутствующих заболеваний, таких как гематоонкология, иммунодефициты и воспалительные заболевания кишечника. В исследовании S. Pai (2012), из 68 пациентов *Cl. difficile* выявлены у 59,5 % пациентов и доказан внутрибольничный путь инфицирования. При этом 12 (17,6 %) имели злокачественные заболевания крови и 20 (29 %) — солидные опухоли органов. Обе группы пациентов получали химиотерапию во время исследования или ранее.

ПАТОГЕНЕЗ

Ключевыми звеньями КДАИ являются:

- 1) нарушение микроэкосистемы кишечника в результате использования антибиотиков, противоопухолевых и других препаратов, обладающих антимикробной активностью;
- 2) колонизация кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile*;
- 3) продукция возбудителем токсинов А и/или В;
- 4) повреждение слизистой оболочки кишечника и развитие воспалительного процесса.

Для того чтобы *Cl. difficile* могли вызвать заболевание, пациент должен иметь контакт со спорами токсинпродуцирующих штаммов *Cl. difficile* при изменении микробного пейзажа толстой кишки, что способствует колонизации. *Cl. difficile*-ААД развивается только при снижении колонизационной резистентности нормальной микробиоты кишечника, что способствует адгезии возбудителя к клеткам слизистой оболочки. Популяция *Cl. difficile* в составе микробиома кишечника не должна превышать 0,001–0,01 %. В случае же приема АБП, угнетающих рост штаммов кишечной микробиоты, которая в норме подавляет жизнедеятельность *Cl. difficile*, популяция ее возрастает до 15–40 %. У пациентов с клинически манифестными формами болезни плот-

ность колонизации кишечника *Cl. difficile* составляет, как правило, более 10^8 КОЕ/мл. Вегетативные формы размножаются непосредственно в просвете толстой кишки. Воздействие токсинов *Cl. difficile* на слизистую оболочку толстой кишки замыкает «порочный круг», сформировавшийся под влиянием фактора, нарушающего микроэкоцистему кишечника. Повреждение колоноцитов, секреция жидкости в просвет кишечника и развитие местной воспалительной реакции приводят к развитию диареи, нарушению трофики кишечного эпителия и усугублению изменений состава микробиоценоза.

К факторам патогенности *Cl. difficile* относят:

- токсин А (энтеротоксин) — биологический эффект связан со способностью к хемотаксису, индукцией геморрагического некроза, образованием цитокинов с последующей гиперсекрецией жидкости;
- токсин В (цитотоксин) — индуцирует деполимеризацию актина с разрушением клеточного скелета;
- фактор адгезии — опосредует присоединение бактерий к клеткам толстой кишки;
- гиалуронидазу — вызывает расщепление гиалуроновой кислоты;
- спорообразование — способ выживания в больничных условиях в течение нескольких месяцев.

Энтеротоксичность *Cl. difficile* реализуется двумя путями. Прямой эффект заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки. Непрямой эффект обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов.

Способность к синтезу факторов патогенности *Cl. difficile* обусловлена наличием локуса патогенности (PaLoc), содержащего гены *tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdE*, *tcdD*. Основной патофизиологический эффект *Cl. difficile* реализуется токсином А (*tcdA*), который является энтеротоксином, и токсином В (*tcdB*), оказывающим цитотоксический эффект. Цитопатический эффект *tcdB* в 10 раз сильнее, чем аналогичный эффект *tcdA*, но оба токсина тропны к клеткам видов клеток в организме человека.

В настоящее время доказано, что *tcdA* повышает секрецию жидкости в просвет кишечника, стимулирует гуанилатциклазу, и способствует развитию диареи. *TcdA* связывается со специфическими рецепторами на апикальной поверхности эпителиальных клеток, вызывает изменения цитоскелета и повреждение плотных соединений между клетками, способствует проникновению *tcdA* внутрь клетки, присоединению к базальной мембране, повышению проницаемости сосудов, выбросу нейропептидов (нейротенина, субстанции Р) и провоспалительных цитокинов (лейкотриенов, простагландина Е₂, IL-1, IL-6, TNF-β), апоптозу эпителиальных клеток, образованию псевдомембран, гиперсекреции воды и электролитов.

В последние годы появились новые высоковирулентные штаммы *Cl. difficile* (риботипы 027, 078, 106), резистентные к фторхинолонам и цефалоспорином II–III поколений, с которыми связывают увеличение частоты и тяжести КДАИ с летальностью от 4,9 до 22 %.

Гипервирулентный штамм *Cl. difficile* риботипа NAP1/027 продуцирует бинарный токсин (CDT), который усиливает адгезию и колонизацию микроба, образует на мембране энтероцитов комплекс, способный нарушать структуру цитоскелета и вызывать апоптоз энтероцитов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период в случае *Cl. difficile*-ААД у детей составляет от 2 до 6 дней. В 85–92 % случаев симптомы развиваются во время приема АБП, в 8–15 % имеет место отсроченное начало (до 10 недель). Ранними симптомами являются чувство абдоминального дискомфорта, боли, возможны тенезмы, вздутие живота.

Несмотря на высокую частоту инфицирования *Cl. difficile* новорожденных, симптомы диареи у них наблюдаются редко. Многочисленные исследования не смогли продемонстрировать взаимосвязь между обнаружением токсигенной *Cl. difficile* и заболеваниями, сопровождающимися диареей у детей младше двух лет. Причины этой резистентности в настоящее время изучаются. Однако есть данные, подтверждающие патогенность *Cl. difficile* у младенцев и детей младшего возраста, с описанием и регистрацией случаев *Cl. difficile*-ААД среди данной популяции детей.

В настоящее время выделяют 3 основные клинические формы КДАИ:

- 1) ААД — от самоограничивающихся легких форм до тяжелой холероподобной диареи;
- 2) ААК различной степени тяжести до фульминантных, а иногда фатальных форм, в отдельных случаях — с рецидивирующим течением;
- 3) ПМК.

Российские коллеги предлагают использовать в практическом здравоохранении следующую клиническую классификацию *Cl. difficile*-ААД (И. В. Николаева, И. В. Шестакова, Г. Х. Муртазина, 2017):

- 1) по месту возникновения:
 - внутрибольничная;
 - внебольничная;
- 2) по форме:
 - клинически выраженная;
 - бессимптомная (бактерионосительство токсигенной *Cl. difficile*);

3) по степени тяжести:

- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая;
- фульминантная;

4) по течению:

- с рецидивами;
- без рецидивов;

5) с осложнениями:

- токсический мегаколон;
- перфорация толстой кишки;
- перитонит;
- экссудативная энтеропатия;
- сепсис;
- бактериемия;
- острая почечная недостаточность;
- асцит.

Клинические проявления *Cl. difficile*-ААД варьируют от бессимптомной колонизации, легкой диареи до развития ПМК, осложненного токсическим мегаколоном, перфорацией кишечника, сепсисом, септическим шоком с полиорганной недостаточностью. Критерии тяжести течения *Cl. difficile*-ААД:

1) Легкое течение:

- диарея (неоформленный стул 3 или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе;
- отмена АБТ, как правило, приводит к исчезновению симптомов;
- морфологические изменения не характерны.

2) Среднетяжелое течение (умеренная активность процесса):

- диарея (неоформленный стул 3 или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе, лихорадкой до субфебрильных цифр, умеренная интоксикация);
- отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов;
- морфологические изменения — сегментарный геморрагический колит.

3) Тяжелое течение:

- водянистая диарея с кровью, снижение уровня альбумина < 30 г/л в сочетании с одним из следующих симптомов: лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$ /л, выраженная болезненность при пальпации живота, метеоризм;
- отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов;
- морфологические изменения — ПМК.

4) Осложненное течение — водянистая диарея с кровью + один из нижеперечисленных симптомов:

- гипотензия;

- лихорадка выше 38,5 °С;
- илеус;
- изменение сознания;
- лейкоциты $> 25 \times 10^9/\text{л}$ или $< 2 \times 10^9/\text{л}$;
- полиорганная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная, печеночная недостаточность и др.).

5) Рецидив болезни — повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии.

Бессимптомные носители могут быть резервуаром *Cl. difficile*. Единого мнения о роли бессимптомного носительства *Cl. difficile* в развитии патологии человека пока нет. Однако обнаружение бессимптомного носительства у госпитализированного пациента не является клинически значимым и не влияет на лечебную тактику.

Легкое течение КДАИ характеризуется, как правило, острым началом через 5–10 дней после применения antimicrobного препарата (иногда с первых дней начала антибактериальной терапии или даже спустя 10 и более недель после ее прекращения). Типичным симптомом является диарея, определяемая как увеличение частоты стула до 3 и более раз в сутки, сопровождаемое изменением консистенции (разжижением) испражнений, умеренными болями и дискомфортом в животе. Диарея протекает легко, без дегидратации. Отмена АБП часто приводит к исчезновению симптомов инфекции.

Среднетяжелое течение КДАИ характеризуется выраженной лихорадкой, умеренной диареей с симптомами колита, болями и дискомфортом в нижних отделах живота, усиливающимися при пальпации. Стул частый, жидкий до 10–15 раз в сутки, с патологическими примесями в виде слизи и крови. Отмена АБП не приводит к полному исчезновению симптомов.

Тяжелое течение КДАИ, согласно определению Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2014), — это случаи заболевания, протекающие с явлениями тяжелого колита при наличии у пациента одного или более неблагоприятных прогностических факторов, к которым относятся:

- возраст пациента до 5 лет или ≥ 65 лет;
- выраженный лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9/\text{л}$);
- снижение уровня альбумина сыворотки (< 25 г/л);
- увеличение уровня креатинина сыворотки (≥ 133 мкмоль/л).

ПМК — это глубокое повреждение кишечной стенки, этиологическим фактором которого являются только *Cl. difficile* с формированием псевдомембран из фибрина, наслоившегося на некротизированные участки кишечного эпителия с морфологическим подтверждением. Возможны такие осложнения, как перфорация кишки, перитонит, нарушение электролитного баланса, токсический мегаколон. Летальность составляет около 30 %. Клиника ПМК

характеризуется частым жидким стулом, тяжелой интоксикацией, гектической лихорадкой, болями в животе, снижением артериального давления, появлением периферических отеков.

ПМК у детей независимо от возраста развивается остро, отмечаются отказ от еды, лихорадка, интоксикация, диарея, срыгивания, тошнота, рвота, вздутие и боли в животе спастического характера (абдоминальные колики), болезненность при пальпации живота по ходу толстой кишки. Характерна водянистая диарея с частотой стула до 15–30 раз в сутки, нередко — с примесью крови, слизи, гноя. При развитии кишечной непроходимости диарея может быть умеренной или даже отсутствовать, наблюдается секвестрация жидкости в дилатированной атоничной толстой кишке. Характерна лихорадка 38,5–40 °С, боли в животе схваткообразного или постоянного характера. В общем анализе крови выявляется лейкоцитоз ($10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$) вплоть до лейкомоидной реакции ($> 50 \times 10^9/\text{л}$).

Фульминантная форма ПМК развивается у 3–8 % пациентов с *Cl. difficile*-ААД, приводя к летальности до 80 %. Пациентов беспокоят выраженные боли в нижних отделах живота или диффузного характера, диарея (часто водянистая, в редких случаях с примесью крови), напряжение мышц передней брюшной стенки, лихорадка. Отмечаются гиповолемия, лактацидоз, выраженный лейкоцитоз до $40 \times 10^9/\text{л}$ и более. Характерны осложнения в форме кишечной непроходимости, токсического мегаколона, перфорации толстой кишки с развитием перитонита и септического шока.

Крайне тяжелые и летальные случаи КДАИ в большинстве случаев отмечаются на фоне выраженной нейтропении, у младенцев с болезнью Гиршпрунга и с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Имеются сообщения о тяжелом с летальным исходом ПМК у новорожденных и детей младше двух лет. Однако, учитывая высокую частоту носительства токсигенных *Cl. difficile* в этой возрастной группе, трудно точно установить, является ли *Cl. difficile* причинно-следственной или случайной находкой.

Внекишечные проявления *Cl. difficile*-ААД достаточно редки и включают поражение кожи, мягких тканей, бактериемию, остеомиелит и реактивный артрит.

Рецидивирующее течение *Cl. difficile*-ААД наблюдается в 12–30 % случаев, о чем свидетельствует возобновление клинических симптомов в течение 8 недель после завершения лечения или в течение 8 недель после начала первого эпизода. Клинические проявления и симптомы рецидива, как правило, похожи на те, которые наблюдались в начальном эпизоде. Если у пациента был один рецидив, частота дальнейших рецидивов увеличивается до 40–65 %.

Причиной рецидивов является предыдущий инфицирующий штамм бактерии или реинфекция новым штаммом. В патогенезе рецидива предпо-

лагается, что существенную роль играют способность *Cl. difficile* формировать биопленки, защищающие бактерию от неблагоприятных внешних воздействий (АБП, иммунного ответа и т. д.), формирование споровых форм, низкий уровень антител к антитоксинам и нарушение кишечной микробиоты. Антибиотикорезистентность не является предрасполагающим фактором развития рецидива *Cl. difficile*-ААД.

Рецидивы *Cl. difficile*-ААД повышают риск развития летального исхода и являются причиной длительной изоляции пациента и высокой стоимости лечения. Наличие трех факторов риска (госпитализация, прием АБП и ингибиторов протонной помпы) достоверно повышает риск рецидива независимо от возраста пациента.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика КДАИ у детей затруднена. Утвержденных клинических критериев, которые надежно дифференцируют колонизацию *Cl. difficile* (где положительный анализ кала — случайная находка) и инфекцию, не существует. Также нет теста, который может различать колонизацию и инфекцию, учитывая, что *Cl. difficile* часто вызывают бессимптомную колонизацию у новорожденных, младенцев и детей младшего возраста. В этой возрастной популяции обнаружение *Cl. difficile* или их токсина в образце кала часто является случайной находкой.

Диагностика заболеваний, ассоциированных с КДАИ, основывается на жалобах, анамнезе, факторах риска и лабораторной диагностике. При изучении анамнеза пациентов с КДАИ следует обращать внимание на следующие факторы риска:

- появление диарейного синдрома после антибактериальной терапии в течение последних 8 недель;
- возникновение диареи через 72 ч после госпитализации в стационар;
- проведение лучевой терапии у иммунокомпроментированных пациентов без курса АБП.

Согласно клиническим рекомендациям Общества инфекционных болезней Америки (IDSA) и Общества эпидемиологов здравоохранения Америки (SHEA) обследование на *Cl. difficile* рекомендуется проводить у детей ≥ 2 лет с длительной или ухудшающейся диареей и факторами риска (например, воспалительные заболевания кишечника, иммуносупрессивные состояния) или соответствующими рисками (например, контакт с системой здравоохранения или недавнее проведение антибактериальной терапии). Если клинические симптомы и анамнез — достаточно рутинные методы и помогают практическому врачу только заподозрить заболевание, то лабора-

торные методы с выявлением токсинов *Cl. difficile* или токсигенных штаммов в фекалиях пациента позволяют диагностировать КДАИ. Учитывая высокую скорость колонизации *Cl. difficile* в раннем возрасте, необходимы следующие возрастные критерии для специфического обследования:

- 1) дети в возрасте до 12 месяцев с болезнью Гиршпрунга или другими нарушениями моторики кишечника;
- 2) дети в возрасте от 1 до 3 лет, у которых были исключены другие причины диареи или существует подозрение на КДАИ;
- 3) дети в возрасте старше 3 лет с клиническими проявлениями КДАИ и сопутствующими факторами риска.

Основные критерии диагностики КДАИ, согласно методическим рекомендациям 2017 г. IDSA и SHEA, включают один из предложенных критериев (использование теста на токсин в стуле как часть многоступенчатого алгоритма):

- 1) ГДГ + токсин А или ГДГ + токсин В, а подтверждающим тестом является NAAT;
- 2) NAAT + токсин А или NAAT + токсин В, а не только один NAAT;
- 3) при развитии ПМК выявление характерных эндоскопических проявлений при фиброколоноскопии и/или патоморфологических изменений при гистологическом исследовании.

Следует помнить, что при длительном хранении образца кала для исследования (более 2 ч), результат исследования может быть отрицательным из-за разрушения токсинов *Cl. difficile*. Если исследование невозможно провести в течение 2 ч, необходимо образец кала хранить при температуре 4 °С. Следует помнить, что:

- 1) повторное тестирование после 1-го отрицательного анализа не рекомендуется проводить в течение 7 дней;
- 2) отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают наличия возбудителя.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГДГ *CL. DIFFICILE* В КАЛЕ

ГДГ — родоспецифический фермент, превращающий глутамат в α -кетоглутарат, присутствует у многих представителей рода *Clostridium*, в том числе у *Cl. difficile* независимо от токсигенности штамма. Его определение рекомендуется в качестве скрининга присутствия *Cl. difficile*, и используют ИХА и/или ИФА. Специфичность данного теста невысока из-за наличия данного фермента у других представителей рода *Clostridium*, но, учитывая низкую себестоимость, возможно использовать его как скрининг при диагностике инфекции *Cl. difficile*. При положительном результате данного теста далее проводится тестирование на наличие токсинов *Cl. difficile*.

Определение токсинов А и В *Cl. difficile* в кале проводят при помощи следующих методов:

- ИФА и/или ИХА;
- культуральный метод с последующим определением токсигенности выделенной чистой культуры *Cl. difficile*;
- ПЦР;
- биологический метод на культуре клеток по цитопатическому действию.

ИФА кала для определения токсинов А и/или В *Cl. difficile* обладает чувствительностью 75–95 % и специфичностью 83–98 %. Достаточно низкая себестоимость диагностических наборов, стандартизация и воспроизводимость позволяют использовать этот метод как скрининг. Выявление токсинов *Cl. difficile* необходимо проводить у всех пациентов с хронической диареей.

В последние годы используются комбинированные ИФА-тесты для определения ГДГ и токсинов *Cl. difficile*. Данные тесты выполняются очень быстро, а их стоимость ниже стоимости молекулярно-генетических методов. Однако следует помнить, что встречаются токсигенные штаммы *Cl. difficile*, имеющие мутацию гена *tcdA*, вызывающие заболевания и продуцирующие токсин А, который не определяется серологическим методом.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ КДАИ

Молекулярные методы (ПЦР, риботипирование, мультилокусный анализ и др.) позволяют определять присутствие в кале генома *Cl. difficile* и его репликацию.

НААТ, включая ПЦР в реальном времени и петлевидную изотермическую амплификацию, обнаруживает гены, кодирующие токсин А и/или В (*tcdA* и *tcdB*). Чувствительность метода — 95 %, специфичность более 97 %, однако этот метод не отличает колонизацию от КДАИ и является дорогостоящим.

Многолокусные ПЦР-панели могут определить несколько возбудителей заболеваний ЖКТ одновременно, следовательно, при применении этого теста у детей с острой диареей может быть обнаружена коинфекция *Cl. difficile* с другими кишечными патогенами.

Для выявления токсигенного штамма *Cl. difficile* используются несколько различных модификаций ПЦР (например, тест-система Becton Dickinson (BD) MAX Cdiff). Чувствительность — 95,5 %, и специфичность — 99 %. При использовании метода BD MAX Cdiff отмечена корреляция между положительным результатом и выявлением токсигенного штамма *Cl. difficile*, составляющая 98,5 %.

При проведении ПЦР-диагностики также определяется токсигенность *Cl. difficile* и наличие других факторов патогенности. Для выявления ток-

сигенных штаммов *Cl. difficile* используется амплификация специфических участков генома возбудителя, кодирующих токсин А и/или В.

Подход к диагностике, представленный ниже, в значительной степени совместим с рекомендациями Комитета по инфекционным заболеваниям Американской академии педиатрии (2018). Таким образом, для определения КДАИ необходимо применять либо только NAAT для токсигенного штамма *Cl. difficile*, либо многоступенчатый алгоритм, состоящий из начального ИФА-теста для скрининга антигена ГДГ и токсинов А и В с последующим NAAT, если ИФА-тесты являются противоречивыми.

Хорошая чувствительность и высокая специфичность NAAT вместе с его оперативностью дают возможность быстрой изоляции и лечения пациентов с КДАИ, что значительно снижает возможность ее распространения у госпитализированных пациентов в стационарах и улучшает исходы заболевания. Многоступенчатый алгоритм является менее дорогостоящим вариантом, но занимает немного больше времени по сравнению с NAAT.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Золотым стандартом лабораторной диагностики КДАИ в настоящее время является выделение токсигенной культуры с определением ее цитотоксичности.

Для выделения *Cl. difficile* используется описанная W. L. George и соавт. питательная среда (CCFA), приготовленная на основе яичного желтка и содержащая в качестве селективных компонентов цикloserин и цефокситин, подавляющие рост других микроорганизмов, а также фруктозу. Данная среда является одновременно селективной и дифференциально-диагностической и позволяет определить *Cl. difficile* в исследуемом материале при условии, что плотность микробной популяции составляет не менее $6 \cdot 10^{10}$ бактерий в 1 г фекалий. Как и для большинства кластридий, рост *Cl. difficile* на агаре сопровождается образованием характерного запаха, описываемого как запах лошадиного помета.

Чувствительность и специфичность этой методики — более 97 %. С помощью культурального метода возможно идентифицировать возбудителя и определить его токсигенность. Одним из преимуществ является возможность определения чувствительности к АБП, а недостатком метода является его высокая себестоимость (анаэробное оборудование), трудоемкость и длительность ожидания результатов (от 2 до 7 дней). Этот метод в настоящее время редко используется как рутинный диагностический тест, он необходим для определения чувствительности клинических штаммов *Cl. difficile* к АБП и эпидемиологического надзора за инфекцией.

В России предложен трехэтапный алгоритм диагностики, который включает исследование образца просветленных фекалий методом ИФА, далее определение токсинов А и В методом ИФА и третий этап — использование культурального метода с определением чувствительности к антибиотикам.

К неспецифическим лабораторным исследованиям следует отнести общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок и фракции, креатинин, электролиты — калий, натрий, хлор), копрограмму.

В общем анализе крови при манифестных формах выявляются: лейкоцитоз, превышающий в тяжелых случаях $15 \cdot 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Лейкемоидная реакция, при которой количество лейкоцитов может превышать $40\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$, является неблагоприятным прогностическим признаком.

В копрограмме можно обнаружить появление слизи, эритроцитов, увеличение количества лейкоцитов, иногда выявляются кристаллы Шарко-Лейдена.

При тяжелом течении болезни при биохимическом исследовании наблюдается гипопроteinемия, гипоальбуминемия (менее 30 г/л), гиперкреатининемия (свыше 50 % от первоначального уровня), электролитные нарушения (гипокалиемия).

Инструментальная диагностика КДАИ

Эндоскопические методы исследования следует проводить только при наличии выраженных клинических проявлений КДАИ с отрицательным лабораторным тестом или необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями толстой кишки (например, воспалительные заболевания кишечника) в связи с высоким риском перфорации кишечника. Эндоскопическая диагностика ПМК достаточна для верификации диагноза КДАИ.

При ректосигмоидоскопии или колоноскопии толстой кишки выявляются воспалительные изменения слизистой оболочки — от очаговых участков гиперемии до изъязвлений и характерных проявлений ПМК в виде обнаружения на слизистой толстой кишки псевдомембран — округлых, слегка возвышающихся желтоватых бляшек из некротизированного эпителия, пропитанных фибрином. Псевдомембраны в большинстве случаев обнаруживаются в ректосигмоидном отделе толстой кишки, в редких случаях — в проксимальных отделах толстой кишки, поэтому предпочтительным методом эндоскопической диагностики ПМК является фиброколоноскопия.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Биопсия не является высокоспецифичным методом исследования, однако в большинстве случаев она позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с язвенным колитом, болезнью Крона и другими заболеваниями. Гистологически псевдомембраны представлены фибрином, нейтрофилами, эпителиальным детритом. В слизистой оболочке толстой кишки выявляют кистозное расширение желез и очаги фибринозного некроза.

Компьютерная томография и эзография при ПМК выявляют утолщение или диффузный отек стенки толстой кишки с явлениями периколита и, в тяжелых случаях, выпот в брюшной полости. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с другими заболеваниями. Косвенные УЗИ-признаки ПМК: слоистость, утолщение и снижение эхогенности стенки толстой кишки, сглаженность гаустр, отек околокишечной клетчатки, инфильтрация и неоднородность эхо-структуры брыжейки сигмовидной кишки.

ЛЕЧЕНИЕ

Непременным условием начала лечения КДАИ является отмена процирующего АБП, изоляция пациента в отдельную палату или бокс с целью предотвращения вспышки инфекции в стационаре. Инфекционный контроль за пациентом включает контактные меры предосторожности в виде надевания халатов и перчаток при уходе за пациентом с КДАИ. Руки персонала могут стать загрязненными спорами *Cl. difficile*, особенно когда перчатки не используются, подвергаясь фекальному загрязнению. Ношение перчаток в сочетании с гигиеной рук уменьшает концентрацию *Cl. difficile* на руках медицинского персонала. Следует также соблюдать осторожность, чтобы предотвратить загрязнение рук при снятии перчаток. *Cl. difficile* были обнаружены на униформе медсестер, но нет никаких доказательств того, что униформа является источником передачи инфекции пациентам. Однако использование специальных халатов рекомендуется, так как это предотвращает загрязнение униформы медицинского персонала *Cl. difficile* и снижает передачу других кишечных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

В многочисленных исследованиях доказано, что применение АБП, за исключением метронидазола и ванкомицина, увеличивает продолжительность течения КДАИ и риск рецидива инфекции у детей.

В случае, когда основной инфекционный процесс требует применения АБП, необходимо свести применение АБП к минимуму и использовать препараты узкого спектра действия.

Существуют методические рекомендации по этиотропной и дополнительной терапии КДАИ.

Основные принципы лечения КДАИ у детей:

- 1) при бессимптомном носительстве *Cl. difficile* лечение не проводится;
- 2) срочная отмена используемых АБП;
- 3) показания для назначения этиотропной терапии КДАИ:
 - тяжелые формы заболевания;
 - диарея, продолжающаяся после отмены АБП;
 - рецидив диареи при повторном применении АБП;
- 4) препараты выбора для этиотропной терапии КДАИ: метронидазол, ванкомицин.

Исследования, сравнивающие метронидазол и ванкомицин для лечения КДАИ у детей, ограничены. Однако по результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что пероральное применение метронидазола или ванкомицина показывает хорошие результаты.

Дозы препаратов и длительность их применения для этиотропной терапии зависят от тяжести инфекционного процесса (таблица).

Рекомендации по лечению КДАИ у детей (Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children, 2017)

Клинические проявления	Рекомендуемая терапия	Дозировка	Максимальная дозировка	Уровень доказательности/ качество доказательной базы
Первый эпизод, не тяжелый	Метронидазол 10 дней per os	7,5 мг/кг разово 3–4 раза в день	500 мг 3 или 4 раза в день	Слабый/низкий
	Ванкомицин 10 дней per os	10 мг/кг разово 4 раза в день	125 мг 4 раза в день	Слабый/низкий
Первый эпизод, тяжелый / фульминантный	Ванкомицин 10 дней (per os или per rectum) с метронидазолом (10 дней внутривенно*) или без него	Для ванкомицина: 10 мг/кг разово 4 раза в день; для метронидазола: 10 мг/кг разово 3 раза в день	Для ванкомицина: 500 мг 4 раза в день; для метронидазола: 500 мг 3 раза в день	Для ванкомицина: сильный/умеренный; для метронидазола: слабый/низкий
Первый рецидив, нетяжелый	Метронидазол 10 дней per os	7,5 мг/кг разово 3–4 раза в день	500 мг 3 или 4 раза в день	Слабый/низкий
	Ванкомицин 10 дней per os	10 мг/кг разово 4 раза в день	125 мг 4 раза в день	

Клинические проявления	Рекомендуемая терапия	Дозировка	Максимальная дозировка	Уровень доказательности/ качество доказательной базы
Второй или последующий рецидив	Ванкомицин с постепенным снижением и пульс-терапия**	10 мг/кг разово 4 раза в день	125 мг 4 раза в день	Слабый/низкий
	Ванкомицин в течение 10 дней с последующим приемом рифаксимина в течение 20 дней per os***	Ванкомицин 10 мг/кг разово 4 раза в день	Ванкомицин 500 мг 4 раза в день; рифаксимин 400 мг 3 раза в день	Слабый/низкий
	ТФМ****	—	—	Слабый/очень низкий

Примечания: * В случаях тяжелой или фульминантной КДАИ, связанной с критическим состоянием, рассмотреть также внутривенное введение метронидазола с оральным ванкомицином.

** Ванкомицин 10 мг/кг, максимально 125 мг, 4 раза в день в течение 10–14 дней, затем 10 мг/кг, максимально 125 мг, 2 раза в день в течение недели, затем 10 мг/кг, максимально 125 мг, 1 раз в день в течение недели, а затем 10 мг/кг, максимально 125 мг, каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель.

*** Рифаксимин — нет педиатрической дозировки.

**** Не одобрена в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для использования у детей < 12 лет.

Применение ванкомицина является предпочтительным для детей и подростков с тяжелой или фульминантной КДАИ. Суточная доза ванкомицина составляет 40 мг/кг внутрь в четыре приема, и продолжительность лечения составляет 10 дней, хотя курс должен быть адаптирован к клиническому ответу для детей с тяжелым или молниеносным течением заболевания.

Пациентам с тяжелым или молниеносным течением заболевания в случае невозможности пероральной терапии (например, кишечная непроходимость или токсический мегаколон) вводится внутривенно метронидазол в дозе 30 мг/кг в сутки в три приема (максимум 500 мг/доза) в сочетании с ректальной инстилляцией ванкомицина. При назначении в качестве монопрепарата внутривенный метронидазол менее эффективен, чем оральные метронидазол или оральные ванкомицин.

Оптимальная доза и объем для ректального введения ванкомицина не установлены для детей или взрослых. Для ректальной инстилляций у взрослых в руководстве IDSA и SHEA рекомендуют введение ванкомицина

по 500 мг в 100 мл физиологического раствора, который вводится с помощью удерживающей клизмы четыре раза в день. Для детей рекомендации IDSA и SHEA включают ванкомицин по 10 мг/кг на одно введение четыре раза в день. Предложены следующие возрастные объемы для ректальной инстиляции у детей: возраст от 1 до 4 лет — 50 мл; от 5 до 11 лет — 75 мл; старше 12 лет — 100 мл. Дозы и объем введения зависят от индивидуальных особенностей пациента, тяжести поражения толстой кишки и веса пациента. Необходимо проявлять осторожность при ректальном введении препарата, поскольку велик риск перфорации кишечника. Эффективность этиотропной терапии оценивается через 48–72 ч от ее начала и проявляется в улучшении состояния пациента, хотя диарейный синдром, как правило, сохраняется еще на протяжении 4–5 дней. В случае инфицирования высоковирулентным штаммом *Cl. difficile* NAP1/BI/027 на фоне лечения метронидазолом клиническое улучшение наблюдается значительно позднее. После курса этиотропной терапии обследовать пациента на *Cl. difficile* рекомендуется не ранее 30 дней из-за возможной персистенции токсинпродуцирующих штаммов после выздоровления.

В редких случаях тяжелого течения инфекции с развитием токсического мегаколона, фульминантного течения заболевания с целью спасения жизни пациента требуется хирургическое лечение — субтотальная колэктомия с илеостомой.

Возможность рецидива инфекции сохраняется в течение 8 или более недель после лечения.

Неэффективность терапии КДАИ определяется как прогрессирование заболевания или отсутствие ответа на этиотропное лечение после нескольких дней терапии. По данным литературы, большинство пациентов детского возраста хорошо реагируют на стартовую терапию.

Необходимо помнить, что у большинства детей с КДАИ имеет место кишечный синдром, который может быть спровоцирован коинфекцией. Следовательно, при наличии прогрессирования заболевания через несколько дней от начала этиотропной терапии необходимо исключить другой патоген. В случае отрицательного исследования кала на коинфекцию следует прекратить введение АБП, который мог привести к развитию КДАИ (если этого не было сделано ранее), и назначить ванкомицин.

При рецидивировании КДАИ (появление симптомов заболевания в течение 8 недель после первого эпизода) необходимо обследовать пациента на другие кишечные инфекции, так как повторное исследование кала на *Cl. difficile* может быть положительным из-за бессимптомного носительства.

При первом рецидиве у детей предусмотрен второй курс лечения тем же АБП, что и при первичной инфекции. К сожалению, оптимальной терапии последующих рецидивов КДАИ нет. Длительное и повторное применение

метронидазола не рекомендуется из-за высокого риска нейротоксичности. Наиболее эффективной является пульс-терапия ванкомицином (см. таблицу).

При рецидивирующем течении КДАИ могут быть использованы также и другие АБП:

1. Фидаксомицин — новый представитель узкоспектральных макролидов с отсутствием системного эффекта. У препарата минимальная абсорбция в кровотоке, он обладает бактерицидным действием и выраженной антагонистической активностью к *Cl. difficile*, практически не влияет на нормальную микробиоту. Фидаксомицин одобрен для лечения КДАИ у взрослых пациентов в США и Европе. В рандомизированных исследованиях у взрослых эффективность фидаксомицина была сходна с ванкомицином, но риск рецидива был значительно ниже. Рандомизированное исследование, посвященное фидаксомицину и оральному ванкомицину у детей с КДАИ, в настоящее время продолжается.

2. Рифаксимин — неабсорбируемый из кишечника антибиотик широкого спектра с хорошим профилем безопасности, минимальными взаимодействиями с лекарственными средствами и высокой активностью против большинства штаммов *Cl. difficile*. Курс рифаксимицина после стандартного лечения КДАИ привел к выздоровлению и снижению частоты рецидивов. Рифаксимин одобрен в США и Европе для лечения диареи путешественников у пациентов в возрасте старше 12 лет. Предыдущее лечение рифамицином может увеличивать риск резистентности к рифаксимицину инфицирующего штамма *Cl. difficile*.

3. Тейкопланин — гликопептидный антибиотик (аналогичный ванкомицину). По данным ряда исследований, столь же эффективен, как и ванкомицин, но с меньшим количеством побочных эффектов. Однако имеются немногочисленные исследования применения тейкопланина у детей с КДАИ.

4. Нитазоксанид — противопаразитарный препарат, применяется для лечения диареи, вызванной *Cryptosporidium* и *Giardia*, у пациентов в возрасте старше 1 года. Нитазоксанид активен против большинства анаэробных бактерий. В рандомизированных исследованиях частота выздоровления и рецидивов после применения этого препарата была такой же, как и при лечении метронидазолом и ванкомицином первого эпизода КДАИ.

ТФМ — метод лечения посредством введения раствора фекалий от донора в ЖКТ реципиента, имеющего показания для проведения данной манипуляции. За последние несколько десятилетий ТФМ получила широкое признание именно из-за эффективности лечения ПМК. Исследование, проведенное E. Van Nood с соавт. (2013), рассматривало лечение 43 пациентов с ПМК посредством ТФМ. В рамках исследования были рассмотрены 3 группы пациентов: в первой при помощи назодуоденального зонда трансплантировали фекальную микробиоту донора, во второй назначали перорально

ванкомицин в течение 2 недель и в третьей перед назначением ванкомицина пациентам проводили промывание кишечника. В результате установлено, что разрешение клинической симптоматики заболевания в течение 3 месяцев наблюдалось у 81 % пациентов первой группы, у 31 % — второй и лишь у 23 % — третьей. Исследование было прекращено досрочно, так как ТФМ была эффективнее более чем в два раза при разрешении симптомов, чем антибиотикотерапия. ТФМ проводят как через верхние отделы ЖКТ (при помощи назогастрального зонда; фиброгастродуоденоскопа; капсул, содержащих лиофилизированные материалы донора), так и через нижние с помощью клизмы или колоноскопа.

Применение ТФМ в педиатрической практике при рецидивирующем течении *C. difficile*-ААД описано только в нескольких исследованиях М. Р. Kronman (2015), G. Russell (2010), S. A. Kahn (2012), A. Pierog (2014).

Следует также отметить, что, несмотря на положительные результаты при пересадке донорской микробиоты, процесс ТФМ нуждается в дальнейшем изучении, так как многие вопросы данной процедуры остаются нераскрытыми до сих пор. Основной проблемой проведения ТМФ следует считать отсутствие стандартизированного подхода к проведению процедуры и подбору доноров. Одним из перспективных направлений в будущем является приготовление лиофилизированных капсул, содержащих донорские фекальные суспензии для более удобного способа введения, решающего помимо патологических проблем эстетические проблемы.

Применение пробиотиков может быть оправдано при нетяжелом и рецидивирующем течении КДАИ, а также профилактике заболевания. Авторы Кокрановского обзора пробиотиков (2008) для лечения КДАИ на основании четырех рандомизированных исследований пришли к выводу, что недостаточно доказательств для рекомендации пробиотиков в качестве дополнения к антимикробной терапии.

Применение пробиотика для лечения КДАИ должно состоять из нескольких схем применения препаратов с доказанной эффективностью. В настоящее время к таким пробиотикам относят комбинацию *L. acidophilus* и *Lactobacillus casei*, *S. boulardii* или *L. rhamnosus*. Наиболее эффективной является дозировка более 10⁹ КОЕ/день.

Метаанализ применения пробиотиков в 2006 г. для лечения КДАИ, включавший шесть рандомизированных контролируемых исследований с участием 354 пациентов, выявил, что *S. boulardii* был единственным пробиотиком с доказанной эффективностью снижения рецидивов.

Систематический обзор и метаанализ, включающий четыре исследования (одно педиатрическое, три у взрослых пациентов), не выявили существенной пользы *L. rhamnosus* GG для профилактики КДАИ.

Необходимо помнить, что в редких случаях на фоне применения *S. boulandii* и *L. rhamnosus* GG у пациентов с иммунодефицитом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, после хирургических вмешательств описано развитие бактериемии или грибкового сепсиса.

Применение альтернативного лечения КДАИ с использованием внутривенного иммуноглобулина, моноклональных антител в педиатрической практике не имеет доказанной эффективности и безопасности применения.

Энтеросорбенты могут быть использованы только в легких случаях инфекции, когда не применяются этиотропные средства, а также когда применяется парентеральное введение метронидазола.

При КДАИ и ПМК противопоказаны лечебные средства, снижающие кишечную моторику.

Глобальной стратегией по предотвращению КДАИ является оптимизация назначения АБП на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам детского возраста. Необходимо избегать необоснованного назначения АБП, в особенности клиндамицина, цефалоспоринов и фторхинолонов, использовать минимально достаточные дозы и их сочетания, четко определять длительность курса лечения. Важным условием предотвращения нозокомиальных вспышек КДАИ является соблюдение мер инфекционного контроля (правила гигиены, использование работниками здравоохранения, контактирующими с пациентом, больным диареей, одноразовых перчаток). В отношении удаления спор *C. difficile* наиболее действенным методом является правильное мытье рук, сокращение по возможности сроков госпитализации и изоляция пациентов с подозрением на наличие КДАИ в отдельную палату.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Пациентка Б., 16 лет, обратилась в приемное отделение УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (далее УЗ ГДИКБ) с жалобами на интенсивные схваткообразные боли в животе, жидкий стул с зеленью и слизью, общую слабость, отсутствие аппетита, фебрильную лихорадку.

Из анамнеза установлено, что девочка в конце октября перенесла тяжелый острый стрептококковый тонзиллит, была госпитализирована в центральную районную больницу, получала внутривенно цефтриаксон в течение 5 дней. Через 2 недели после отмены АБП вновь повысилась температура тела до фебрильных цифр, появились боли в зеве при глотании, повторно назначен цефтриаксон внутривенно в течение 7 дней. Через две недели после

отмены цефтриаксона возникли схваткообразные боли в животе, рвота, жидкий стул, фебрильная температура.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести. Температура тела — 37,8 °С. Живот болезненный при пальпации в окологрудиной и в левой подвздошной области, перистальтика усилена. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка у края реберной дуги. Стул — 4–5 раз в сутки, жидкий с примесью зелени, слизи. Диурез достаточен. В анализе крови — лейкоцитоз $24,5 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево: палочкоядерные нейтрофилы — 14 %, сегментоядерные нейтрофилы — 66 %. В биохимическом анализе крови — повышение уровня С-реактивного белка до 176 мг/л.

Учитывая жалобы, анамнез, данные физикального осмотра и лабораторные показатели, девочке был выставлен диагноз «Острый гастроэнтероколит, инфекционный, неустановленной этиологии. Токсикоз. Дегидратация 1-й степени». Назначен амикацин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сутки. Однако в течение 48 ч состояние пациентки не улучшилось, сохранялась фебрильная лихорадка, боли в животе, частый стул (4–6 раз в сутки) с зеленью, слизью, появились прожилки крови.

Была заподозрена ААД, назначено исследование кала на токсины А и В *Cl. difficile* методом ИФА. Выявлены токсины, отменен амикацин и назначен метронидазол в дозе 500 мг три раза в день внутрь. На фоне проводимого лечения через 2 дня отмечалось улучшение общего состояния девочки, купирование болей в животе и диареи.

С диагнозом «Антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Cl. difficile*» девочка выписана из стационара с рекомендацией продолжить прием метронидазола по 500 мг три раза в день до 10 дней.

Однако через 4 дня после самостоятельной отмены метронидазола у девочки возобновились боли в животе, появилось разжижение и учащение стула до 6 раз в сутки, субфебрильная лихорадка. Амбулаторно ребенок был обследован на *Cl. difficile* методом ИФА, в кале были обнаружены ГДГ, токсины А и В *Cl. difficile*. Пациентка повторно госпитализирована в УЗ ГДИКБ.

В общем анализе крови при поступлении лейкоцитоз до $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы — 5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 67 %, СОЭ — 16 мм/ч. В биохимическом анализе крови — уровень С-реактивного белка в норме (0,8 мг/л) и увеличение АСЛ-О (400 Ед/мл). Мазок и посев кала на патогенную кишечную флору — патогены не обнаружены.

Учитывая диагноз, клиническое улучшение на фоне терапии метронидазолом, повторное ухудшение состояния после его отмены (нарастание кишечного синдрома, повышение температуры тела), отрицательные результаты исследования кала на патогенную кишечную флору, выявление

токсинами *Cl. difficile* консилиумом был выставлен диагноз «Антибиотико-ассоциированная диарея, вызванная *Cl. difficile*, рецидивирующее течение».

Назначен ванкомицин внутрь в дозе 250 мг четыре раза в день в течение 10–14 дней. На вторые сутки приема ванкомицина состояние девочки улучшилось, купирован кишечный синдром. В общем анализе крови на 6-е сутки приема ванкомицина выявлено снижение уровня лейкоцитов до $5,4 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз — 48 %, снижение СОЭ до 7 мм/ч.

По настоянию родителей пациентка выписана домой с улучшением и рекомендациями продолжить прием ванкомицина, Энтерола. Однако родители самостоятельно прекратили прием ванкомицина на 10-й день от начала терапии, и через сутки у девочки вновь отмечается повышение температуры тела до фебрильных цифр, беспокоят выраженные боли в животе, учащается стул до 6 раз в сутки. Пациентка снова госпитализируется в УЗ ГДИКБ.

При поступлении в общем анализе крови — лейкоцитоз до $26,1 \cdot 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе — повышение уровня С-реактивного белка до 37,7 мг/л. Исследование кала методом ИФА на *Cl. difficile* от 19.12.2017 г.: обнаружена ГДГ, токсины А и В *Cl. difficile*.

Девочке назначаются перорально метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки и ванкомицин по 500 мг 4 раза в сутки. Через 3 дня от начала антибактериальной терапии состояние пациентки улучшилось, стул нормализовался.

Диагноз при выписке из стационара: антибиотикоассоциированный колит, вызванный *Cl. difficile*, рецидивирующее течение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова, О. Ю. Пробиотики при антибиотик-ассоциированной диарее у детей: обоснованный выбор / О. Ю. Белоусова // Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2016. № 5.1 (73.1). С. 15–22.
2. Евдокимова, Н. В. Трансплантация фекальной микробиоты : прошлое, настоящее и будущее / Н. В. Евдокимова, Т. В. Чернышкова // Неотложная медицинская помощь. 2019. № 8. Т. 2. С. 160–165.
3. Захарова, И. Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: как выявить, что делать и как лечить? / И. Н. Захарова, И. В. Бережная, Э. Б. Мумладзе // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 78–87.
4. Захарова, И. Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? Клуб экспертов ESPGHAN / И. Н. Захарова, И. В. Бережная, Н. Г. Сугян // Медицинский совет. 2007. № 19. С. 126–133.
5. Каннер, Е. В. Антибиотикоассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему / Е. В. Каннер, А. В. Горелов, С. Б. Крутихина // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 226–230.
6. Косюра, С. Д. Антибиотик-ассоциированная диарея / С. Д. Косюра // Лечебное дело. 2015. № 1. С. 131–134.
7. Луфт, В. М. Ассоциированная с антибиотиками диарея: диагностика, лечение и профилактика : учеб.-метод. пособие / В. М. Луфт, С. А. Кибалкина, А. В. Лапицкий // Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. 60 с.
8. Николаева, И. В. Современные стратегии диагностики и лечения Clostridium difficile-инфекции (обзор литературы) / И. В. Николаева, И. В. Шестакова, Г. Х. Муртазина // Acta biomedica scientifica. 2018. № 1. Т. 3. С. 34–42.
9. Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей лактосодержащим пробиотиком / О. В. Молочкова [и др.]. // Детские инфекционные болезни. 2016. № 4. С. 37–41.
10. Мазанкова, Л. Н. Антибиотик-ассоциированные диареи и Cl. difficile-инфекция у детей: факторы риска / Л. Н. Мазанкова, С. Г. Перловская // Детские инфекции. 2015. № 2. С. 29–34.
11. Осипенко, М. Ф. Профилактика и лечение антибиотико-ассоциированной диареи: место пробиотиков / М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова, С. И. Холин // Гастроэнтерология ; Медицинский совет. 2017. № 11. С. 104–106.
12. Плоскирева, А. А. Антибиотик-ассоциированная диарея : патогенетические аспекты терапии и профилактики / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов, Л. Б. Голден // Педиатрия РМЖ. 2017. № 19. С. 1381–1384.
13. Хавкин, А. И. Антибиотик-ассоциированная диарея : возможности применения пробиотиков / А. И. Хавкин // Трудный пациент. 2018. № 1–2. Т. 16. С. 48–55.
14. Харченко, О. Ф. ААД у детей : новые возможности лечения / О. Ф. Харченко // Международные обзоры : клиническая практика и здоровье. 2014. № 3. С. 82–88.
15. Bagdasarian, N. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review / N. Bagdasarian, K. Rao, P. N. Malani // JAMA. Vol. 313. P. 398.
16. Crews, J. D. A hospital-based study of the clinical characteristics of Clostridium difficile infection in children / J. D. Crews, H. L. Koo, Z. D. Jiang // Pediatr. Infect. Dis. J. 2015. Vol. 33. P. 924.

17. *Deshpande, A.* Clostridium difficile infection in the hospitalized pediatric population: increasing trend in disease incidence / A. Deshpande, C. Pant, M. P. Anderson // *Pediatr. Infect. Dis. J.* Vol. 32. P. 1138.
18. *Enoch, D. A.* Clostridium difficile in children : colonisation and disease / D. A. Enoch, M. J. Butler, S. Pai // *J. Infect.* 2011. Vol. 63. P. 105.
19. *Goldenberg, J. Z.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children / J. Z. Goldenberg, C. Yap, L. Lytvyn // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 12.
20. *González-Del Vecchio, M.* Clinical Significance of Clostridium difficile in Children Less Than 2 Years Old: A Case-Control Study / M. González-Del Vecchio, A. Álvarez-Uria, M. Marin // *Pediatr. Infect. Dis. J.* Vol. 35. P. 281.
21. *Gupta, A.* Extraintestinal Clostridium difficile infections; a single-center experience / A. Gupta, R. Patel, L. M. Baddour // *Mayo. Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, P. 1525.
22. *Johnston, B. C.* Microbial Preparations (Probiotics) for the Prevention of Clostridium difficile Infection in Adults and Children: An Individual Patient Data Meta-analysis of 6,851 Participants / B. C. Johnston, L. Lytvyn, C. K. Lo // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2018. Vol. 39. P. 771.
23. *American Academy of Pediatrics.* Clostridium difficile / D. W. Kimberlin [et al.] // *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Hasca : American Academy of Pediatrics. 2018. P. 288.
24. *Kociolek, L. K.* Risk Factors for Recurrent Clostridium difficile Infection in Children: A Nested Case-Control Study / L. K. Kociolek, H. L. Palac, S. J. Patel // *J. Pediatr.* 2015. Vol. 167. P. 384.
25. *Landelle, C.* Contamination of healthcare workers' hands with Clostridium difficile spores after caring for patients with C. difficile infection / C. Landelle, M. Verachten, P. Legrand // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2014. Vol. 35, P. 10–15.
26. *Lau, C. S.* Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis / C. S. Lau, R. S. Chamberlain // *Int. J. Gen. Med.* 2016. № 9. P. 27.
27. *Lessa, F. C.* Burden of Clostridium difficile infection in the United States / F. C. Lessa, Y. Mu, W. M. Bamberg // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 825.
28. *McDonald, L. C.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / L. C. McDonald, D. N. Gerding, S. Johnson // *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 66, P. 1.
29. *Nicholson M. R.* Novel risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in children / M. R. Nicholson, I. P. Thomsen, J. C. Slaughter // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 60. P. 18.
30. *Nicholson, M. R.* Recurrent Clostridium difficile Infection in Children: Patient Risk Factors and Markers of Intestinal Inflammation / M. R. Nicholson, J. D. Crews, J. R. Starke // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017. Vol. 36. P. 379.
31. *Lactobacillus* probiotics in the prevention of diarrhea associated with Clostridium difficile : a systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis / A. Sinclair [et al.] // *CMAJ Open*, vol. 4. P. 706.
32. *Szajewska, H.* Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea / H. Szajewska, M. Kołodziej // *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 42. P. 793.

33. *Tang P.* Limited clinical utility of *Clostridium difficile* toxin testing in infants in a pediatric hospital / P. Tang, M. Roscoe, S. E. Richardson // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* Vol. 52. P. 91.

34. *Vernacchio, L.* Diarrhea in American infants and young children in the community setting: incidence, clinical presentation and microbiology / L. Vernacchio, R. M. Vezina, A. A. Mitchell // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006. Vol. 25. P. 2.



ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	3
Введение	5
Этиология и эпидемиология	7
Патогенез	11
Клиническая картина	13
Диагностика	17
Лечение	22
Клинический случай рецидивирующего течения Clostridium difficile-ассоциированной инфекции	28
Список использованной литературы	31

Учебное издание

Довнар-Запольская Оксана Николаевна
Манкевич Римма Николаевна
Романова Оксана Николаевна и др.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова
Старший корректор А. В. Царь
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 11.05.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,84. Тираж 35 экз. Заказ 236.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ

ISBN 978-985-21-0563-7



9 789852 105637

Регістратор Виторий БГМУ