

© Коллектив авторов, 2016

Л.Н. Мазанкова¹, С.Г. Перловская², И.С. Курохтина², С.В. Лебедева²

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ *CLOSTRIDIA DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

¹Кафедра детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ,
²ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, РФ

В статье представлены данные литературы и собственных исследований по проблеме антибиотикоассоциированных диарей у детей. Особое внимание уделено эпидемиологическим данным, факторам риска, патогенезу, описаны клинические варианты *Cl. difficile*-инфекции. Освещены современные схемы лечения *Cl. difficile*-колитов. Представлен клинический случай рецидивирующего течения *Cl. difficile*-инфекции у ребенка 2 месяцев. Привлечено внимание врачей к неадекватной антибактериальной терапии и ее последствиям.

Ключевые слова: *Cl. difficile*-инфекция, дети раннего возраста, факторы риска, антибиотики.

Цит.: Л.Н. Мазанкова, С.Г. Перловская, И.С. Курохтина, С.В. Лебедева. Особенности течения *Clostridia difficile*-инфекции у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 122–130.

L.N. Mazankova¹, S.G. Perlovskaya², I.S. Kurohtina², S.V. Lebedeva²

PARTICULARITIES OF THE COURSE OF *CLOSTRIDIA DIFFICILE*-INFECTION IN INFANTS

¹Pediatric Infectious Diseases Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education;
²G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, Moscow, Russia

The article presents literature data and authors own research on the problem of antibiotic-associated diarrhea in children. Particular attention is paid to the epidemiological data, risk factors, pathogenesis and clinical variants. The article describes clinical variants of *Cl. difficile* infection. It provides modern treatment regimens of *Cl. difficile* colitis. It presents a clinical case of recurrent flow of *Cl. difficile* infection in 2 months old child. Authors attract doctors' attention to inadequate antibiotic treatment and its consequences.

Keywords: *Cl. difficile* infection, infants, risk factors, antibiotics.

Quote: L.N. Mazankova, S.G. Perlovskaya, I.S. Kurohtina, S.V. Lebedeva. Particularities of the course of *Clostridium difficile* infection in infants. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 122–130.

В связи с широким применением антибактериальных препаратов в педиатрии в последние годы большое значение приобретает проблема развития антибиотикоассоциированных диарей (ААД) [1, 2]. По данным ВОЗ (2004), ААД – 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение

двух или более последовательных дней, развившихся на фоне приема антибактериальных средств и в течение 8 недель после их отмены, если не выявлено других причин.

В отечественной и зарубежной литературе нет точных данных относительно частоты раз-

Контактная информация:

Мазанкова Людмила Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ
Адрес: Россия, 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Тел.: (495) 949-17-22, E-mail: mazankova@list.ru
Статья поступила 4.10.16, принята к печати 16.11.16.

Contact Information:

Mazankova Ludmila Nikolayevna – MD., prof., Head of Pediatric Infectious Diseases Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Address: Russia, 125373, Moscow, Geroev Panfilovtsev str., 28
Tel.: (495) 949-17-22, E-mail: mazankova@list.ru
Received on Oct. 4, 2016, submitted for publication on Nov. 16, 2016.

вития ААД в детской популяции, в проведенных ранее исследованиях этот показатель колеблется от 5 до 40% [3–5]. В этих работах чаще всего ААД наблюдалась у детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет независимо от способа введения антибиотика, преимущественно на фоне лечения амоксициллином/клавуланатом (10–25%), эритромицином (16%) и цефалоспоридами (9–43%). В амбулаторной педиатрической практике ААД, по мнению А. Damrongmanee [6], встречается в 6,2% случаев. В отечественной литературе в единичных исследованиях есть указания о частоте развития ААД у детей грудного возраста [7].

Большинство зарубежных исследователей основными причинами развития ААД считают:

1) непосредственное побочное действие антибиотиков на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – аллергическое, токсическое и фармакологическое [8–11];

2) дисбактериоз кишечника как результат подавления антибиотиками облигатной микрофлоры и избыточного роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [8, 12, 13];

3) нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике под действием антибиотиков, что ведет к развитию осмотической диареи [9, 14].

В настоящее время к факторам риска относят возраст до 2 лет, повторные курсы антибактериальной терапии, химиотерапию, иммунодефицитные состояния.

Любые антибиотики могут приводить к угнетению нормальной микробиоты ЖКТ и, как следствие, избыточному росту таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* [8, 15–17].

Особый интерес на сегодняшний день представляет клиническая картина ААД, ассоциированная с *Clostridium difficile*, которая, по данным зарубежных авторов, является ведущим инфекционным агентом данного состояния (10–25%) [5, 18], по немногочисленным отечественным работам составляет 14,7% от общего числа антибиотикоассоциированных колитов [19].

Clostridium difficile-инфекция (МКБ-10: M04.7) – инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *Clostridium difficile*, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, поражением ЖКТ с клиническими проявлениями энтерита, энтероколита (гемоколита) или псевдомембранозного колита, развившихся на фоне применения антибиотиков.

Возбудитель – *Clostridia difficile* – грамположительная спорообразующая облигатно-анаэробная бактерия, обладающая способностью к токсинообразованию.

По современной классификации вид *Clostridium difficile* относится к роду клостридии (*Clostridium*), семейству *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, классу *Clostridia*, типу *Firmicutes*, царству *Eubacteria* [20].

Cl. difficile широко распространены в окружающей среде, а также в почве, в воде и в фекалиях многих диких, домашних и сельскохозяйственных животных [21].

Clostridia difficile (*Cl. difficile*) является представителем нормальной микрофлоры кишечника здорового ребенка [19]. Частота бессимптомного носительства у новорожденных составляет 50%, среди взрослого населения – 3–15%, среди госпитализированных больных – 3–25%. Популяция *Cl. difficile* в составе нормальной микрофлоры здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001% [22].

В большинстве исследований не было установлено четкой эпидемиологической связи между носительством *Cl. difficile* и заболеваемостью *C. difficile*-инфекцией у детей первого года жизни [4–6, 22, 23].

Источником инфекции являются больные с манифестной формой заболевания и бессимптомные носители токсигенных штаммов *Cl. difficile*, в т.ч. медицинский персонал стационаров.

Инфицирование *Cl. difficile* может осуществляться как экзогенным (передача из внешних источников), так и эндогенным путем (активация собственной микрофлоры). Наиболее значимые экзогенные источники *Cl. difficile* – лица с манифестными формами инфекции и бессимптомные носители, выделяющие возбудителя в окружающую среду [24]. В качестве факторов передачи могут выступать руки персонала, предметы ухода.

Cl. difficile-инфекцию часто относят к нозокомиальным заболеваниям с экзогенным инфицированием во время пребывания в стационаре. Распространенность нозокомиальной *Cl. difficile*-инфекции зависит от частоты применения антибактериальных препаратов и особенностей циркулирующих штаммов возбудителя, составляя от 0,3 до 22,5 на 1000 пациентов [9].

Внутрибольничные случаи *Cl. difficile*-инфекции носят как спорадический, так и эпидемический характер. Эпидемические вспышки наиболее характерны для реанимационных, инфекционных, хирургических и онкогематологических отделений [9].

Эпидемические штаммы *Cl. difficile* продуцируют токсины А и В, чем отличаются от штаммов, выделенных из окружающей среды.

Восприимчивость к эпидемическим штаммам *Clostridia difficile* возрастает на фоне комбинированной и длительной антибактериальной терапии. Длительные и повторные госпитализации повышают риск колонизации *Cl. difficile*. Частота колонизации *Cl. difficile* у госпитализированных пациентов прямо пропорциональна длительности пребывания пациента в стационаре – каждая последующая неделя увеличивает риск инфицирования на 8% [25–29].

В дополнении к росту заболеваемости все чаще появляются сообщения о спорадических вспышках *Cl. difficile*-инфекции, при анализе

которых выявляется новый штамм *Cl. difficile* (B1/NAP1/027), продуцирующий бинарный токсин [30, 31]. Поражения кишечника, вызванные данным штаммом клостридий, отличаются особой тяжестью и могут развиваться без предшествующей антибактериальной терапии. Этот штамм способен вырабатывать в 16 раз больше токсина А и в 23 раза больше токсина В, также он продуцирует бинарный токсин. Кроме перечисленных факторов вирулентности, он характеризуется повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (в т.ч. к фторхинолонам) [32].

Помимо нозокомиального (экзогенного) пути инфицирования, большое значение в детской практике имеет эндогенный характер развития *Cl. difficile*-инфекции, что имеет большое значение для развития заболевания у детей раннего возраста, когда на фоне применения антибактериальных препаратов, вызывающих нарушения в составе микрофлоры кишечника, происходит активация роста и токсинообразования *Cl. difficile*. К антибиотикам риска относятся цефалоспорины III поколения, аминопенициллины, фторхинолоны [4, 5, 8, 19].

Индуктировать токсигенность *Cl. difficile* могут также противоопухолевые препараты, неспецифические противовоспалительные препараты, цитостатики, глюкокортикоиды [19, 21, 33].

В основе *патогенеза Cl. difficile*-инфекции лежит нарушение микробиоценоза кишечника в результате применения антибактериальных и других препаратов, обладающих антимикробной активностью, снижение колонизационной резистентности микрофлоры кишечника, изменение содержания аминокислот и нарушение метаболизма углеводов и желчных кислот, осуществляемого резидентными анаэробами, снижение метаболической активности кишечной микрофлоры.

Под действием факторов риска, количественных и качественных нарушений микрофлоры кишечника происходят колонизация кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile*, их размножение, продукция токсинов А и В и повреждение колоноцитов. Это в свою очередь приводит к секреции жидкости в просвет кишечника и развитию воспалительного процесса, вызывая осмотическую или инвазивную диарею, вследствие нарушения трофики кишечного эпителия, с чем связано развитие энтерита и колита, в т.ч. псевдомембранозного (ПМК) [9].

Энтеротоксины А и В играют основную роль в развитии изменений со стороны кишечника. Токсин А обладает просекреторным и провоспалительным действием; он способен активировать клетки-участники воспаления, вызывать высвобождение медиаторов воспаления и субстанции Р, дегрануляцию тучных клеток, стимулировать хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов. Токсин В проявляет свойства цитотоксина и оказывает повреждающее действие на колоноциты

и мезенхимальные клетки. Это сопровождается дезагрегацией актина и нарушением межклеточных контактов [11, 21, 24].

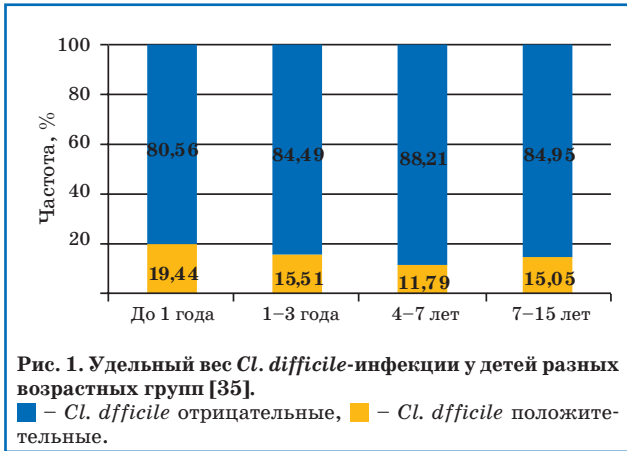
Провоспалительное и дезагрегирующее действие токсинов А и В приводит к значительному повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Большинство штаммов продуцирует оба токсина (А и В). Однако заболевание может вызываться и штаммами, образующими только один токсин [11, 21, 24, 34].

В настоящее время выделяют следующие основные *клинические формы C. difficile*-инфекции: *Cl. difficile*-энтерит, *Cl. difficile*-колит (гемоколит) без псевдомембран, ПМК [35]. Типичными признаками *Cl. difficile*-инфекции являются длительность диарейного синдрома и его резистентность к терапии, которые зависят от характера и глубины патоморфологических изменений в слизистой оболочке кишечника [11, 21, 24].

Анализ работ, посвященный описанию диарей, развившихся на фоне антибактериальной терапии у детей раннего возраста, показал, что спектр клинических проявлений варьирует от бессимптомного носительства и легкого, самокупирующегося течения ААД до развития ПМК, в т.ч. и фульминантного панколита [36–41]. В некоторых случаях *Cl. difficile*-ассоциированный колит может протекать без диареи в виде синдрома «острого живота», имитируя перитонит или токсический мегаколон. Токсический мегаколон проявляется остро развивающейся дилатацией толстой кишки (более 6 см в диаметре) на фоне общей интоксикации организма, отсутствием механической обструкции и характеризуется высокой летальностью [31]. К другим осложнениям *Cl. difficile*-ассоциированного колита относятся перфорация толстой кишки, инвагинация поперечноободочной кишки, эксудативная энтеропатия. При ранней отмене антибактериальной терапии и отсутствии осложнений разрешение симптомов наблюдается обычно в течение 1 недели. Однако продолжение приема «причинного» антибиотика или развитие колита уже после завершения полного курса антибактериальной терапии может приводить к длительной диарее, сопровождающейся тяжелыми электролитными нарушениями, гипопротеинемией и высокой летальностью.

У детей раннего возраста чаще встречается носительство *Cl. difficile*, продуцирующей токсины, но редко бывают клинически манифестные формы (вероятно, из-за отсутствия рецепторов в ЖКТ) (рис. 1); наиболее высок риск развития заболевания у детей до 5 лет, пациентов в возрасте от 65 лет и старше [19, 35].

Cl. difficile-инфекция характеризуется острым или подострым началом на фоне или после отмены антибактериальной терапии, лихорадкой до 38–39 °С, выраженным абдоминальным синдромом на фоне метеоризма, интоксикацией (слабость, вялость, снижение аппетита),



появлением рвоты и жидкого стула. Заболевание протекает в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах с осложнениями. Возможно развитие фульминантной формы, инфекционно-токсического шока (ИТШ).

В зависимости от топики и характера воспаления в кишечнике может развиваться водянистая диарея с явлениями метеоризма, однако чаще встречается энтероколит (гемоколит), редко ПМК.

При энтероколите стул частый жидкий, даже скудный, с примесью слизи, зелени, крови.

Различные исследования используют множество критериев для определения тяжести заболевания, однако нет стандартной балльной системы, используемой для проверки и классификации заболевания или прогнозирования его исхода [11, 19, 20, 24, 33]. Факторы, которые могут быть особенно информативны в прогнозировании тяжести, включают увеличение количества лейкоцитов в крови (от 15 000 до 20 000/мм³), повышение уровня креатинина, частоту стула, выраженность болей в животе и вздутия [11, 24, 42].

ПМК отличается тяжелым течением, выраженностью интоксикации, абдоминальным синдромом, длительной лихорадкой, парезом кишечника при развитии энтероколита (гемоколита). Характерна гипоальбуминемия с развитием отека вплоть до анасарки (по типу экссудативной энтеропатии). В анализе крови – лейкоцитоз свыше 15 тыс (до 40–50 тыс), нейтрофилез, СОЭ до 40–60 мм/ч.

Осложнения *Cl. difficile*-инфекции: кишечное кровотечение, эксикоз II–III степени, токсический мегаколон (дилатация толстой кишки >6 см в диаметре на фоне интоксикации), перфорация толстой кишки, инвагинация кишечника.

Внекишечные проявления инфекции встречаются редко и представлен реактивным артритом [11, 24], тендосиновитом и абсцессами различной локализации [19, 43–45]. В 2001 г. Т. Sakurai и соавт. описали случай формирования кисты и абсцесса печени, вызванного *Cl. difficile*. Местные поражения кожи и инфекции костей на фоне *Cl. difficile*-ассоциированных болезней в большинстве случаев связаны с трав-

мой и попаданием спор возбудителя из окружающей среды или кожи самого пациента в ткани с последующим развитием манифестной инфекции [22, 46].

Рецидивы *Cl. difficile*-инфекции являются серьезной проблемой. Частота их, по данным различных авторов, достигает в среднем 20–25%. Рецидив инфекции наступает обычно через 3–7 дней после выздоровления [21, 47, 48]. Вероятность рецидива *Cl. difficile*-инфекции в течение 8 недель составляет около 10–20%, но как только пациент испытывает повторение, скорость дальнейших рецидивов возрастает до 40–65% [49, 50].

Диагноз *Cl. difficile*-инфекции может быть установлен на основании комплексной оценки анамнестических, клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических данных.

Совершенствование методов диагностики имеет важное значение для изучения *Cl. difficile*-инфекции у детей.

Лабораторная диагностика *Cl. difficile*-инфекции включает методы определения токсигенных штаммов возбудителя и токсинов А и В *Cl. difficile* в образцах кала: ИФА, латекс-агглютинация, ДоТ – иммуноблотинг и ПЦР-апликация с использованием праймеров 16S рибосомальной РНК *Cl. difficile*, культуральный (бактериологический) метод (среда ССФА *Cl. difficile* с цефотаксимом, циклосерином и фруктозой) с определением токсигенности выделенных штаммов [19, 21, 33, 51, 52].

Рекомендуется тестирование на *Cl. difficile* проводить у детей в возрасте 1–2 лет с диареей до и после применения антибиотиков, особенно после исключения более распространенных возбудителей. У детей, не получавших антибиотиков, культуральное обследование кала на *Cl. difficile* должно включаться в дополнение к другим исследованиям: так, в случаях, не связанных с применением антибиотиков, *Cl. difficile*-инфекции составляют 5–9% в этиологической структуре [19].

Дети старше 2 лет с гемоколитом и энтероколитом подлежат обследованию, поскольку *Cl. difficile*-инфекция выявляется и у детей, не получавших антибиотиков [26, 31].

Выявление антигенов возбудителей в кале также удобно проводить с использованием иммунохроматографического экспресс-теста. Иммунохроматографический анализ (ИХА) – иммунохимический метод, основанный на принципе тонкослойной хроматографии и включающий реакцию между антигеном и соответствующим ему антителом в биологических материалах. Проводится с помощью специальных тест-полосок, панелей или тест-кассет.

В последние 10 лет для непосредственного обнаружения токсигенных штаммов *Cl. difficile* из образцов кала используется метод ПЦР, основанный на амплификации специфических последовательностей генов (NAATs), кодирующих

токсины А и В, основные факторы вирулентности этого вида бактерий. В настоящее время доступны несколько коммерческих вариантов тест-систем методом ПЦР: Gene Xpert *Cl. difficile* (Cepheid, Sunnyvale, CA), Prodesse pro Gastro Cd (Gen-Probe Prodesse, Waukesha, WI) и BD Gene Ohm Cdiff (BD, Franklin Lakes, NJ). Однако учитывая высокую чувствительность, существует возможность определения носительства токсических штаммов *Cl. difficile*, а не выявления причины диареи [53].

Тактика лечения *Cl. difficile*-инфекции проводится с учетом клинических проявлений и симптомов в сочетании с результатами обследования. Лечебные мероприятия *Cl. difficile*-инфекции заключаются в отмене антибактериальных препаратов, на фоне которых отмечалось развитие диареи и назначение противоклостридной, профилактической и энтеросорбентной терапии.

К этиотропным препаратам с высокой клинической эффективностью относятся метронидазол, ванкомицин, альфа-нормикс (с 12 лет).

Препаратом выбора в стартовой терапии *Cl. difficile*-инфекции относится метронидазол, который назначают из расчета в разовой дозе 7,5 мг/кг 3 раза в сутки внутрь курсом 7–10 дней.

При отсутствии эффекта от метронидазола и при тяжелых формах, в т.ч. ПМК, применяют ванкомицин в дозе 40 мг/кг/сут в 4 приема внутрь курсом 10–14 дней и альфа-нормикс (рифаксимин) 200 мг х 3 раза в сутки 10 дней.

В настоящее время для терапии ААД FDA (США) рекомендован фидаксомицин (Fidaxomicin), который применяют внутрь в течение 10 дней. Эффективность терапии составляет 88,2% (ванкомицин – до 85,8%), рецидивы регистрируются в 15,4% (ванкомицин – 25,3%) [21, 54–58].

Альтернативой противомикробной терапии является пробиотика. Среди препаратов с наибольшей доказательной базой считают средства на основе *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* [19, 21, 33, 59].

Пробиотики применяют с целью восстановления микробиоценоза кишечника, предупреждения колонизации *Cl. difficile* на фоне антибактериальной терапии и иммуномодуляции, назначают после курса метронидазола и ванкомицина курсом 2–4 недели.

Доказано, что *S. boulardii*, благодаря продукции протеазы (54-kDa), разрушают токсины А и В *Cl. difficile*, повреждая соответствующие рецепторы на слизистой оболочке кишки, усиливают продукцию антител к токсинам А и В; способны адгезировать на своей поверхности бактериальные клетки; продуцируют протеинфосфатазы (63 kDa), разрушающие липополисахариды патогенных *E. coli*; увеличивают плотность межклеточных контактов; снижают вероятность инвазии условно-патогенной флоры (УПФ); обладают метаболической активностью

(дисахаридазной); повышают уровень sIgA; оказывают провоспалительные эффекты.

Энтеросорбентные препараты назначают в острый период и при обострении (фильтрум, смекта и др.).

В последние годы все больше внимания уделяется изучению микробиоты кишечника, в связи с чем одним из перспективных вариантов терапии рецидивирующего течения клостридной инфекции считается фекальная трансплантация. Разрабатываются все новые протоколы скрининга доноров, проведения процедуры. В педиатрической практике немного исследований о данном способе лечения. В 2010 г. впервые был опубликован случай 2-летнего ребенка с рецидивирующим течением *Cl. difficile*-инфекции, вызванной штаммом BI/NAP1/027, рефрактерной к пробиотикам *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus GG*, традиционной (метронидазол, ванкомицин) и экспериментальной терапии (рифаксимин, нитазоксанид) антибиотиками, с последующей успешной трансплантацией фекальной микробиоты (ФМТ) у пациента [60]. В 2014 г. Jiaya Wang с коллегами в больнице Шанхая провели ФМТ 13-месячному мальчику с доказанной *Cl. difficile*-инфекцией с положительным результатом [59].

На сегодняшний день в рамках программы пересадки фекальной микробиоты в педиатрической популяции в клинике Mayo Clinic выполнили 27 трансплантаций микрофлоры у 22 пациентов со 100% излечением. Хотя результаты не были официально проанализированы, сообщается, что многие пациенты испытывали мгновенное улучшение в виде нормализации стула сразу после процедуры. У некоторых больных улучшение наблюдалось в течение недели [60].

Специфическая профилактика не разработана.

Ниже приводим клинический пример течения *Cl. difficile*-инфекции у ребенка первых месяцев жизни.

Ребенок Алина М. 1 мес 26 дней поступила в ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского (главный врач д.м.н. проф. А.А. Корсунский) 24.02.2014 на 7-е сутки заболевания с направляющим диагнозом КИНЭ, острый энтерит, с жалобами на патологический стул до 10–14 р/сут – обильный, водянистый с неперевавшими комочками, слизью и зеленью, повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение 2 дней. К врачам не обращались, лечились самостоятельно, получала энтеросорбенты (смекта). Коррекция питания не проводилась.

Anamnesis vitae: девочка от XIII беременности близкородственного брака. В семье 2 ребенка от I и IV беременностей – 14 и 9 лет соответственно – здоровы. Ребенок от II беременности умер в раннем возрасте (1 год 4 мес) от пневмонии, с рождения патологический стул. Другие беременности закончились самопроизвольным или искусственным прерыванием. Настоящая беременность протекала физиологически, роды IV преждевременные самостоятельные на 37 нед, масса тела при рождении 2900 г, длина – 50 см,

оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В роддоме привита БЦЖ. Ребенок на искусственном вскармливании смесью Фрисовом с рождения.

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет выраженных симптомов интоксикации. Вес 3900 г (потеря веса за 7 дней 300 г). В сознании. Аппетит снижен. При осмотре ребенок вялый, капризный. Субфебрилитет до 37,7 °С. Глаза запавшие. Большой родничок 1,5x1,5 см, выполнен. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, выраженная мраморность. Видимые слизистые оболочки бледные, влажные. Тургор тканей резко снижен. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. В легких хрипов нет. ЧСС 128 в 1 мин, ЧД 30 в 1 мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, умеренно чувствительный по ходу кишечника. Печень +1,5 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул разжиженный со слизью и зеленью, большими объемами – до 10–14 р/сут. Мочеиспускание свободное, диурез адекватный. Менингеальной, очаговой симптоматики нет. В общем анализе крови (ОАК) повышение лейкоцитов до $16,4 \cdot 10^9/\text{л}$ с выраженным сдвигом формулы до юных форм – п/я 30%, с/я – 4%; лимф. – 40%, анемия (гемоглобин 108 г/л, эритроциты $3,35 \cdot 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитоз до $689 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 31 мм/ч. В общем анализе мочи без особенностей. КОС – декомпенсированный метаболический ацидоз – рН 7,32, ВЕ –14, глюкоза – 7,1 ммоль/л, мочевины – 5,2 ммоль/л.

Предварительный диагноз: острый энтерит, не уточненной этиологии, тяжелое течение.

При дополнительном обследовании в биохимическом анализе крови отмечались электролитные нарушения в виде гиперкалиемии 6,2 ммоль/л, небольшой гипонатриемии 134 ммоль/л, в 5 раз повышение фермента ГГТ до 290 Ед/л (N до 64 Ед/л), прокальцитонин 0,45 нг/мл (N до 0,05 нг/мл). В копрограмме жиры, жирные кислоты, слизь, скопления лейкоцитов. Анализ кала на *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella spp.*, аденовирусы – отрицательные результаты, положительный – на ротавирус (ИФА). УЗИ органов брюшной полости и почек – патологии не выявлено, кишечные петли заполнены жидким содержимым, активно перистальтируют.

Ребенок был консультирован неврологом – диагноз: последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдром мышечной дистонии, синдром вегетативной дисфункции; осмотрен хирургом – патологии не выявлено.

Клинический диагноз: ротавирусный энтерит, тяжелое течение. Гипотрофия I степени. Последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдром мышечной дистонии, синдром вегетативной дисфункции.

Учитывая отягощенный преморбидный фон (гипотрофия, последствия перинатального поражения ЦНС) и тяжесть состояния, назначена комбинированная антибактериальная терапия (цефтазидим 80 мг/кг/сут внутривенно и ванкомицин 40 мг/кг/сут per os), с целью регидратации, дезинтоксикации, коррекции метаболических нарушений проводилась внутривенная инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами 50 мл/кг/ч. Назначены фермент (креон), сорбент (смекта), КИП, пробиотики.

На фоне проводимой терапии в течение 3 дней (к 27.02) состояние ребенка с положительной динамикой, купированы лихорадка, явления эксикоза, стул 2 раза кашицеобразный, вес +100 г.

На 5-е сутки пребывания в стационаре на фоне терапии цефтазидимом внутривенно вновь отмечалось ухудшение характера стула (водянистый до 20 раз), повышение температуры тела до фебрильных цифр (38,5–39 °С), нарастание явлений интоксикации, эксикоза до II степени. По данным КОС выраженные метаболические нарушения (рН 7,27, ВЕ –18), азотемия до 13,7 ммоль/л. Потеря в весе 100 г (масса тела 3800 г) от момента поступления.

При дообследовании в биохимическом анализе крови выявлена гипертрансаминаземия – АЛТ до 373 ед/л (N до 40 ед/л), АСТ до 55 Ед/л, синдром холестаза (ГГТ до 243 Ед/л), повышение КФК до 637 Ед/л, ЛДГ до 1205 Ед/л, мочевины до 13,6 ммоль/л, мочевой кислоты до 593 мкмоль/л, прокальцитонин 1,45 нг/мл. При иммунологическом обследовании подтвержден диагноз иммунодефицитного состояния: снижение показателей гуморального иммунитета (IgG 2,79 г/л, IgA 0,05 г/л, IgM 0,02 г/л), снижение абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов (CD4+CD8+) 646 кл/мкл (при норме 650–2450), активированных Т-лимфоцитов до 0,4% (при норме 1–9%), снижение индекса ТREC/СREC, снижение CD3+. В анализе кала подтверждены токсины А и В *Clostridium difficile* (ИФА).

С учетом повторной лихорадки до фебрильных цифр, выраженности интоксикации, воспалительных изменений в ОАК (лейкоцитоз до $25,74 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я сдвиг – 10%, ретикулоцитоз 150%) на фоне комбинированной антибактериальной терапии диагноз изменен и верифицирован как генерализованная вирусно-бактериальная инфекция (SIRS) с активацией УПФ и развитием *Clostridium difficile*-инфекции (токсин А/В+) на фоне иммунодефицитного состояния.

Проведена смена цефалоспорины на меронем внутривенно 20 мг/кг/сут, добавлен ванкомицин per os 40 мг/кг/сут, заместительная терапия Габриглобином 0,5 мг/кг № 3, коррекция лечебного питания (Альфаре, затем Пептикейт).

На фоне терапии ванкомицином (курс 10 дней per os) состояние улучшилось, а на 2-е сутки отмены ванкомицина вновь отмечалась отрицательная динамика, наросли симптомы интоксикации, появились явления менингизма, обильные срыгивания, вздутие живота, сохранялся патологический жидкий стул до 8–10 раз с примесью зелени, слизи. В ОАК сохраняется лейкоцитоз до 21 тыс, нарастание анемии (Hb 79 г/л), эр. $2,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$ гиперреактивного типа (ретикулоцитоз 150%). Из кала высеив *Ps. aeruginosa*, вновь положительный результат на токсины А/В *Cl. difficile* (ИФА). На УЗИ органов брюшной полости утолщение стенок тонкой кишки до 3,3 мм (норма до 2 мм). Ухудшение состояния связано с рецидивом *Clostridium difficile*-инфекции (токсин А/В+), тяжелой формы с риском развития воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

Назначена терапия ванкомицином 40 мг/кг/сут внутривенно (10 дней), дифлюкан 3 мг/кг/сут внутривенно (5 дней), противовоспалительные препараты

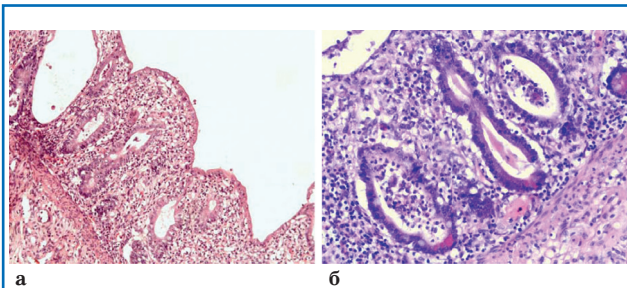


Рис. 2. Биопсия слизистой оболочки тощей кишки.
а – ув. 200, окраска гематоксилином и эозином; б – ув. 400, окраска гематоксилином и эозином.

группы 5-АК (салофальк 30 мг/кг/сут), антациды (фосфалюгель), ВВИГ (Пентаглобин 0,5 г/кг (1,25 г) с положительным эффектом.

В дальнейшем в динамике отмечались повторные эпизоды энтероколита, с фебрильной лихорадкой, патологическим стулом до 15–22 р/сут, потерей веса до 200–300 г на фоне гипогаммаглобулинемии и гипопротейнемии, что потребовало исключения синдрома нарушенного кишечного всасывания, врожденного нарушения аминокислотного обмена.

Проведена ЭГДС с биопсией (рис. 2), выявлены эрозивный гастрит, пилорит, бульбит. По данным гистологического исследования верхних отделов ЖКТ картина выраженных повреждений энтероцитов: атрофии ворсин, уплощения энтероцитов, исчезновения щеточной каймы, деформации и нарушении архитектоники крипт, сетчатый фиброз собственной пластинки слизистой оболочки. Заключение – гистологическая картина тяжелого течения кластридиальной инфекции на фоне врожденной энтеропатии (болезни включенных ворсин, пучковой энтеропатии, болезни диффузной эндокринной системы). При иммуногистохимическом исследовании и электронной микроскопии больше данных за вторичную полиферментную энтеропатию. Данных за болезнь включенных ворсин, аутоиммунную энтеропатию, целиакию не выявлено.

Проводилась смена антибактериальной терапии (сульперазон внутривенно капельно 80 мг/кг/сут) с повторными курсами ванкомицина per os, противогрибковых препаратов (дифлюкан, микосист), трансфузия 10% альбумина (5 мл/кг), коррекция питания с частичным парентеральным питанием с энергетической ценностью 10 ккал/кг/сут (липофундин), 10 мл/кг – 10% аминокислот; 10% глюкозы 200 мл), *sol. Carnitini Cl.* 30 мг/кг/сут.

На фоне терапии в течение месяца достигнута стойкая положительная динамика, улучшение каче-

ства стула – густая каша, прибавка в весе +380 г от поступления (вес 4480 г), что позволило уменьшить объемы парентерального питания до 30 мл 10% глюкозы и до 20 мл 10% аминокислот. состояние девочки ближе к удовлетворительному, активная, в весе прибавляет, съедает по 80–90 мл, не срыгивает. Кожа чистая, сердечно-легочная деятельность удовлетворительная, живот мягкий, безболезненный, стул 1 раз, густая каша. Мочится хорошо. Парентеральное питание отменено.

Ребенок выписан домой с диагнозом: смешанная ротавирусно-бактериальная кишечная инфекция (*Clostridium difficile*-энтероколит + УПФ), рецидивирующее течение, тяжелая форма. Токсикоз с экзикозом II степени. Вторичная энтеропатия. Вторичное иммунодефицитное состояние. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Морфофункциональная незрелость. Недоношенность I степени. Гипотрофия II степени. Анемия смешанного генеза.

Ребенок выписан домой на 46-е сутки под наблюдение участкового педиатра, гастроэнтеролога с рекомендациями кормить Альфаре, Пептикейт по 80–100 мл через 2,5–3 ч, питьевой режим до 250 мл/сут, ферменты (Креон (10000) 1/4 капс x 3 раза во время еды – 14 дней), пробиотики (Бифиформ-беби 0,5 мл x 1 раз/сут за 30 мин до еды – 10 дней), антацидов (Фосфалюгель (маалокс) 2 мл x 3 р – 14 дней), Элькар 5 капель x 3 раза – 1 мес.

В катамнезе в течение года практически здорова.

Цель демонстрации: показать особенности рецидивирующего течения тяжелой формы антибиотикоассоциированного *Cl. difficile*-энтероколита, осложненного вторичной энтеропатией у ребенка первых месяцев жизни на фоне иммунодефицитного состояния. Факторами риска неблагоприятного течения в приведенном случае являлись возраст, повторные курсы неадекватной антибактериальной терапии, коморбидность с ротавирусной инфекцией, ранние сроки развития энтеропатии с атрофией ворсин.

Таким образом *Cl. difficile*-инфекция в настоящее время является серьезной проблемой детского возраста, решение которой связано с ограничением применения антибактериальных препаратов у детей и расширением показаний к обследованию на *Cl. difficile*-инфекцию и пробиотикотерапии на фоне антибактериальной терапии.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике: Методические рекомендации. А.А. Баранов, Л.С. Страчунский, ред. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007; 9 (3): 200–210.
2. Sommet A, Sermet C, Boelle PY, Tafflet M, Bernède C, et al. No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community. J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54: 524–528.
3. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. Русский медицинский журнал. 2004; 12 (3): 148–151.
4. Turke D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Welbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003; 37: 22–26.
5. Alam S, Muchataq M. Antibiotic associated diarrhea in children. Indian Pediatr. 2009; 46 (6): 491–496.
6. Damrongmanee A, Ukrapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. J. of the Med. Assoc. of Thailand. 200; 90 (3): 513–517.
7. Мазанкова Л.Н., Юнес Б., Горбунов С.Г., Курохтина И.С. Эпидемиология и клинические варианты *Clostridium*

difficile-инфекции у детей. Детские инфекции. 2012; 3: 39–42.

8. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 702–710.

9. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4 (3): 200–232.

10. Bose S, Han KW, Lee MJ, Kim H. Intestinal Protective Effects of Herbal-Based Formulations in Rats against Neomycin Insult. Evid. Based Complement Alternat. Med. 2013; 161278.

11. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4 (1): 22–32.

12. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2005; 7 (6): 437–443.

13. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериозы кишечника: эволюция взглядов, современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2006; 2: 4–17.

14. Krause R, Krejs G, Wenisch C, Reisinger EC. Elevated fecal *Candida* counts in patients with antibiotic-associated diarrhea: role of soluble fecal substances. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2003; 10 (1): 167–168.

15. Hogenauer C, Langner C, Benbler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, et al. *Klebsiella oxytoca* as a Causative Organism of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2418–2426.

16. Sparks S, Carman RJ, Sarker M, McLane B. Genotyping of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* fecal isolates associated with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America. J. Clin. Microbiol. 2001; 39 (3): 883–888.

17. Krause R, Schwab E, Bachhiesl D, Daxböck F, Wenisch C, Krejs GJ, Reisinger EC. Role of *Candida* in antibiotic-associated diarrhea. J. Infect. Dis. 2001; 184 (8): 1065–1069.

18. Thomas S, Stevenson C, Riley TV. Antibiotics and hospital acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of published epidemiological studies. J. of Antimic. Chemoth, 2003; 51 (6): 1339–1350.

19. Захарова И.Н., Мазанкова Л.Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение: учебное пособие для врачей. М.: РМАПО, 2011: 48 с.

20. Захаренко С.М., Пономарев С.В. Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile*. Лечение и профилактика. 2012; 3: 82–89.

21. Шутько Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. Русский медицинский журнал. 2007; 15 (6): 1–6.

22. Suh KN, Gravel D, Mulvey MR, et al. *Clostridium difficile*-associated disease. Program of the 18th Annual Scientific Meeting of the Society of Healthcare Epidemiology of America. Orlando, 2008: A306.

23. Bryant K, McDonald LC. *Clostridium difficile* infections in children. Pediatr. Infect. Dis J. 2009; 28 (2): 145–146.

24. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2005; 26: 273–280.

25. Angulo F, Sharapov U, Long C, et al. An epidemic hospital strain as a cause of community-associated *Clostridium difficile*-associated disease: FoodNet pilot study, 2006. second international *Clostridium difficile* Symposium. Maribor, Slovenia, 2007:

26. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, et al. Diarrhea etiology in a children's hospital emergency department: a prospective cohort study. Clin. Infect. Dis. 2006; 43: 807–813.

27. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, et al. Strategies to prevent. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2008; 29: S81–92.

28. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, et al. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2007; 28: 1219–1227.

29. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171: 466–472.

30. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-

associated diarrhea with high morbidity and mortality. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2442–2449.

31. Warmy M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile*-associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005; 366: 1079–1084.

32. Бабаян М.Л. Современные методы профилактики антибиотико-ассоциированных диарей у детей. Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2005; 13 (18): 1206–1207.

33. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18: 247–263.

34. Юнес Б. Роль *Clostridium difficile* в формировании антибиотик-ассоциированной диареи у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013: 25 с.

35. Pai S, Aliyu SH, Enoch DA, Karas JA. Five years experience of *Clostridium difficile* infection in children at a UK tertiary hospital: proposed criteria for diagnosis and management. PLoS One 2012; 7 (12): e51728.

36. Kim J, Smathers SA, Prasad P, et al. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. Pediatrics. 2008; 122: 1266–1270.

37. Adlerbertha I, Huangb H, Lindberga E, et al. Toxin-Producing *Clostridium difficile* Strains as Long-Term Gut Colonizers in Healthy Infants. J. Clin. Microbiol. 2014; 52 (1): 173–179.

38. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 51: 2–7.

39. Rousseau C, Levenez F, Fongueray C, et al. *Clostridium difficile* colonization in early infancy is accompanied by changes in intestinal microbiota composition. J. Clin. Microbiol. 2011; 49: 858–865.

40. Barakat M, El-Kady Z, Mostafa M, Ibrahim N, Ghazaly H. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles. J. of Ped. Gastroent. and Nutr. 52 (1): 60–64.

41. Duleba K, Pawlowska M, Wietlicka-Piszcz M. *Clostridium difficile*-infection in children hospitalized due to diarrhea. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2014; 33 (2): 201–209. doi: 10.1007/s10096-013-1946-1. Epub 2013 Nov 10.

42. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11: 57–64.

43. Rodriguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, et al. *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. Emerg. Infect. Dis. 2007; 13: 485–487.

44. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999–2004. Emerg. Infect. Dis. 2007; 13: 1417–1419.

45. Stabler RA, Dawson LF, Phua LT, et al. Comparative analysis of BI/NAP1/027 hypervirulent strains reveals novel toxin B-encoding gene (tcdB) sequences. J. Med. Microbiol. 2008; 57: 771–775.

46. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J. Infect. Dis. 2008; 197 (3): 435–438.

47. Johnson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: 846–848.

48. O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-infection: a systematic review. Infection. 2014; 42 (1): 43–59.

49. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile*-infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. J. Infect. 2009; 58 (6): 403–410.

50. Евстигнеев И.В. Иммунологические методы исследования в диагностике заболеваний толстого кишечника. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012; 1/2: 22–32.

51. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile*-infection by toxin detection kits: a systematic review. Lancet Infect. Dis. 2008; 8: 777–784.

52. Luna RA, Boyanton BL Jr, Mehta S, Courtney EM, Webb CR, Revell PA, Versalovic J. Rapid stool-based diagnosis of *Clostridium difficile*-infection by real-time PCR in a children's hospital. J. Clin. Microbiol. 2011; 49: 851–857.

53. CDC National Healthcare Safety Network Manual.