stem cell transplant patients. Haematologica. 2017; 102 (3): 433–444.

20. *Roilides E, Zaoutis TE, Walsh TJ.* Invasive zygomycosis in neonates and children. Clinical Microbiology and Infection. 2009; 15 (5): 50–54.

21. *Hassler A, Lieb A, Seidel D, Cesaro S, Greil J, Klimko N, Khostelidi S, Solopova G, Ogunc D, Graeff LD, Cornely OA, Vehreschild MJGT, Lehrnbecher T.* Disseminated Fusariosis in Immunocompromised Children-Analysis of Recent Cases Identified in the Global Fungiscope Registry. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2017; 36 (2): 230–231.

22. *Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJ, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, Carlesse F, Queiroz-Telles F, Sheppard DC, Kindo A, Cesaro S, Hamerschlak N, Solza C, Heinz WJ, Schaller M, Atalla A, Arikan-Akdagli S, Bertz H, Galvão Castro CJr, Herbrecht R, Hoenigl M, Härter G, Hermansen NE, Josting A, Pagano L, Salles MJ, Mossad SB, Ogunc D, Pasqualotto AC, Araujo V, Troke PF, Lortholary O, Cornely OA, Anaissie E.* Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (6): 580–585.

© Кветная А.С., Железова Л.И., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-35-40
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-35-40

А.С. Кветная, Л.И. Железова

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ДИАРЕЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России», г. Санкт-Петербург, РФ

Цель исследования – установить частоту распространения *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции (CDI), в т.ч. и частоту формирования бактерионосительства токсигенных штаммов возбудителя у детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), и провести сравнительную оценку характера течения, условий и факторов, способствующих развитию клинических форм болезни и бактерионосительства. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 583 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет, лечившихся в период 2011–2016 гг. в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург) по поводу ОКИ вирусной и бактериальной природы (моно- и микст-), в т.ч. 89 детей с подтвержденным диагнозом «CDI». В структуре ОКИ у детей клинически выраженная *Cl. difficile*-ассоциированная инфекция составила 12,7% (n=74), бактерионосительство токсигенных штаммов *Cl. difficile* – 2,6% (n=15), средний возраст детей – 2,9±1,6 лет. Установлены основные факторы риска развития CDI у детей с ОКИ и разработаны критерии дифференциальной диагностики CDI и бактерионосительства токсигенных штаммов *Cl. difficile*.

Ключевые слова: *дети, Cl. difficile-ассоциированная инфекция, эпидемиология, клиника, диагностика.*

Цит.: *А.С. Кветная, Л.И. Железова. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция у детей с диареей: эпидемиология, клиника и диагностика. Педиатрия. 2019; 98 (1): 35–40.*

A.S. Kvetnaia, L.I. Zhelezova

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED INFECTION IN CHILDREN WITH DIARRHEA: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Russian Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia

Контактная информация:
Кветная Ася Степановна – ведущий научный сотрудник, д.м.н., проф. отдела медицинской микробиологии и молекулярной микробиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9
Тел.: (911) 713-64-96, **E-mail:** asya41@mail.ru
Статья поступила 3.05.18, принята к печати 6.09.18.

Contact Information:
Kvetnaya Asya Stepanovna – leading researcher, MD., prof. of Medical Microbiology and Molecular Microbiology Department, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Russian Federal Biomedical Agency
Address: Russia, 197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 9
Tel.: (911) 713-64-96, **E-mail:** asya41@mail.ru
Received on May 3, 2018, submitted for publication on Sep. 6, 2018.

Objective of the research – to assess incidence rate of *Cl. difficile*-associated infection (CDI), incl. formation frequency of pathogen toxigenic strains bacteriocarrier in children with acute intestinal infections (AII), and conduct a comparative assessment of course nature, conditions and factors affecting the development of disease and bacteriocarrier clinical forms. A comprehensive clinical and laboratory examination of 583 children aged from 3 months to 18 years treated in 2011–2016 in Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (St. Petersburg) for AII of viral and bacterial nature (mono and mixed), incl. 89 children with a confirmed CDI diagnosis was performed. In AII structure clinically expressed *Cl. difficile*-associated infection was 12,7% (n=74), bacteriocarrier of toxigenic *Cl. difficile* strains – 2,6% (n=15), the average age of children was 2,9±1,6 years. Researchers revealed main risk factors for CDI development in children with AII and identified criteria for differential diagnosis of CDI and bacteriocarrier of toxigenic *Cl. difficile* strains.

Keywords: *children, Cl. difficile associated infection, epidemiology, clinic, diagnostics.*

Quote: *A.S. Kvetnaia, L.I. Zhelezova. Clostridium difficile-associated infection in children with diarrhea: epidemiology, clinical presentation and diagnostics. Pediatria. 2019; 98 (1): 35–40.*

В настоящее время в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) большое значение приобретают заболевания, вызванные возбудителями, роль которых у детей и взрослых установлена сравнительно недавно. Среди них важное место занимает микроорганизм *Cl. difficile*, поскольку заболевания, вызванные токсинообразующими штаммами *Cl. difficile*, характеризуются постоянной тенденцией к росту, распространенности и разнообразию клинических форм болезни: от стертых бессимптомных до тяжелых специфических псевдомембранозных колитов с летальным исходом от 54 до 70% случаев [1–15].

Рост числа случаев *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции (CDI) связан с возрастающим использованием антибиотиков широкого спектра действия, приводящих к развитию клинических форм заболевания (*Cl. difficile*-ассоциированный энтерит, *Cl. difficile*-ассоциированный колит с формированием или без формирования псевдомембран и фульминантного колита) и носительству токсинообразующих штаммов *Cl. difficile*. Способны увеличить в 2–3 раза риск развития CDI оперативные вмешательства, длительное пребывание пациента в стационаре, применение иммунодепрессантов, антагонистов H_2-рецепторов и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также предшествующие желудочно-кишечные заболевания [1–15].

Необходимо подчеркнуть, что в последние 30–40 лет за рубежом проблема CDI изучается довольно активно. Самыми значимыми результатами исследований последних десятилетий являются исследования, связанные с открытием патогенетической и эпидемиологической значимости нового штамма возбудителя – гипервирулентного фторхинолонрезистентного штамма *Cl. difficile* PCR ribotype 027 North American pulsed-field type 1 (NAPI) (REA type B1, toxinotype III). Развитие крупных эпидемических вспышек CDI с существенным ростом летальности, охватывающих несколько стационаров и регистрируемых длительное время, связывают с широким распространением штамма возбудителя, продуцирующего бинарный токсин. К настоящему времени имеются сведения, что бинарный токсин выявляется почти у $^2/_3$ штаммов возбудителя [1–5, 11, 12].

Получены доказательства, свидетельствующие о значительной роли и других предрасполагающих факторов в развитии CDI. Появились сообщения об увеличении числа случаев за пределами стационаров. Внебольничные случаи CDI среди населения исследователями не рассматриваются как внутригоспитальные в связи с тем, что нередко заболевания регистрируются среди лиц, до этого не получавших антибиотикотерапию. Наряду с влиянием конкретных антибиотиков – клиндамицина и линкомицина, установлено значение карбапенемов и цефалоспоринов II–III поколения в развитии антибиотико-ассоциированных диарей (ААД), обусловленных *Cl. difficile*. Растет частота регистрации случаев CDI среди подростков и лиц молодого возраста [1–3, 5, 8–10, 12].

В России лишь немногочисленные работы посвящены изучению проблемы CDI у взрослых и практически не изучены в педиатрии [1–8, 13, 14]. Недостаточно изучены и вопросы дифференциальной диагностики CDI с диареей другой природы – ААД неинфекционного генеза и ОКИ инвазивного типа. Не разработаны критерии ранней диагностики клинических форм заболевания и бактерионосительства *Cl. difficile* с учетом факторов риска развития CDI и клинико-лабораторных характеристик. Не ведется регистрация клинических форм заболеваний, обусловленных *Cl. difficile*, и бактерионосительства токсигенных *Cl. difficile*.

С учетом вышеизложенного, цель настоящего исследования – установить частоту распространения CDI и частоту формирования бактерионосительства токсигенных штаммов возбудителя у детей с ОКИ: определить условия и факторы, способствующие развитию CDI у детей с ОКИ, состояние микробиоты толстой кишки – основного патогенетического звена в формировании CDI и провести сравнительную оценку характера клинического течения CDI и

бактерионосительства токсигенных штаммов *Cl. difficile* у детей с ОКИ с использованием комплекса современных методов диагностики.

Материалы и методы исследования

В рамках разработанного алгоритма сотрудниками ФГБУ ДНК ЦИБ ФМБА (Россия, Санкт-Петербург) в период 2011–2016 гг. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование детей в возрасте от 3 мес до 18 лет (n=583), госпитализированных в отделение кишечных инфекций с ОКИ [15, 16].

Дизайн проведения обследования на *Cl. difficile* состоял из 3 этапов проведения исследования: доларабораторного (преаналитического), лабораторного и заключительного этапов. На до лабораторном этапе проводили сбор анамнестических данных об антибактериальной терапии, оценку характера клинических проявлений и отбор проб кала, крови и мочи для общеклинических исследований. На лабораторном этапе в первый день исследования производили индикацию экзотоксинов *Cl. difficile* A/B в фермент-флюоресцирующем анализе на анализаторе «VIDAS» («BIOMERIEUS», Франция), первичный посев проб фекалий на возбудители ОКИ общепринятыми методами и параллельно осуществляли первичный посев проб фекалий на среду [15, 16] для выделения токсинообразующих штаммов *Cl. difficile* и исследование содержимого толстой кишки на дисбактериоз. Второй день лабораторного этапа предусматривал выделение чистых культур возбудителей ОКИ, в т.ч. и культур *Cl. difficile*. В случае роста на первичных посевах условно-патогенных (УП) микроорганизмов в «диагностической» концентрации – с подсчетом колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г фекалий 5 и более log расценивали как возбудителей ОКИ. Микроорганизмы, рост которых наблюдался на первичных посевах в разведении 10^5 м.кл./мл и выше, предварительно расценивали как возбудителей ОКИ. Для доказательства их этиологической значимости использовали серологическую реакцию агглютинации (РА) в парных сыворотках в динамике заболевания с аутоштаммами [17]. Изучение генофенотипических характеристик УП микроорганизмов осуществляли в соответствии с рекомендациями Л.И. Железовой [17]. Аутоштаммы, выделенные из исследуемого материала в «условно-диагностической концентрации», сохраняли на мясопептонном агаре (МПА) при t^0+4 ^{0}C для приготовления диагностикумов, используемых в РА. Постановку РА осуществляли микрометодом в планшетах для иммунологических реакций с U-образными лунками производства Санкт-Петербургского завода медицинских полимеров. Идентификацию исследуемых штаммов микроорганизмов (патогенных и УП микроорганизмов), в т.ч. и культур *Cl. difficile*, осуществляли на масс-спектрометре «Bruker» (Германия). Исследование микроструктуры просвета толстой кишки и оценку полученных результатов проводили в соответствии с отраслевым стандартом [18]. Характер местного иммунитета определяли по количеству иммуноглобулина (Ig) класса А в копрофильтрате на основе реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с использованием люминесцирующих моноспецифических диагностических антител против IgA человека (НИИЭМ им. Гамалеи АМН РФ). Материалом для исследования служили фекальные суспензии (в соотношении 1:10) [17].

Определение чувствительности штаммов к антибиотикам осуществляли на Мюллер–Хинтон агаре диско-диффузионным методом с использованием стандартных дисков и АТСС-штаммов. Пограничные значения диаметров зон задержки роста и величин МПК антибиотиков приведены в соответствии с EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2010, 2014 и 2017 [19].

На третьем этапе проводили оценку результатов клинико-анамнестических и клинических данных во взаимосвязи с результатами клинико-лабораторных обследований детей с ОКИ с положительными результатами на *Cl. difficile*.

Для оценки полученных данных использовали статистические расчеты, которые проводили на Pentium 166 MMX с использованием пакета прикладных программ Excel. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента и на основе факторного анализа в программе «STADIA».

Результаты и их обсуждение

Результаты клинико-лабораторного обследования 583 летей с ОКИ в возрасте от 3 мес до 18 лет, лечившихся в период 2011–2016 гг. в отделении острых кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург), позволили выделить группу детей с ОКИ (n=89), у которых из кала были выделены токсигенные штаммы *Cl. difficile* (14 детей из 89) или в копрофильтратах (n= 89 детей) обнаруживали токсины *Cl. difficile* A/B на анализаторе «VIDAS». Полученные результаты определили разработку и использование алгоритма оценки этиологической значимости *Cl. difficile* у детей с ОКИ в развитии клинических вариантов заболевания и носительства.

Алгоритм сравнительной оценки этиологической значимости токсигенных штаммов *Cl. difficile* у детей с ОКИ в развитии клинически выраженных вариантов заболевания и бессимптомного проявления болезни – носительства токсигенных штаммов *Cl. difficile* основывался на проведении анализа возрастного состава пациентов с ОКИ, анамнестических данных об антимикробной терапии, на результатах исследований на бактериальные и вирусные агенты ОКИ, степени тяжести и характера клинических проявлений заболевания, результатах исследований фекалий на *Cl. difficile* – выделения токсигенной культуры на элективно-селективной среде [16], результатах индикации в пробе фекалий экзотоксинов *Cl. difficile* A/B (на анализаторе «VIDAS») [15], также на оценке результатов исследований клинического анализа крови, копроцитограммы и результатах изучения нарушений микробиоты толстой кишки [18].

Было установлено, что в структуре ОКИ у детей CDI составила 12,7% (n=74), бактерионосительство токсигенных штаммов *Cl. difficile* у детей с ОКИ установлено у 15 пациентов (2,6%). Средний возраст детей (n=89) с положительными результатами обследования на *Cl. difficile* составил 2,9±1,6 лет.

У детей (n=12) первого года жизни CDI протекала в легкой и среднетяжелой формах с гладким течением заболевания. У 3 (25±2,7% случав) детей выявлен CDI-энтерит и у 4 (33,34±2,9%) – гастроэнтероколит клостридиальной природы. Длительность диарейного синдрома оказалась характерным клиническим признаком течения CDI у детей до одного года, связанным с качественными и количественными характеристиками микробиоты толстой кишки и показателями копроцитограммы, интегрально отражающей глубину воспаления слизистой оболочки кишечника. Бактерионосительство токсигенных штаммов *Cl. difficile* регистрировалось почти у половины детей с CDI (у 5 детей, в 41,67±4,8% случаев). Полученные данные о высоком уровне бактерионосительства согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей и относятся к материалам, подтверждающим современную гипотезу об отсутствии у детей до одного года рецепторов на колоноцитах для прикрепления токсинов *Cl. difficile* [1–7].

Достоверно чаще клинически выраженные формы CDI регистрировались у детей в возрасте от 1 года до 3 лет (у 55 детей, в 74±1,2% случаев, p<0,05). У детей этой возрастной группы заболевание протекало в среднетяжелой (n=25, 45,45±1,8%) и тяжелой (n=30, 54,55±1,5%) формах, в виде моно- (n=19, 34,5±2,7%) и микстинфекции (n= 36, 65,5±3,1%).

Для клинических форм CDI средней тяжести (n=25, 45,45±1,8%) характерным был синдром гастроэнтероколита/энтероколита. У всех пациентов в анамнезе регистрировали прием антибиотиков и наличие диареи (до 10 раз в сутки) от водянистой до гемоколита, сопровождающейся схваткообразными болями в животе (вокруг пупка и в подвздошной области) на фоне явлений метеоризма и нарастающего пареза кишечника. В содержимом кишечника, как правило, регистрировали слизь и прожилки крови. Заболевание сопровождалось высокой лихорадкой, развитием эксикоза с гипопротеинемией и вторичной экссудативной энтеропатией, регистрацией нейтрофильного лейкоцитоза и увеличением СОЭ.

При тяжелом течении CDI у детей (n=30, 54,55±1,5%) характерными были синдромы гастроэнтероколита/энтероколита (n=20, 38,5±2,7%) и гемоколита (n=32, 61,5±2,3%) (p<0,05). Псевдомембранозный колит (ПМК) переносили 3 детей (5,4±4,1%). Кратность жидкого стула достигала 10 и более раз в сутки с патологическими примесями в стуле (лейкоцитов, эритроцитов и фибрина). Иногда большая часть испражнений была представлена густой белесоватой слизью и обрывками фибринозных наложений. У одного ребенка с болезнью Крона клинические проявления ПМК развивались остро и характеризовались отказом от еды, лихорадкой, выраженной интоксикацией, нарастающей диареей, срыгиванием, вздутием и абдоминальными коликами, в каловых массах – примесь слизи и крови. Зарегистрирован случай рецидивирующего течения CDI у девочки 13 лет, при котором даже отмена этиотропной терапии в последующие периоды жизни девочки после выписки из стационара дважды сопровождалась развитием клостридиального колита [14]. Выявленные факторы риска развития рецидивирующего течения тяжелой формы CDI у этого ребенка – развитие заболевания на фоне иммунодефицитного состояния, повторные курсы неадекватной терапии (цефалоспорины III поколения), повторная госпитализация и микстинфекция подтверждают наблюдения последних лет [1, 3, 5, 16].

Развитие тяжелого течения CDI у детей (n=32, 65,5±3,1%) было обусловлено, как правило, сочетанной инфекцией. Микстинфекция достоверно чаще была обусловлена: диареегенными вирусами 39,43% (n=28), сальмонеллами 11,26% (n=8), эшерихиями 16,9% (n=12), кампилобактерами 5,63% (n=4) и иерсиниями 4,22% (n=3) (p<0,05). Диареегенные вирусы и бактериальные возбудители ОКИ у детей, как видно из представленных данных, вполне можно отнести к значимым факторам, способствующим развитию CDI у детей с ОКИ бактериальной и вирусной природы в силу способности бактерий и вирусов к активному подавлению нормальных представителей микробиоты.

При анализе уровней токсина A&B в пробах кала детей с CDI были установлены разные уровни токсина в зависимости от формы CDI. Уровень токсина при бактерионосительстве токсигенных штаммов *Cl. difficile* находился в пределах <0,37 у.е.; при диарее, обусловленной токсигенными штаммами *Cl. difficile* – 0,37–>2,6 у.е.; при гемоколите/колите, обусловленном токсигенными штаммами *Cl. difficile* – 4,6–>6,5 у.е.; при ПМК, обусловленном токсигенными штаммами *Cl. difficile* – 6,5–7,5 у.е. Выявлено достоверное (p<0,05) увеличение токсина в содержимом толстой кишки у детей с CDI в зависимости от выраженности клинических проявлений и тяжести заболевания. Полученные результаты определяют целесообразность использования этого показателя в качестве прогностического маркера тяжести течения CDI.

Уровень токсинов A/B *Cl. difficile* и глубокие декомпенсированные нарушения микробиоты толстой кишки коррелировали с тяжестью и характером течения CDI (r=0,75). Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе у детей с CDI регистрировалась практически у всех пациентов. Наиболее часто (45,6±2,3%) CDI регистрировалась на фоне

ОКИ при приеме цефалоспоринов III поколения ($p<0,05$). Обращает на себя внимание применение нитрофурановых препаратов у детей с ОКИ в сочетании с цефалоспоринами III поколения (у 21,4±3,1% из 65 пациентов, у которых в анамнезе регистрировался прием антибактериальных препаратов, $p<0,05$).

Изменения микробиоты толстой кишки при диарее, обусловленной *Cl. difficile*, характеризовались нарушениями анаэробного звена микробиоты (*B. bifidum* и *Lactobacillus spp.*) II–III степени, высокой колонизационной активностью определенных представителей УП микроорганизмов (*Klebsiella spp., S. aureus, P. vulgaris, Pseudomonas aeruginozae* и *Enterobacter spp.*, грибы рода *Candida* с КОЕ≥5 lg/г) и активной колонизацией токсигенных штаммов *Cl. difficile* с концентрацией токсинов в кишечнике в пределах от 0,37 у.е. и выше. Обращают на себя внимание ассоциации следующих представителей из рода *Clostridium* с культурой *Cl. difficile: Clostridium perfringens, Clostridium tertium, Clostridium symbosum, Clostridium bifermentans, Clostridium innocuum, Clostridium paraputrificum, Clostridium barletti* и *Clostridium ramnosum*.

Анализ результатов оценки состояния микробиоты просвета толстой кишки у детей при бактерионосительстве токсигенных штаммов *Cl. difficile* свидетельствовал о незначительных нарушениях качественного и количественного состава микробиоты. Так, у 82,1±1,1% детей (n=15) регистрировался дисбактериоз I–II степени, который характеризовался незначительным снижением общего количества КОЕ (в 1 г биологического материала) полноценной кишечной палочки (до 4–5 lg/г КОЕ), регистрацией в 11,3% случаев лактозонегативных и неферментирующих *E. coli* и появлением определенных представителей УП микроорганизмов (*Proteus vulgaris, Proteus mirabilis* и *Staphylococcus aureus*) с уровнем КОЕ в пределах 1–3 lg/г при сохранении количественных показателей анаэробной микрофлоры (*Bacillus bifidum* и *Lactobacillus spp.*) в пределах нормы (КОЕ 9 lg/г) ($p<0,05$). Изменения микробиоты толстой кишки при бактериносительстве, обусловленном *Cl. difficile*, характеризовались не только незначительными нарушением анаэробного звена микробиоты (*B. bifidum* и *Lactobacillus spp.*), высокой колонизационной активностью определенных представителей УП микроорганизмов (*Klebsiella spp., S. aureus* с КОЕ≥4l g/г), но и колонизацией токсигенных штаммов *Cl. difficile* с низкой концентрацией токсинов в кишечнике (ниже 0,37 у.е.).

Заключение

Анализ полученных результатов клинико-лабораторного обследования группы детей (n=89) с CDI, основанных на изучении анамнестических данных (сведений об антибактериальной терапии, госпитализации, сопутствующих заболеваниях с акцентом на перенесенных желудочно-кишечных заболеваниях и состояние микробиоты кишечника), на результатах оценки характера течения инфекции во взаимосвязи с возрастом, с уровнем токсина A/B *Cl. difficile* в содержимом толстой кишки, с характером и степенью нарушения микробиоты просвета толстой кишки и уровнем местного неспецифического секреторного IgA, позволил выделить 2 варианта течения CDI у детей с ОКИ. Вариант клинически выраженных случаев CDI у детей, проявляющийся в 3 клинических формах, описанных ранее (*Cl. difficile*-энтерит, *Cl. difficile*-колит или *Cl. difficile*-гемоколит, без псевдомембран и ПМК), и вариант бессимптомного течения CDI – носительства токсигенных штаммов *Cl. difficile*. В структуре ОКИ у детей доля CDI составила 12,7% (n=74), бактерионосительство токсигенных штаммов *Cl. difficile* у детей с ОКИ установлено у 15 детей (2,6%).

Пациенты в возрасте от одного года до 3 лет, имевшие вирусный процесс в кишечнике, глубокие декомпенсированные нарушения микробиоты просвета толстой кишки, уровень токсина *Cl. difficile* более 0,37 у.е., часто болеющие ОРВИ и/или имевшие более 3 сопутствующих заболеваний и получавшие цефалоспорины, а также нитрофурановые препараты в течение года, имеют более высокий риск развития клинически манифестных форм CDI. Полученные результаты определяют тактику дифференциальной диагностики клинических форм CDI и бактерионосительства токсигенных штаммов *Cl. difficile* при ОКИ у детей. Критериями дифференциальной диагностики клинически выраженных форм CDI, в отличие от бактерионосительства токсигенных штаммов *Cl. difficile*, могут быть анамнестические данные (до 10 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2 и более последовательных дней, развившиеся на фоне применения антибактериальных препаратов, а также в течение 4 недель после их отмены, если не была установлена другая причина диареи; клинические (диарея нарастающая, до 10 и более раз, от водянистой диареи (гастрознтероколита) до гемоколита, схваткообразные боли в животе вокруг пупка и подвздошной области на фоне явлений метеоризма и нарастающего пареза кишечника, наличие патологических примесей в содержимом кишечника – слизи и прожилок крови, высокая лихорадка и, возможно, развитие эксикоза с гипопротеинемией и вторичной экссудативной энтеропатией); лабораторные данные (обнаружение токсинов и выделение культуры *Cl. difficile* при бактериологическом исследовании кала).

Конфликт интересов: *отсутствует.*

Kvetnaia A.S. 0000-0002-8939-2973
Zhelezova L.I. 0000-0001-8071-3243

Литература

1. *Дмитриева Н.В., Ключникова И.А., Шильникова И.И. Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция. Сибирский онкологический журнал. 2014; 61 (1): 47–53.

2. *Закордонец Л.В., Крамарев С.А., Береговая Т.В.* Антибиотик-ассоциированная диарея: механизмы развития и возможности коррекции. Журнал «Здоровье ребенка». 2013; 50 (7): 1–7.

3. *Захаренко С.М., Пономарев С.В.* Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile*. Лечение и профилактика. 2012; 3 (4): 82–89.

4. *Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь. Российский журнал гастроэнтрологии, гепатологии, колопротологии. 2016; 25 (6): 5–17.

5. *Кветная А.С., Макриди П.С., Бехтерева М.К.* Этиопатогенетические и эпидемиологические особенности *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции. Журнал Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2014; 3: 52–57.

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

7. *Мазанкова Л.Н.* Особеннсти течения *Clostridium difficile*-ассоциированной ифекции у детей раннего возраста. Педиатрия. 2016; 95 (6): 122–130.

8. *Шоп И.В.* Комплексный взгляд на проблему внутрибольничной диареи, вызванной *Clostridium difficile* и не только. Журнал болезни и антибиотики. 2013; 1 (8): 1–9.

9. C*lostridium difficile* infection in Europe. A CDI Europe Report. April 2013: 44.

10. *Cohen SH, Peroling DN, Johnson S.* Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2010; 31 (5): 431–455.

11. *Germansky KA, Kelly CP. Clostridium difficile* infection. Hosp. Med. Clin. 2012; 1 (1): 69–86.

12. *Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and Pathologenesis. Nat. Rev. Microbiol. 2009; 7: 526–536.

13. *Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, Sauver St JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR.* The epidemiology of community-acqquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107 (1): 89–95.

14. *Гончар Н.В., Ныркова О.И., Раздъяконова И.В., Кветная А.С.* Рецидивирующие течение инфекции *Clostridium difficile* у ребенка 13 лет. Журнал экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 125 (1): 121–125.

15. *Кветная А.С., Макриди П.С., Бехтерева М.К.* Современное состояние лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции. Журнал инфектологии. 2013; 5 (3): 5–13.

16. Патент RU № 2548719 «Способ диагностики токсигенных штаммов *Clostridiu difficile*» от 20.04.2015 г.

17. *Железова Л.И.* Клинико-лабораторные особенности микроэкологических нарушений слизистой толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей: Автореф.: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.

18. Отраслевой стандарт и протокол ведения больных с дисбактериозом кишечника. Тезисы докладов научно-практического семинара «Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза». М., 2003: 3–7.

19. EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2010, 2014, 2017.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-40-45
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-40-45

Р.В. Попова, Т.А. Руженцова, А.В. Горелов

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ НА СИМПТОМАТИКУ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, РФ

Цель исследования – изучить проявления норовирусной инфекциий (НВИ) в зависимости от терапии. Материалы и методы исследования: под наблюдением находились 80 детей, больных НВИ. Из них 40 пациентов получали дополнительно интерферон альфа-2b в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С препарат Виферон®. Результаты: у всех пациентов отмечались рвота, повышение температуры тела, симптомы интоксикации, диарея – у 81% детей, ринофарингит – у 34%, нарушение реполяризации на ЭКГ – у 54%, гиперферментемия – у 36%, изменения органов брюшной полости – у 53%, почек – у 38%. У большинства детей, получавших терапию интерфероном, длительность диареи составила 1–2 суток, в то время как в группе сравнения более чем у половины пациентов частый жидкий стул отмечался в течение 3–4 суток. В основной группе на 4-е сутки у всех пациентов отмечали купирование симптоматики, в то время как в группе сравнения рвота сохранялась у 22,5%, повышение температуры тела –

Контактная информация:
Руженцова Татьяна Александровна – д.м.н., доц., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А
Тел.: (495) 672-11-58, **E-mail:** ruzhencova@gmail.com
Статья поступила 7.12.18, принята к печати 20.01.19.

Contact Information:
Ruzhentsova Tatyana Aleksandrovna – MD., associate prof., leading researcher of Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor
Address: Russia, 111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A
Tel.: (495) 672-11-58, **E-mail:** ruzhencova@gmail.com
Received on Dec. 7, 2018, submitted for publication on Jan. 20, 2019