



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСЛОЖНЕННОГО И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ *CL. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА У РЕБЕНКА ДО 1 ГОДА

О.Л. Тумаш, Л.С. Сергейчик

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Clinical case of complicated and recurrent course of *Cl. difficile*-associated colitis in a child under 1 year of age

O.L. Tumash, L.S. Sergeichik

Gomel State medical University, Gomel, Republic of Belarus

## Резюме

В настоящее время антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), является одной из проблем системы здравоохранения во многих странах мира и основным возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В статье описан клинический случай из собственной практики возникновения *Cl. difficile*-ассоциированных диарей (CDI – *Clostridioides difficile* Infection) у ребенка первого года жизни. В описанном клиническом случае у ребенка на фоне антибактериальной терапии развился первый эпизод CDI, который из-за неадекватной длительности лечения привел к рецидиву заболевания и развитию осложнения в виде сепсиса. Таким образом, данным клиническим случаем мы хотим обратить внимание врачей практического звена на проблему CDI у детей раннего возраста. В настоящее время, несмотря на существенные изменения в диагностике CDI, постановка диагноза CDI у детей раннего возраста является сложной задачей, что требует разработки точных диагностических критериев постановки диагноза и определения дополнительных диагностических маркеров для разграничения здорового носительства от заболевания.

**Ключевые слова:** *Cl. difficile*-ассоциированная диарея, дети до 1 года, рецидив, осложнения.

## Введение

В настоящее время антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), является одной из проблем системы здравоохранения во многих странах мира и основным возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1, 2]. В странах Европы и Северной Америки на долю *Cl. Difficile*-ассоциированных диарей (CDI) приходится до 20% всех антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) и до 40–45% всех случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1]. Наиболее широко CDI была изучена у взрослых пациентов с выделением наиболее значимых факторов риска: использование антибиотиков в анамнезе, по-

## Abstract

Currently, antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*) is one of the problems of the health care system in many countries of the world and the main causative agent of healthcare-associated infections. The article describes a clinical case from our own practice of the occurrence of *Cl. difficile* associated diarrhea (CDI) in a child in the first year of life. In the described clinical case, the child developed the first episode of CDI against the background of antibiotic therapy, which, due to the inadequate duration of treatment, led to a relapse of the disease and the development of complications in the form of sepsis. Thus, with clinical case, we want to draw the attention of practitioners to the problem of CDI in young children. Currently, despite significant changes in the diagnosis of CDI, the diagnosis of CDI in young children is challenging, requiring the development of accurate diagnostic criteria for diagnosis and the definition of additional diagnostic markers to distinguish healthy carriage from disease.

**Key words:** *Cl. difficile* associated diarrhea, child under 1 year of age, complicated and recurrent.

жилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний и госпитализаций [3].

У детей CDI встречается значительно реже, чем у взрослых, но в последнее время наметилась тенденция к увеличению количества случаев CDI у детей. [4]. При этом наблюдается рост заболеваемости CDI у госпитализированных детей и в амбулаторных условиях [5, 6]. По данным А. Damrongmanee, CDI в амбулаторной педиатрической практике регистрируется у 6,2% детей, в стационарах – у 20–25% детей [7]. По данным Л.Г. Борониной, в одном из многопрофильных стационаров в России частота выявления токсинов *Cl. difficile* у детей составила 37,4% [8].

CDI относительно часто развивается у детей старше 2 лет независимо от способа введения

антибиотика, но считается крайне редкой у новорожденных и детей раннего возраста [9, 10]. Но в исследовании, проведенном Pai S., Aliyu S.H. в 2012 г., включавшем 75 детей с CDI, максимум заболеваемости установлен в группе детей младше 2 лет [11]. По данным других авторов, на частоту возникновения CDI у детей влияет возраст пациентов. Самая низкая частота возникновения CDI отмечается у новорожденных — 0,5/10 000, у детей в возрасте <1 года частота возникновения аналогична частоте у детей в группе 5–9 лет и составляет 32,01/10 000 и 35,27/10 000 соответственно, самая высокая частота CDI у детей в возрасте 1–4 лет (44,87/10 000) [12, 13].

Данные о заболевании CDI у детей в возрасте младше 2 лет публикуются достаточно редко. Существует всего несколько исследований, сравнивающих группы детей, инфицированных *Cl. difficile*, с диареей, и контрольную группу. В отделении ургентной помощи для детей у 7% пациентов с диареей и у 14,8% контрольной группы имела место колонизация *Cl. difficile* [14]. В 2 исследованиях госпитализированных пациентов в возрасте от 0 до 2 лет у 11–59% с диареей и у 24–33% пациентов контрольной группы были колонизированы *Cl. difficile* [11, 15]. Среди госпитализированных новорожденных частота бессимптомного носительства составляет от 15% до 63%, у детей до 2 лет — от 3% до 33%, у детей старше 2 лет — до 8,3% [16].

Предикторами возникновения CDI у детей являются возраст, мужской пол, искусственное вскармливание, наличие коморбидной патологии и хирургических вмешательств, прием антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы), многократные клизмы, использование подгузников, продолжительное нахождение назогастрального, гастростомического и еюностомического зондов, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, почечная недостаточность, нарушения со стороны гуморального иммунитета, но наиболее важными факторами являются предшествующая антибактериальная терапия (АБТ) и длительность госпитализации [17]. Многие из данных факторов риска часто встречаются у госпитализированных детей, но не всегда их наличие приводит к возникновению CDI.

Наличие связи между развитием CDI у детей с частотой и длительностью госпитализаций подчеркивается многочисленными исследованиями. Риск колонизации кишечника *Cl. difficile* возрастает пропорционально длительности госпитализации, и каждая последующая неделя нахождения в стационаре увеличивает риск инфицирования примерно на 8%: после 2 недель госпитализации частота развития CDI составляет около 10%, а после 4 и более недель достигает 50% случаев [18–20].

Клинические проявления CDI могут варьировать от легкой диареи до развития псевдомембранозного колита (ПМК), осложненного токсическим мегаколом, перфорацией кишечника, сепсисом, септическим шоком [21]. Тяжелая форма CDI с осложнениями реже встречается у детей, чем у взрослых, и возникает в 8% случаев [22]. Осложнения чаще возникают у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями или у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, младенцев с болезнью Гиршпрунга или пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [15].

Летальность от CDI составляет около 30%. Уровень смертности, связанной непосредственно с CDI, оценивается в 5%, тогда как смертность, связанная с осложнениями, достигает 15–25% и до 34% в отделениях интенсивной терапии [18]. Имеются сообщения о тяжелом течении CDI с летальным исходом у новорожденных и детей младше 2 лет [9].

Рецидивирующее течение CDI наблюдается в 12–30% случаев [17]. Клинические проявления и симптомы рецидива в большинстве случаев похожи на те, которые наблюдались при первом эпизоде. Если у пациента был один рецидив, частота повторных рецидивов увеличивается до 40–65% [9]. По данным ряда исследований, рецидив CDI у детей может быть ассоциирован с сопутствующими заболеваниями, количеством примененных АБТ, злокачественными заболеваниями, наличием у пациента трахеостомической трубки, недавним оперативным вмешательством, повышением уровня воспалительных маркеров в кале (например, лактоферрин, кальпротектин, интерлейкин-8) во время первичного инфицирования [23, 24]. Рецидивы CDI повышают риск развития летального исхода и являются причиной длительной изоляции пациента и высокой стоимости лечения. Наличие 3 факторов риска (госпитализация, АБТ и прием ИПП) достоверно повышает риск рецидива независимо от возраста пациента.

Ниже мы приводим клинический случай возникновения CDI у ребенка до 1 года с рецидивом и развитием осложнений из собственной практики.

### Клинический случай

Мальчик Д., 1 мес. (05.05.2023) был переведен из Центральной районной больницы в Гомельскую областную детскую клиническую больницу (ГОДКБ) на 10-й день болезни. При поступлении мама предъявляла жалобы на вялость ребенка, снижение аппетита (отказывается брать рожок) и массы тела (за последние 3 недели ребенок потерял 840 г).

*Из анамнеза жизни:* ребенок от первой беременности, первых срочных родов (40,5 нед.). Масса тела при рождении — 3440 г, рост — 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Ранний неонатальный

период протекал без особенностей. Выписан из родильного дома на 5-е сутки. Вакцинирован: ВГВ, БЦЖ-М. С рождения находится на искусственном вскармливании.

**Анамнез заболевания:** в возрасте 14 дней у ребенка отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр (до 37,7°C), вялость, снижение аппетита, частый водянистый зеленый стул без примесей. Ребенок был госпитализирован в ГОДКБ с диагнозом «Острый гастроэнтерит предположительно инфекционной этиологии средней степени тяжести». Ребенку была назначена антибактериальная (цефтриаксон в/в) и регидратационная терапия с учетом потерь. В бактериологическом исследовании кала была выделена *Klebsiella spp* 10<sup>8</sup>. На фоне АБТ у ребенка развился повторный эпизод диареи с явлениями интоксикации. При обследовании кала методом ИФА на токсины *Cl. difficile* был выявлен токсин А. Был выставлен диагноз «Острый гастроэнтерит, обусловленный *Klebsiella spp.* 10<sup>8</sup>, средней степени тяжести. Пеленочный дерматит» и произведена коррекция лечения – был отменен цефтриаксон и назначен ванкомицин через рот. На фоне приема ванкомицина отмечалась положительная динамика, и на 7-е сутки лечения мать отказалась от дальнейшего пребывания в стационаре, и ребенок был выписан домой с улучшением и рекомендацией продолжить прием ванкомицина амбулаторно общим курсом до 10 дней. Дома мать самостоятельно прервала курс ванкомицина.

Через 5 дней после выписки состояние ребенка ухудшилось: ребенок стал вялым, необходимый объ-

ем кормления не съедал, начал терять вес (суммарно за последние 3 недели ребенок потерял 840 г от массы тела при рождении), стул 8–10 раз в сутки со слизью и прожилками крови. Ребенок был госпитализирован в Центральную районную больницу, откуда, учитывая тяжесть состояния, продолжающийся диарейный синдром, переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГОДКБ.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, стабильное за счет изосмолярной дегидратации, анемического синдрома, признаков белково-энергетической недостаточности, синдрома мальабсорбции. Масса тела при поступлении – 2600 г. Ребенок в сознании, вялый, адинамичный, большую часть времени спит. Аппетит снижен, не сосет, питание по назогастральному зонду усваивает. Крик средней силы. Двигательная активность, мышечный тонус снижены. Физиологические рефлексы вызываются, быстро истощаются. Большой родничок 1×1 см, не выбухает, не западает. Кожные покровы бледные, сухие. На коже ягодиц, в области промежности отмечается гиперемия. Температура тела 36,7°C. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД 40 в мин., SpO<sub>2</sub> 98%. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 135 в мин. Отмечается вздутие живота, при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации. Перистальтика кишечника вялая. Мочеиспускание свободное, диурез – 2,3 мл/кг/ч. Стул жидкий до 7 раз за сутки с прожилками крови.

Ребенку было проведено комплексное обследование согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями. Результаты основных лабораторных методов исследования представлены в таблице и на рисунке.

Таблица

Данные общего анализа крови ребенка Д. за время повторной госпитализации

Дата	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Тромбоциты	Эозинофилы	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	СОЭ
23.05	17,7	5,0	173	244	1	9	53	27	10	2
29.05	23,33	5,69	193	314	1	5	64	21	9	М/к
02.06	20,5	4,09	135	154	0	1	59	27	13	
07.06	15,79	4,11	134	152	2	13	56	21	8	1
12.06	21,47	4,44	132	422	0	16	42	37	5	2
18.06	17,3	3,45	105	20	5	3	55	31	5	10
22.06	23,7	3,16	98	90	6	1	43	33	16	7
26.06	24	3,43	106	397	8	2	47	26	16	6
04.07	12,2	2,8	85	621	13	3	25	45	14	9
12.07	1,5	3,35	103	601	13	2	33	36	15	4

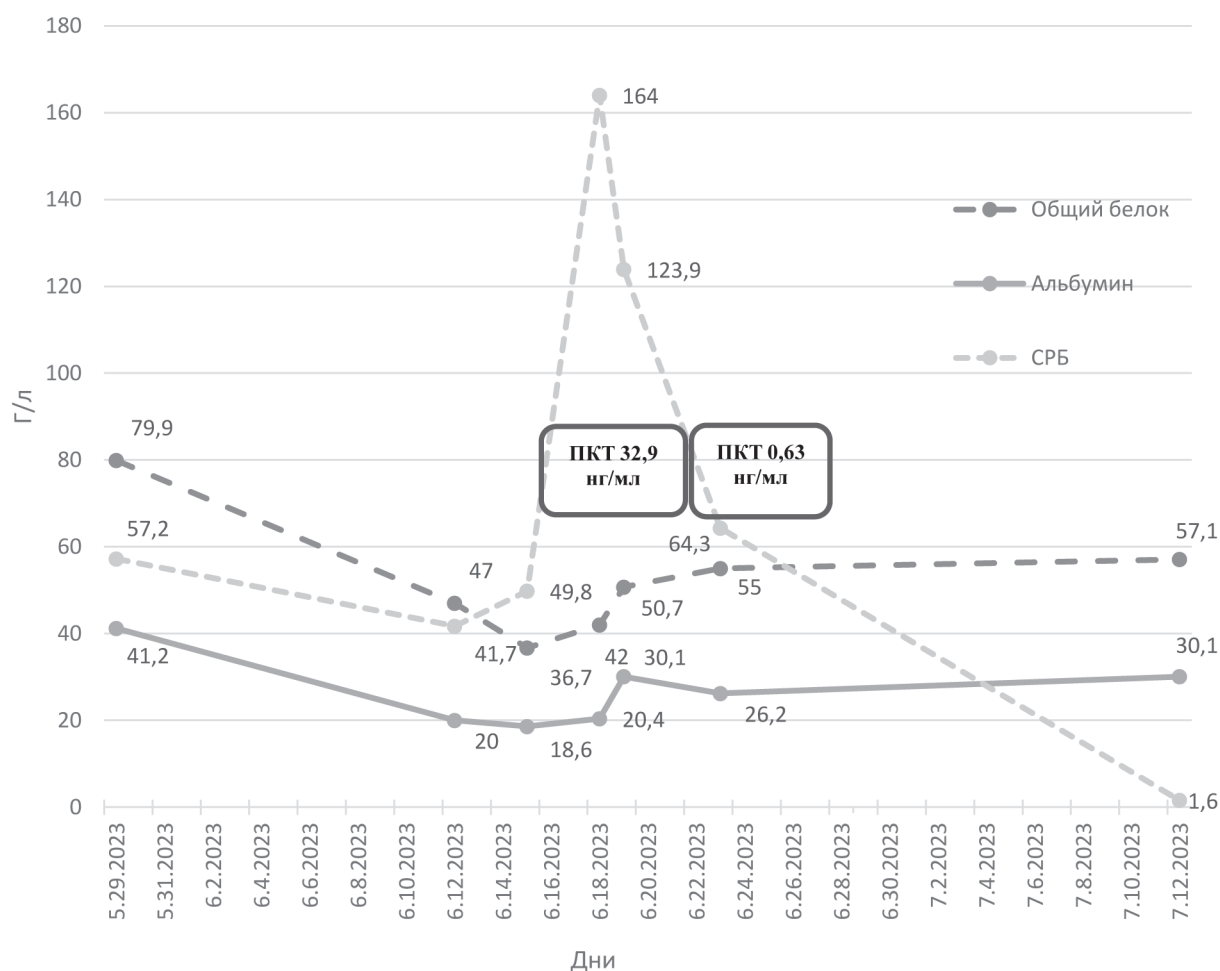


Рис. Динамика основных маркеров воспаления в период наблюдения

При исследовании кала выделены токсин А и токсин В *Cl. difficile*, уровень кальпротектина составил  $>1000$  мкг/г. В бактериологическом исследовании кала *Klebsiella pneumoniae*  $10^6$ . При УЗИ органов брюшной полости у ребенка отмечалось гепатомегалия, нарушение моторной функции кишечника, признаки колита (стенки толстого кишечника гипохогенны, утолщены, имеет место зияние просвета толстого кишечника на всем протяжении, избыточная пневматизация нисходящего отдела, сигмы), на Эхо-КГ — открытое овальное окно.

Учитывая тяжесть состояния, длительность и особенности течения заболевания, проведено исследование иммунного статуса ребенка с последующей консультацией иммунолога — выявлен дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов со снижением содержания Т-клеток, повышение В-клеток и естественных киллеров. Проведена консультация генетика, был исключен муковисцидоз и наследственные болезни обмена и выставлен диагноз «Белково-энергетическая недостаточность. Синдром мальабсорбции».

Учитывая тяжесть состояния ребенка, клиническую симптоматику, наличие положительных токсинов А и В к *Cl. difficile*, выставлен клинический диагноз: *Cl. difficile*-ассоциированная инфекция: колит, тяжелой степени тяжести, первый рецидив. Сохраняющийся неустойчивый характер стула, наличие кишечной инфекции в анамнезе, проявления белково-энергетической недостаточности требовали коррекции питания, ребенок переведен на лечебную смесь с высокой степенью гидролиза белка (Alfare). Назначена патогенетическая терапия ванкомицином 10 мг/кг/сут 4 раза в день per os + per rectum: инстиляции ванкомицина 10 мг/кг/сут 2 раза в день и метронидазол внутривенно по 7,5 мг/кг каждые 8 ч. На фоне проводимой терапии на 4-й день лечения отмечалась положительная динамика — уменьшение частоты стула до 4 раз в сутки, ребенок стал усваивать 50 — 75 мл смеси каждые 2,5 ч, из рожка сосал сам, не лихорадил.

На 7-е сутки пребывания в стационаре состояние ребенка с отрицательной динамикой: отмеча-

лось повышение температуры тела до фебрильных цифр, нарастание симптомов интоксикации. В лабораторных анализах отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) СРБ, прокальцитонина, фибриногена, лейкоцитов, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и проявления лактатацидоза. Принимая во внимание появление клинических признаков ССВО и изменения в лабораторных показателях (в ОАК: лейкоцитоз, анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения; в биохимическом анализе крови: увеличение СРБ до 164 г/л, прокальцитонан 32,9 нг/л), решено усилить антибактериальную терапию: добавлен меропенем из расчета 120 мг/кг/сут, с целью коррекции вторичной тромбоцитопении (тромбоциты  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) проведен курс глюкокортикостероидной терапии (дексаметазона 0,5 мг/кг 2 раза в день). Учитывая риск развития вторичного иммунодефицита на фоне длительно текущей бактериальной инфекции, с целью коррекции иммунологического статуса назначен октагам 0,8 г/кг внутривенно. Продолжена инфузионная терапия с целью дезинтоксикации и коррекции нутритивного статуса.

В посеве крови на стерильность от 18.06 (дата ухудшения состояния) выделена *Klebsiella pneumoniae*, чувствительная к амоксиклаву, имипенему, гентамицину, нитрофурантоину, тобрамицину. На основании клинико-лабораторных данных был выставлен заключительный клинический диагноз:

**Основной:** *C. difficile*-ассоциированная инфекция: колит, тяжелой степени тяжести, первый рецидив.

**Осложнения:** Септицемия, вызванная *Klebsiella pneumoniae*. Белково-энергетическая недостаточность умеренной степени. Анемия тяжелой степени, смешанного генеза

**Сопутствующие заболевания:** Малая аномалия сердца: открытое овальное окно. Задержка темпов психомоторного развития.

В дальнейшем отмечается положительная динамика на фоне проводимой терапии: температура снизилась до нормальных цифр, ребенок стал усваивать энтеральное питание, нормализовался стул, отмечалась положительная весовая кривая.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 2 мес. 1 нед. с весом 3755 г (+ 1155 г от массы тела при поступлении).

### Обсуждение

В настоящее время принято считать, что важнейшим этапом в жизни ребенка, определяющим здоровье человека в детском и во взрослом возрасте, является первая тысяча дней жизни (период, который включает в себя 270 дней внутриутроб-

ного развития и 2 года (730 дней) после рождения [25]. В данный период времени желудочно-кишечный тракт ребенка отличается незрелостью, физиологически повышенной проницаемостью кишечного барьера. В этих условиях происходит процесс формирования микробиоты, имеющей решающее влияние на формирование иммунной системы (концепция метаболического программирования (импринтинг)) [26, 27].

В настоящее время сложилось мнение, что у детей в возрасте до 1 года из-за особенностей микробиоты кишечника имеет место высокий уровень колонизации кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile* при отсутствии клинических проявлений. Частота бессимптомного носительства *Cl. difficile* в среднем составляет 37% у детей до 1 мес. и 30% у детей от 1 до 6 мес. [29]. Высокая резистентность по мнению ряда авторов к CDI у детей до 1 года может быть связана с отсутствием рецепторов к токсинам на энтероцитах, незрелостью слизистой оболочки кишечника, наличием защитных факторов, поступающих с грудным молоком и составом кишечной микробиоты [28]. Естественное родоразрешение, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, применение антибиотиков в анамнезе оказывают небольшое влияние на частоту носительства. Значимым фактором в колонизации является контакт ребенка с окружающей средой, где наличествует *Cl. difficile* (например, нахождение ребенка в стационаре: микроорганизм выделяется с рук персонала стационара, ванночек для детей, оксиметров, электронных термометров, полов стационара). Было выявлено, что у детей на грудном вскармливании частота носительства меньше по сравнению с детьми на искусственном вскармливании (14% и 30% соответственно) [29].

Однако в ряде работ было показано, что в 26% случаях среди детей, госпитализированных с CDI, были дети в возрасте до 1 года, в 5% случаях — новорожденные [23]. Таким образом, не стоит сбрасывать со счетов *Cl. difficile* как этиологический фактор кишечных инфекций у детей до 1 года.

В данном клиническом примере у ребенка раннего возраста на фоне АБТ, назначенной по поводу кишечной инфекции, вызванной условно-патогенным возбудителем, развилась CDI. Согласно литературным данным, которые нашли подтверждение в нашем клиническом случае, предрасполагающими факторами развития CDI у детей первого года жизни могут быть длительное нахождение ребенка в стационаре, ранний переход на искусственное вскармливание, АБТ, наличие иммунодефицитных состояний [30, 31]. Осложнением CDI у ребенка явилось развитие сепсиса на фоне снижения резистентной функции микробиоты, что привело к транслокации микробов из кишечника в кровь. Данный патогенетический механизм возникнове-

ния сепсиса впервые был описан у детей с онкопатологией [32]. Нарушение микробиоты кишечника, по данным авторов, предрасполагает к сепсису и может увеличивать риск негативных исходов сепсиса. Дефект кишечного барьера («дырявый кишечник») позволяет перемещать микробные молекулы (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМРs)) или жизнеспособные организмы из кишечника в кровоток или другие стерильные участки организма (кишечная транслокация), что способствует системному воспалению [33].

Описанием данного клинического случая мы хотим обратить внимание врачей практического звена на возможность развития CDI у детей в возрасте до 1 года. Отсутствие настороженности по поводу возможности возникновения CDI у детей, особенно у детей первых лет жизни, приводит к поздней диагностике и, соответственно, к несвоевременному лечению детей с данной инфекцией. Кроме того, в настоящее время, несмотря на существенные изменения в диагностике CDI, постановка диагноза CDI у детей раннего возраста является сложной задачей.

Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) рекомендовано использование двухступенчатого алгоритма диагностики антибиотико-ассоциированной диареи [34]. М.А. Сухина и др. рекомендуют использование трехступенчатого алгоритма диагностики, основанного на использовании иммунологических, бактериологических и молекулярно-биологических методах [36]. Таким образом, нет единого подхода к диагностике CDI, и в каждом конкретном клиническом случае должна проводиться комплексная оценка состояния ребенка и определяться необходимость многоэтапного алгоритма обследования, подходящего для детей раннего возраста. К сожалению, в рутинной практике в настоящее время использование трехступенчатого алгоритма затруднительно, поэтому зачастую используется один метод, что значительно снижает результативность.

### Заключение

Таким образом, в настоящее время проблема CDI у детей выходит на новый этап и затрагивает детей разных возрастных групп, что требует разработки точных диагностических критериев постановки диагноза CDI у детей, а также разработки диагностических алгоритмов для дифференциальной диагностики здорового носительства от заболевания.

### Литература

1. Николаева, И.В. Современные стратегии диагностики и лечения Clostridium difficile-инфекции (обзор литерату-

ры) / И.В. Николаева, И.В. Шестакова, Г.Х. Мургазина // Acta Biomedica Scientifica. — 2018. — Т.3, № 1. — С. 34–42. — DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.5

2. Miller B.A. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant staphylococcus aureus in community hospitals / L. F. Chen, D. J. Sexton, D. J. Anderson // Infect. Cont. hosp. ep. — 2011. — №32. — P. 387–90.

3. Loo V.G. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization / A. M. Bourgault, L. Poirier, F. Lamothe, S. Michaud, N. Turgeon et al. // N Engl J Med. — 2011. — № 365. — P. 1693-1703.

4. 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. — 2013. — vol. 32. — P. 1138.

5. Shim J.O. Clostridium difficile in children: To treat or not to treat? / J.O. Shim // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. — 2014. — № 17. — P. 80–84.

6. Nylund C.M. Clostridium difficile infection in hospitalized children in the United States / C. M. Nylund, A. Goudie, J. M. Garza, G. Fairbrother and M. B. Cohen // Arch Pediatr Adolesc Med. — 2011. — №165. — P.451–457.

7. Damrongmanee A. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting / A. Damrongmanee, N. Ukarapol // J Med Assoc Thai. — 2007. — №90(3). — P.513-517.

8. Боронина, Л.Г. Лабораторная диагностика инфекции, вызванной Clostridium difficile у детей в многопрофильном стационаре / Л.Г. Боронина [и др.] // Поликлиника. — 2016. — № 4 (1). — С. 17–20.

9. Kim J. Epidemiological features of Clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006 / J. Kim, S. A Smathers, P. Prasad, K. H. Leckerman, S. Coffin, T. Zaoutis // Pediatrics. — 2008. — № 122 (6). — P. 1266-70. doi: 10.1542/peds.2008-0469.

10. Молочкова, О.В. Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей лактосодержащим пробиотиком / О.В. Молочкова [и др.] // Детские инфекции. — 2016. — № 4. — С. 37–41.

11. Мазанкова, Л.Н. Антибиотико-ассоциированные диареи и CL. difficile-инфекция у детей: факторы риска / Л.Н. Мазанкова, С.Г. Перловская // Детские инфекции. — 2015. — № 14 (2). — С. 29–34. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-30-34>

12. Zilberberg M.D. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997–2006 / M. D. Zilberberg, G. S. Tillotson, C. McDonald // Emerg Infect Dis. — 2010. — №. 16. — P. 604-609.

13. Duleba K. Clostridium difficile infection in children hospitalized due to diarrhea / M. Pawlowska, M. Wietlicka-Piszcz // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2014. — №. 33. — P. 201-209. doi: 10.1007/s10096-013-1946-1

14. Boenning D.A. Clostridium difficile in a pediatric outpatient population / G. R. Fleisher, J. M. Campos, C. W. Hulkower, R. W. Quinlan // Pediatr Infect Dis. — 1982. — № 1 (5). — P. 336–338.

15. Boral E and De Giacomo C. Clostridium difficile infection in children: A review / Boral E and De Giacomo C // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2016. — №. 63. — P. 130–140. doi: 10.1097/MPG.0000000000001264.

16. Cerquetti M. Clostridium difficile in childhood diarrhea / I. Luzzi, A. Caprioli, A. Sebastianelli, P. Mastrantonio // Pediatr Infect Dis J. — 1995. — № 14 (7). — P. 598–603.

17. Dong N. Risk factors for Clostridioides difficile infection in children: a systematic review and meta-analysis / Z. R. Li, P. Qin, C. X. Qiang, J. Yang, Y. N. Niu, X. R. Niu, X. X. Liu, W. G.

- Wang, B. J. Wen, Z. R. Ouyang, Y. L. Zhang, M. Zhao, JY. R. Li, J. H. Zhao // *J Hosp Infect.* — 2022. — №. 130. — P. 112-121. doi: 10.1016/j.jhin.2022.09.004
18. Czepiel J. Clostridium difficile infection: review / M. Drózdź, H. Pituch, E. J. Kuijper, W. Perucki, A. Mielimonka, S. Goldman, D. Wultańska, A. Garlicki, G. Biesiada // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2019. — № 38 (7). — P. 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
19. Dop D. Clostridium difficile infection in pediatric patients (Review) / I. R. Marcu, V. Padureanu, D. C. Caragea, R. Padureanu, S. A. Niculescu, C. E. Niculescu // *Biomed Rep.* — 2023. — № 20 (2). — P. 18. doi: 10.3892/br.2023.1706
20. Barakat M. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles / Z. El-Kady, M. Mostafa, N. Ibrahim, H. Ghazaly // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2011. — № 52 (1). — P. 60-4. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
21. Fletcher J.R. Clostridioides difficile exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota / C. M. Pike, R. J. Parsons, A. J. Rivera, M. H. Foley, M. R. McLaren et al. // *NAT COMMUN.* — 2021. — №12. — P. 462.
22. Wendt J.M. Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations / J. A. Cohen, Y. Mu et al // *Pediatrics.* — 2014. — № 133 (4). — P. 651–658.
23. Adams D.J. Community-associated Clostridioides difficile infection in children: A review of recent literature / J. B. Barone and C. M. Nylund // *J Pediatric Infect Dis Soc.* — 2021. — №10 (Suppl\_3). — P. 22–26.
24. Dabard J. A new antibiotic produced by a Ruminococcus gnavus strain isolated from human feces / C. Bridonneau, C. Philippe, P. Anglade, D. Molle, M. Nardi, M. Ladir, H. Girardin, F. Marcille, A. Gomez, M. Fons, A. Ruminococcin // *Appl Environ Microbiol.* — 2001. — 67 (9). — P. 4111–8.
25. Первая тысяча дней развития ребенка и нутритивное программирование: реально ли это? Генетика в руках педиатров. Медицинский совет. — 2020 (1). — С. 15–22. — <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-15-22>.
26. Волобуев, А.Н. Нейрогенетика мозга: сон и долголетие человека / А.Н. Волобуев, Н.П. Романчук, С.В. Булгакова // *Бюллетень науки и практики.* — 2021. — № 3 (7). — <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64..>
27. Камалова, А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей / А.А. Камалова // *Рос. вестник перинатол. и педиатр.* — 2016. — № 61 (6). — С. 43–48. — DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48.
28. Kociolek L.K. Natural clostridioides difficile toxin immunization in colonized infants. / R. O. Espinosa, D. N. Gerdling, A. R. Hauser, E.A. Ozer, M. Budz et al. // *CLIN INFECT DIS.* — 2020. — № 70. — P. 2095–102.
29. Jangi S. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life / S. Jangi, J. T. Lamont // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2010. — № 51 (1). — С. 2–7.
30. Дмитриева, Н.В. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция / Н.В. Дмитриева, И.А. Ключникова, И.И. Шильникова // *Сибирский онкологический журнал.* — 2014. — № 61 (1). — С. 47–53.
31. Кветная, А.С. Этиопатогенетические и эпидемиологические особенности Clostridium difficile-ассоциированной инфекции / А.С. Кветная, П.С. Макриди, М.К. Бехтерева // *Журнал Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена.* — 2014. — № 3. — С. 52–57.
32. Montassier E. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection / E. Montassier, G. A. Al-Ghalith, T. Ward, S. Corvec, T. Gastinne, G. Potel et al. // *Genome Medicine.* — 2016. — № 8(1). — P. 49. doi: 10.1186/s13073-016-0301-4
33. Amornphimoltham P. Gut leakage of fungal-derived inflammatory mediators: Part of a gut-Liver-Kidney axis in bacterial sepsis / P. Amornphimoltham, P. ST. Yuen, R.A. Star, A. Leelahavanichkul // *Diag Dis Sci.* — 2019. — № 64. — P. 2416–28. doi: 10.1007/s10620-019-05581-y
34. Van Prehn J. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults / J. Van Prehn, E. Reigadas, E.H. Vogelzang, E. Bouza, A. Hristea, B. Guery, M. Krutova, T. Nor n, F. Allerberger, J.E. Coia, A. Goorhuis, van T.M. Rossen, R.E. Ooijsaar, K. Burns, B.R. Scharvik Olesen, S. Tschudin-Sutter, M.H. Wilcox, M.J.G.T. Vehreschild, F. Fitzpatrick, E.J. Kuijper // *Clin Microbiol Infect.* — 2021. — № 2. — P. 1-21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
35. Сухина, М.А. Алгоритм лабораторной диагностики Clostridium difficile-ассоциированной диареи / М.А. Сухина [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2018. — № 2. — С. 45–53.

## References

11. Mazankova L.N. Antibiotiko-associirovannye diarei i CL. difficile-infekciya u detej: faktory riska / L. N. Mazankova, S. G. Perlovskaya // Detskie infekcii. — 2015. — № 14 (2). — S.29-34. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-30-34>
12. Zilberberg M.D. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997–2006 / M. D. Zilberberg, G. S. Tilotson, C. McDonald // Emerg Infect Dis. — 2010. — № 16. — P. 604-609.
13. Duleba K. Clostridium difficile infection in children hospitalized due to diarrhea / M. Pawlowska, M. Wietlicka-Piszcz // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2014. — № 33. — P. 201-209. doi: 10.1007/s10096-013-1946-1
14. Boenning D.A. Clostridium difficile in a pediatric outpatient population / G. R. Fleisher, J. M. Campos, C. W. Hulkower, R. W. Quinlan // Pediatr Infect Dis. — 1982. — № 1 (5). — P. 336–338.
15. Borali E and De Giacomo C. Clostridium difficile infection in children: A review / Borali E and De Giacomo C // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2016. — № 63. — P. 130–140. doi: 10.1097/MPG.0000000000001264.
16. Cerquetti M. Clostridium difficile in childhood diarrhea / I. Luzzi, A. Caprioli, A. Sebastianelli, P. Mastrantonio ole of // Pediatr Infect Dis J. — 1995. — № 14 (7). — P. 598–603.
17. Dong N. Risk factors for Clostridioides difficile infection in children: a systematic review and meta-analysis / Z. R. Li, P. Qin, C. X. Qiang, J. Yang, Y. N. Niu, X. R. Niu, X. X. Liu, W. G. Wang, B. J. Wen, Z. R. Ouyang, Y. L. Zhang, M. Zhao, JY. R. Li, J. H. Zhao // J Hosp Infect. — 2022. — № 130. — P. 112-121. doi: 10.1016/j.jhin.2022.09.004
18. Czepiel J. Clostridium difficile infection: review / M. Drózd, H. Pituch, E. J. Kuijper, W. Perucki, A. Mielimonka, S. Goldman, D. Wultańska, A. Garlicki, G. Biesiada // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2019. — № 38 (7). — P. 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
19. Dop D. Clostridium difficile infection in pediatric patients (Review) / I. R. Marcu, V. Padureanu, D. C. Caragea, R. Padureanu, S. A. Niculescu, C. E. Niculescu // Biomed Rep. — 2023. — № 20 (2). — P.18. doi: 10.3892/br.2023.1706
20. Barakat M. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles / Z. El-Kady, M. Mostafa, N. Ibrahim, H. Ghazaly // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2011. — № 52 (1). — P. 60-4. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
21. Fletcher J.R. Clostridioides difficile exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota / C. M. Pike, R. J. Parsons, A. J. Rivera, M. H. Foley, M. R. McLaren et al. // NAT COMMUN. — 2021. — №12. — P. 462.
22. Wendt J.M. Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations / J. A. Cohen, Y. Mu et al // Pediatrics. — 2014. — № 133 (4). — P. 651–658.
23. Adams D.J. Community-associated Clostridioides difficile infection in children: A review of recent literature / J. B. Barone and C. M. Nyland // J Pediatric Infect Dis Soc. — 2021. — №10 (Suppl\_3). — P. 22–26.
24. Dabard J. A new antibiotic produced by a Ruminococcus gnavus strain isolated from human feces / C. Bridonneau, C. Phillipe, P. Anglade, D. Molle, M. Nardi, M. Ladir, H. Girardin, F. Marcille, A. Gomez, M. Fons, A. Ruminococcin // Appl Environ Microbiol. — 2001. — 67 (9). — P. 4111–8.
25. Pervaya tsysyacha dnei razvitiya rebenka i nutritivnoe programmirovaniye: real'no li eto? Genetika v rukah pediatrov. Medicinskij sovet. — 2020 (1). — S. 15-22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-15-22>.
26. Volobuev A.N. Nejrogenetika mozga: son i dolgoletie cheloveka / N. P. Romanchuk, S. V. Bulgakova // Byulleten' nauki i praktiki. — 2021. — № 3 (7). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64..>
27. Kamalova A.A. Sovremennye podhody k profilaktike ozhireniya u detej / A. A. Kamalova // Ros. vestnik perinatol. i pediatr. — 2016. — № 61 (6). — S. 43-48. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48.
28. Kociolek L.K. Natural clostridioides difficile toxin immunization in colonized infants. / R. O. Espinosa, D. N. Gerding, A. R. Hauser, E.A. Ozer, M. Budz et al. // CLIN INFECT DIS. — 2020. — № 70. — P. 2095–102.
29. Jangi S. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life / S. Jangi, J. T. Lamont // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2010. — № 51 (1). — C. 2–7.
30. Dmitrieva N.V. Clostridium difficile-associirovannaya infekciya / N. V. Dmitrieva, I. A. Klyuchnikova, I. I. SHil'nikova // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. — 2014. — № 61 (1). — S. 47–53.
31. Kvetnaya A.S. Etiopatogeneticheskie i epidemiologicheskie osobennosti Clostridium difficile-associirovannoj infekcii / A. S. Kvetnaya, P. S. Makridi, M. K. Bekhtereva // ZHurnal Medicinskij alfavit. Epidemiologiya i gigiena. — 2014. — № 3. — S. 52–57.
32. Montassier E. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection / E. Montassier, G. A. Al-Ghalith, T. Ward, S. Corvec, T. Gastinne, G. Potel et al. // Genome Medicine. — 2016. — № 8(1). — P. 49. doi: 10.1186/s13073-016-0301-4
33. Amornphimoltham P. Gut leakage of fungal-derived inflammatory mediators: Part of a gut-Liver-Kidney axis in bacterial sepsis / P. Amornphimoltham, P.ST. Yuen, R.A. Star, A. Leelahavanichkul // Dig Dis Sci. — 2019. — № 64. — P. 2416–28. doi: 10.1007/s10620-019-05581-y
34. Van Prehn J. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults / J. Van Prehn, E. Reigadas, E.H. Vogelzang, E. Bouza, A. Hristea, B. Guery, M. Krutova, T. Nor n, F. Allerberger, J.E. Coia, A. Goorhuis, van T.M. Rossen, R.E. Ooijselaar, K. Burns, B.R. Scharvik Olesen, S. Tschudin-Sutter, M.H. Wilcox, M.J.G.T. Vehreschild, F. Fitzpatrick, E.J. Kuijper // Clin Microbiol Infect. — 2021. — № 2. — P. 1-21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
35. Suhina M.A. Algoritm laboratornoj diagnostiki Clostridium difficile-associirovannoj diarei / M.A. Suhina, I.V. Obrazcov, V.I. Mihalevskaya, S.I. Achkasov, A.L. Safin, YU.A. SHelygin // ZHurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2018. — №2. — S. 45-53.

**Авторский коллектив:**

*Тумаш Оксана Леонидовна* – доцент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375(232)35-97-00, +375-29-738-53-05, e-mail: tumash\_ox@mail.ru

*Сергейчик Лилия Сергеевна* – старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом ФПКП Гомельского государственного медицинского университета; тел.: +375(232)35-97-00, +375-44-762-89-59, e-mail: petrashunaslilya@yandex.by