

Антибиотико-ассоциированные диареи и *Cl. difficile*-инфекция у детей: факторы риска

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, С. Г. ПЕРЛОВСКАЯ²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, кафедра детских инфекционных болезней, Москва,

²ГБУЗ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ

В обзоре литературы представлены данные о частоте развития и особенностях течения антибиотико-ассоциированных диарей (ААД) у детей. Изложены материалы исследований отечественных и зарубежных ученых о факторах риска активации токсигенных штаммов *Cl. difficile*, показана связь между глубиной микрoэкологических метаболомных нарушений и *Cl. difficile*-инфекцией у детей.

Ключевые слова: антибиотики, диарея, дети, *Cl. difficile*-инфекция

Antibiotic-associated Diarrhea and *Cl. difficile*-infection in Children: Risk Factors

L. N. Mazankova¹, S. G. Perlovskaya²

¹Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

²Children's City Clinical Hospital № 9 named after G. N. Speransky, Moscow

The review of literature presents data on the incidence and characteristics of the current development of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in children. Presented research materials of Russian and foreign scientists on risk factors activation toxigenic strains *Cl. difficile*, showed the relationship between the depth microecological violations and *Cl. difficile*-infection in children.

Keywords: antibiotics, diarrhea, children, *Cl. difficile*-infection

Контактная информация: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28; +7 (495) 949-17-22

Mazankova L. N. — doctor of Medical Science, Department of Infectious Diseases, Professor; mazankova@list.ru

УДК 616.34-008.11-03

В последние годы на фоне широкого применения антибактериальных препаратов в педиатрии возросла актуальность изучения антибиотико-ассоциированных диарей (ААД) [1, 2]. По данным ВОЗ (2004 год), ААД — это 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2-х или более последовательных дней, развившихся на фоне приема антибактериальных средств и в течение 8 недель после их отмены, если не выявлено других причин. Факторы риска ААД в настоящее время изучены не достаточно.

В отечественной и зарубежной литературе нет точных данных относительно частоты развития ААД в детской популяции, в проведенных ранее исследованиях этот показатель колеблется от 5 до 40% [3–5]. В работах этих авторов чаще всего ААД наблюдалась у детей в возрасте от 2-х месяцев до 2-х лет независимо от способа введения антибиотика и преимущественно на фоне лечения амоксициллином/клавуланатом (10–25%), эритромицином (16%) и цефалоспоридами (9–43%). В амбулаторной педиатрической практике ААД, по результатам исследований А. Damrongtanee [6], встречается в 6,2% случаев. Изучение частоты развития ААД у детей грудного возраста не проводилось.

Причины развития антибиотико-ассоциированных диарей

Возникающие на фоне приема антибиотиков диареи могут иметь инфекционную и неинфекционную природу. В исследованиях Hogenauer С. (1998–2006 г.) было установлено, что патогенез развития ААД напрямую может быть связан с подавляющим воздействием антибиотиков на облигатную нормофлору кишечника и зависеть от класса антибактериальных препаратов [7–10].

К неинфекционным причинам развития ААД можно отнести аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков. Прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника некоторых ан-

тибиотиков (например, неомицина, канамицина, тетрациклинов) вызывает мальабсорбцию и диарею [11]. Эритромицин и другие 14-членные макролиды за счет стимуляции мотилиновых рецепторов желудочно-кишечного тракта увеличивают скорость желудочной эвакуации и время транзита кишечного содержимого в проксимальных отделах толстой кишки, а клавулановая кислота стимулирует перистальтику тонкого кишечника [10, 12]. Бета-лактамы антибиотики (преимущественно цефалоспорины) могут также стимулировать моторику кишечника за счет воздействия на постсинаптические рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в мезентеральных сплетениях [13]. Назначение цефоперазона и цефиксима может приводить к гиперосмолярной диарее из-за неполного всасывания из просвета кишечника самих антибиотиков и их метаболитов. На фоне приема ампициллина, клиндамицина, нетилмицина, метронидазола и эритромицина снижается количество анаэробов в полости толстой кишки и, соответственно, нарушается гидролиз углеводов, что сопровождается повышением осмолярности в просвете кишечника и развитием диареи осмотического типа [10]. Уменьшение количества анаэробов в полости толстого кишечника, облигатной интестинальной микрофлоры и нарушение гидролиза углеводов на фоне антибактериальной терапии приводит к уменьшению продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в частности масляной кислоты, которая регулирует всасывание натрия и воды, что способствует развитию диареи секреторного типа [14]. Кроме того, КЖК служат основным источником энергии для эпителиоцитов кишечника человека, а также участвуют в секреции слизи, регуляции ионного обмена в толстой кишке, угнетают рост патогенной микрофлоры [15, 16]. Роль метаболических нарушений в патогенезе диарейного синдрома наиболее вероятна в тех случаях, когда он развивается на 1–3 день от начала антибактериальной терапии [12]. Таким

образом, при нарушении микробного пейзажа на фоне приема антибиотиков существенно изменяются пищеварительные процессы на уровне просвета желудочно-кишечного тракта, что сопровождается многокомпонентным синдромом нарушенного кишечного всасывания (мальдигестии/мальабсорбции).

В большинстве случаев неинфекционные ААД обычно имеют легкое и среднетяжелое течение, протекают без развития осложнений и признаков колита и купируются даже без специального лечения уже в течение ближайших 2-х суток после отмены антибиотика. Однако есть сообщения о более тяжелом их течении. Так, Maha Barakat и др. [17] наблюдали 23 ребенка в возрасте от 2-х до 11 месяцев, у которых развилась диарея с примесью крови в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Лихорадка и/или лейкоцитоз отмечались у 8 пациентов (34,8%). При ректороманоскопии у 18 детей (78%) выявлены различные виды эритемы (пятна, кольца, диффузное поражение слизистой) и язв (афт) и в 5 случаях (22%) псевдомембраны, однако инфекционная природа колита, обусловленного *Cl. difficile* была доказана только у 3 пациентов.

Инфекционный генез ААД этиологически может быть связан с различными патогенами — *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*), *Clostridium perfringens* типа А, *Klebsiella oxytoca* (геморрагический колит) и *Candida albicans* (особенно у пациентов с ИДС, требующих более длительных сменных курсов антибиотикотерапии) [7–9].

По данным Sparks S. [18], *Cl. perfringens* является причиной 5–20% случаев ААД, чаще остальных отмечается выделение энтеротоксигенных *Cl. perfringens* типа А. Энтеротоксин *Cl. perfringens* представляет собой полипептид 35 кДт, продуцируемый 2–5% изолятами. Он не всасывается в кишечнике и не обнаруживается в крови больных, ограничивая область повреждения слизистой оболочки кишечника.

По результатам исследований Zollner-Schweiz I. et al. [19] и Hoffmann K. M. et al. [20] ААД, вызванная *Klebsiella oxytoca* (антибиотико-ассоциированный геморрагический колит), в отличие от других колитов, возникает чаще у пациентов, амбулаторно получавших производные пенициллина, реже — хинолоны и цефалоспорины. Эндоскопически у этих пациентов отмечается отечность, кровоточивость слизистой кишечника, а также сегментарный характер поражения преимущественно (50–70%) правых отделов или поперечно-ободочной кишки. Исследования на наличие токсинов клостридий, *E. coli*, *Staph. aureus* у всех пациентов были отрицательными. Цитотоксический эффект *Klebsiella oxytoca* был доказан культуральным методом в 50% случаев.

При изучении роли *Candida albicans* при ААД у детей и взрослых Krause R. с коллегами [21] пришел к выводу, что повышенный рост этой бактерии в образцах стула связан именно с лечением антибиотиками, нежели является самостоятельной причиной антибиотико-ассоциированной диареи. Позднее этими же учеными было доказано, что метаболизм углеводов и дегидроксилирование первичных желчных кислот бактериальными ферментными системами приводит к производству КЖК и вторичных желчных кислот (SBA), которые являются ингибиторами факторов роста и прикрепления *Candida albicans* к слизистой кишечника [22].

Антибиотики — факторы риска *Cl. difficile*-инфекции

Большинство зарубежных исследователей считают, что наиболее значимым инфекционным агентом ААД является

Clostridium difficile, и с ней ассоциировано до 10–25% всех ААД и до 90–100% случаев псевдомембранозного колита [5, 23]. В немногочисленных работах российских авторов [24] установлено, что *Clostridium difficile*-диарея составляет 14,7% от общего числа антибиотико-ассоциированных колитов.

По современной классификации вид *Clostridium difficile* относится к роду клостридии (*Clostridium*), семейству *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, классу *Clostridia*, типу *Firmicutes*, царству *Eubacteria* [25]. *Cl. difficile* имеют широкое распространение в окружающей среде, в том числе в почве, воде и фекалиях многих диких, домашних, и сельскохозяйственных животных [12].

Для того чтобы *Cl. difficile* могла вызвать заболевание, должны быть соблюдены ряд условий. Человек должен иметь контакт со спорами токсин-продуцирующих штаммов *Cl. difficile* в сочетании с изменением нормальной микрофлоры толстого кишечника, что будет способствовать колонизации этим микроорганизмом. Моделирование подобных ситуаций на животных и исследования микробиома кишечника человека прояснили некоторые микробные и клеточные взаимодействия в рамках этой сложной кишечной экосистемы [26]. Важную роль играет иммунная система хозяина, о чем свидетельствуют более высокая скорость инфицирования и тяжелое течение заболевания у лиц, не имеющих эффективного гуморального иммунного ответа [27, 28].

Как было показано в многочисленных работах зарубежных авторов [29–33], антибиотики являются ключевым фактором риска развития *Cl. difficile*-инфекции в связи с гибелью эндогенной микрофлоры, что позволяет *Cl. difficile*, не только присутствовать, но размножаться и продуцировать токсины. Так, Bartlett J. G. [34] связывает с высоким риском развития *Cl. difficile*-инфекции такие препараты как клиндамицин, цефалоспорины, пенициллины (особенно аминопенициллины), а в последние несколько лет и фторхинолоны.

Результаты исследований ряда авторов показывают [35, 36], что антибактериальная терапия может привести к *Cl. difficile*-инфекции не только через нарушение колонизационной резистентности, но и путем индукции бактериальной реакции на стресс (субингибирующие дозы антибиотиков, снижение pH и др.). В результате чего увеличивается экспрессия факторов колонизации у самой *Cl. difficile*, что более характерно для фторхинолонрезистентных штаммов NAP1/027.

В недавнем докладе Stevens V. et al. [37] отметили госпитализм и совокупное воздействие антибиотиков как факторы, предрасполагающие к развитию клостридиозной инфекции. По результатам наших исследований [38] установлено, что на фоне приема антибиотиков группы цефалоспоринов III поколения в условиях стационара, возрастает риск *Cl. difficile*-инфекции до 72,88%, значительно превышая частоту амбулаторных случаев — 27,12%. Напротив, антибиотики группы аминопенициллинов гораздо чаще вызывали клостридиозную инфекцию при приеме амбулаторно, чем в стационаре (85,71 против 14,29% соответственно). Таким образом, по результатам наших исследований к факторам риска *Cl. difficile*-инфекции у детей следует относить прием цефалоспоринов III поколения в условиях стационара и аминопенициллинов в поликлинической практике.

В 2004 году Paterson D. L. в своей работе о «сопутствующем ущербе» («Collateral damage») антибактериальных

препаратов пришел к выводу, что антибиотико-индуцированные изменения структуры сообществ коренных представителей микрофлоры кишечника человека являются одним из основных факторов, определяющих уменьшение сопротивления против колонизации *Cl. difficile* [39]. Доказательства этого положения неоднократно были продемонстрированы на животных моделях — хомяки, мыши [36, 40] и на лигированной петле толстой кишки человека [41]. В своей работе Theriot [42], изучая антибиотик-индуцированные нарушения микробиома и метаболомные изменения в кишечнике мышей, определил устойчивость к спорам *Clostridium difficile* до антибиотикотерапии (цефоперазон) и через 6 недель после ее прекращения, а все грызуны, получавшие курс цефоперазона уже на 2-е сутки терапии теряли колонизационную резистентность к этой бактерии.

Описано, что у пациентов, выздоравливающих после *Cl. difficile*-инфекции, рецидив может быть связан с недостаточным восстановлением предшествующего разнообразия микроорганизмов в кишечнике [43, 44]. Последнее наблюдение объясняет, почему трансплантация фекальной микробиоты так эффективна в лечении пациентов с рецидивирующим течением *Cl. difficile*-инфекции [45, 46]. Точные защитные механизмы нормальной микрофлоры в предотвращении развития заболевания изучены недостаточно. Существует несколько гипотез.

Почти 30 лет назад в экспериментах *in vitro* было показано, что желчь стимулирует прорастание спор *Clostridium difficile*. Доказано, что холат (перичные желчные кислоты) стимулирует прорастание спор, а дезокси- и хенодезоксихолат (вторичные желчные кислоты) обладают мощным ингибирующим действием на споры и вегетативные формы *Clostridium difficile*. Sorg и Sonenshein, исследуя влияние желчных кислот на *Cl. difficile*, пришли к выводу, что лечение антибиотиками подавляет микрофлору (*Firmicutes* и *Bacteroidetes*), ответственную за трансформацию первичных желчных кислот, что приводит к увеличению концентрации холата и как следствие процветания *Cl. difficile* в толстом кишечнике [26]. Это было доказано также на мышиной модели Theriot С. М. [42].

При изучении внутренних механизмов сопротивления, была выявлена способность микробиоты кишечника продуцировать бактериоцины (противомикробные вещества), которые непосредственно ингибируют рост *Cl. difficile* [26, 41]. Существуют также предположения о врожденных защитных иммунных реакциях через Toll-рецепторы (TLR), активация которых способна предотвратить заболевание. В исследованиях Jagshum установлено, что активации флагеллина TLR5 иммунных клеток мышей было достаточно, чтобы предотвратить развитие *Cl. difficile*-инфекции после лечения антибиотиками [47]. Некоторые ученые считают, что конкуренция между нормальной микрофлорой и *Cl. difficile* за ограниченные пищевые ресурсы также может вести к подавлению роста *Cl. difficile* [26].

Данные по изучению эпидемиологии *Cl. difficile*-инфекции у детей немногочисленны из-за ограниченного эпиднадзора и недостаточного количества исследований, проводимых в педиатрической популяции. Например, в Англии детей младше 2-х лет исключают из обследования на *Cl. difficile*-инфекцию, ссылаясь на высокий процент бактерионосительства в данной возрастной группе [48]. Подобная практика существует и в большинстве европейских стран и Америке.

Несмотря на это, английскими учеными в 2012 году [48] было проведено исследование, в которое было включено 75 детей с *Cl. difficile*-инфекцией, где максимум заболеваемости был в группе детей младше 2-х лет. Почти половина — 37 случаев (49,3%) имели внутрибольничную этиологию, 55 пациентов (74%), получали антибиотики за месяц до исследования, из них у 50 (91%) отмечался обильный жидкий стул до 5 раз в день. Существенного увеличения заболеваемости детей в Англии в возрастном аспекте не выявлено. Наиболее часто назначаемыми антибиотиками в данном исследовании были цефалоспорины, что может отражать более широкое их применение у детей в целом. В то время как в исследованиях Kim J., Smathers S. A., Prasad P. et al. [49] сообщается о неуклонном увеличении ежегодной заболеваемости *Cl. difficile*-инфекцией среди детей в стационарах США (за 5-летний период с 2001 по 2006 год с 2,6 до 4 случаев на 1000 госпитализаций). Средний возраст детей составил 4 года, из них 26% госпитализированных были в возрасте до 1 года, и 5% — новорожденные. Они также зафиксировали увеличение случаев заболеваемости *Clostridium difficile*-инфекцией в возрастной группе от 5 до 17 летнего возраста.

В исследовании Adlerbertha I. et al. [50] с помощью ПЦР риботипирования и картирования генов изучена стойкость риботипов *Cl. difficile* в микрофлоре детей: исследованы фекальные образцы 42 детей при рождении и в 12, 18 или 36 месяцев. Среди 59 штаммов *Cl. difficile*, 71% были токсинпроизводящими. Этот показатель выше на 40%, чем рассчитанный по данным 9 объединенных исследований в недавнем обзоре за 2010 год [51]. Более половины штаммов, выделенных от новорожденных в шведском исследовании, принадлежали к 001 и 014 риботипам (32 и 19% соответственно). С риботипом 001 связывают рецидивирующее течение заболевания, возможно это связано с эффективным производством токсина и высокой скоростью споруляции [52, 53]. Почти все штаммы риботипа 014 были выделены от 25% детей после 2-месячного возраста, что свидетельствовало о приобретении их за пределами больницы или роддома.

В исследовании Khanna S. [54], проведенного в США за период 1991—2009 гг., были зафиксированы 92 случая *Cl. difficile*-инфекции среди детского населения, из них 75% случаев были отнесены к внебольничной *Cl. difficile*-инфекции. Средний возраст детей составлял 2,3 года. За этот период наблюдений отмечено увеличение общей заболеваемости *Cl. difficile*-инфекцией в 12,5 раз — с 2,6 (1991—1997) до 32,6 (2004—2009) на 100 000 ($P < 0,0001$). Одновременно в 10,5 раз увеличилась внебольничная заболеваемость — с 2,2 до 23,4 на 100 000 детей соответственно. В 72% случаев прослеживалась явная связь с применением антибиотиков за 10—12 недель до заболевания.

От бессимптомного носительства до развития *Cl. difficile*-инфекции у детей раннего возраста

Одной из основных особенностей микроэкологии кишечника у детей раннего возраста является высокий уровень колонизации токсигенными штаммами *Clostridium difficile* при отсутствии клинической картины заболевания. Наиболее высокая колонизация *Cl. difficile* регистрируется у новорожденных (до 70%). Однако наличие токсигенных штаммов у них не приводит к диарее, что объясняется отсутствием у этой группы пациентов высокоаффинных рецепторов к токсину А [10, 55].

По результатам исследований Jangi S., Lamont J. T. [51] у здоровых детей младше 1 месяца жизни *Cl. difficile* обнаруживается в среднем в 37% образцов стула. Затем, к 6-и месячному возрасту этот показатель снижается до 30%, а к 1 году составляет около 10%. После года процент бессимптомного носительства *Clostridium difficile* снижается, достигая к 3-м годам уровня 3%, характерного для взрослого населения. Есть предположение, что высокий уровень колонизации у младенцев наблюдается из-за низкой колонизационной резистентности кишечной микрофлоры, не способной подавить рост *Cl. difficile* [50].

В отличие от европейских и американских исследований, в исследовании, проведенном в Японии Shinichirou Matsuki и др. в 2005 году, показатели колонизации у детей в возрасте до 2 лет был значительно выше (84,4%), чем у детей 2-х лет и старше (30,3%). Когда авторы проанализировали по возрастным группам, уровни носительства составили 100,75, 45,5, 24, 38,5, и 23,5% у детей 0, 1, 2, 3, 4 и 5 лет соответственно. С помощью ПЦР и риботипирования доказано, что максимум заражения детей *Cl. difficile* в Японии происходит в детских дошкольных учреждениях. Изоляты *Cl. difficile* чаще соответствовали штаммам, найденным на объектах в этих учреждениях [56].

Признанным фактором риска увеличения колонизации новорожденных считается пребывание в отделении интенсивной терапии — 54,9% против 11% в обычных палатах. Что может быть связано с более высокой плотностью заселения спорами этого микроорганизма и частым контактом новорожденных в этих отделениях с медперсоналом и медицинским оборудованием [56].

Результаты проведенных исследований С. Rousseau [57] показывают, что присутствие *Cl. difficile* в микробиоте кишечника, в том числе токсигенных штаммов, в значительной степени связаны с изменениями в составе микробиологической экосистемы. Любые факторы, потенциально влияющие на состояние микрофлоры кишечника, являются потенциальными факторами риска активации токсигенных штаммов *Cl. difficile* в зависимости от доношенности ребенка, возраста и типа вскармливания. Были изучены образцы стула от 53 детей в возрасте от 0 до 13 месяцев, 27 негативных и 26 положительных на *Cl. difficile*. Доминирующие профили микробиоты были оценены с помощью современных методов ПЦР риботипирования. Установлено, что триггерную роль в колонизации кишечника токсигенными штаммами *Clostridium difficile* могут играть бактерии группы *Ruminococcus* и *Klebsiella*. В микрофлоре кишечника при *Cl. difficile*-инфекции наблюдается увеличение количества факультативных анаэробов и снижение *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, играющих решающую роль в колонизационной резистентности против *Cl. difficile* [58].

В отличие от взрослых пациентов, в фекальной микрофлоре у детей преобладают *Bacteroidetes*, с возрастом соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* увеличивается [59, 60]. Индекс *Firmicutes/Bacteroidetes* считается характеризующим состояние здоровья, а также может отражать зубиоз или дисбактериоз желудочно-кишечного тракта. В исследовании Zongxin Ling [61] повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* использовалось в качестве индикатора для прогнозирования предрасположенности к заболеванию *Cl. difficile*-инфекцией. Даже при отсутствии лечения антибиотиками у новорожденных возможна колонизация токсигенными штаммами *Cl. difficile* при низком индексе соотноше-

ния *Firmicutes/Bacteroidetes* и увеличения количества факультативных анаэробов.

Дети, находящиеся на грудном вскармливании, имеют показатели колонизации кишечника *Cl. difficile* в 2 раза ниже (14%), чем на искусственном вскармливании (30%) [62]. Другие исследователи также подтверждают связь между видом вскармливания и уровнем колонизации [63]. Снижение колонизации кишечника *Cl. difficile* у детей на грудном вскармливании объясняется ежедневным дробным поступлением с грудным молоком IgA, защищающим слизистые оболочки ЖКТ от возбудителей кишечных инфекций, и других ценных компонентов — лизоцим, лактоферрин, пропердин, пероксидаза, материнские макрофаги и лимфоциты, выполняющих протективную роль и опосредованно способствующие формированию нормального биоценоза пищеварительного тракта ребенка. В ряде исследований достоверно доказано, что бифидобактерии играют защитную роль против колонизации *Cl. difficile* на фоне повышения местного иммунитета (IgA) [64]. При снижении количества бифидобактерий уменьшается синтез секреторного IgA, повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи и условно-патогенных микроорганизмов, что способствует развитию аллергических реакций и инфекционного процесса [65].

***Cl. difficile*-инфекция у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), болезнью Гиршпрунга и онкологическими заболеваниями**

Возможность развития клостридиозной инфекции у пациентов с ВЗК в последнее время привлекает особый интерес ученых. Одной из причин является несвоевременная постановка диагноза клостридиоза при наличии у пациента сопутствующего хронического воспалительного заболевания кишечника ввиду сходной клинической картины. Исследование образцов кала на токсины *Cl. difficile* обычно проводится только тогда, когда не отмечается улучшения состояния больного, несмотря, казалось бы, на адекватно проводимую терапию. Крупнейшее исследование по данной проблеме было проведено в начале XXI века на базе отделений гастроэнтерологии и лабораторной диагностики университетских клиник Бельгии под руководством Peter Bossuyt и соавторов [66].

Крайне тяжелые и летальные случаи *Cl. difficile*-инфекции в большинстве случаев отмечаются у детей с выраженной нейтропенией, у младенцев с болезнью Гиршпрунга и у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Отдельные исследования позволяют предположить, что тяжелые *Cl. difficile*-инфекции могут встречаться у детей раннего возраста. Например, *Cl. difficile*-псевдомембранозный колит был диагностирован при вскрытии у детей с болезнью Гиршпрунга, а также у недоношенного ребенка с некротическим энтероколитом [24, 67].

Исследования последних лет ярко показывают тесную связь с наличием сопутствующих заболеваний, таких как гематоонкология, иммунодефициты и ВЗК, сопровождающихся иммуносупрессивным состоянием [66]. В исследовании Sumita Pai [48], среди 68 пациентов 12 (17,6%) имели злокачественные заболевания крови и 20 (29%) солидные опухоли органов. Обе группы пациентов получали химиотерапию во время исследования или ранее. В этих группах заболеваемость внутрибольничной *Cl. difficile*-инфекцией имела самые высокие показатели (59,5%) [68, 69].

Больные с онкологическими заболеваниями крови могут быть источником распространения *Cl. difficile* в педиатрических стационарах [29, 69]. Есть данные, что это является следствием сочетания таких факторов как частые госпитализации, длительное применение антибиотиков, иммуносупрессия, нейтропения и др. У 62,5% пациентов с онкогематологией отмечалась нейтропения, в то время как нейтрофилы играют ключевую роль в патофизиологии *Cl. difficile*-инфекции [70].

Заключение

Развитие у детей на фоне применения антибактериальных препаратов ААД остается актуальной проблемой практической педиатрии и в настоящее время. ААД могут протекать в различных формах — от среднетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита. Широкое применение антибактериальных препаратов в стационарах различного профиля придает данной проблеме общеклиническое значение. В 15–25% случаев причиной развития ААД является *Cl. difficile*. В числе эпидемиологических факторов, имеющих значение в развитии инфекции, большое значение играют: возраст пациента, факт госпитализации в стационар, его профиль, прием антибактериальных препаратов различных групп. Например, на фоне приема антибиотиков группы цефалоспоринов в условиях стационара риск развития *Cl. difficile*-инфекции у детей возрастает до 72,8%.

В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению кишечного микробиома, изменениям в его структуре под влиянием антибиотикотерапии, поиску факторов риска развития *Cl. difficile*-инфекции, а также изучению отдаленных последствий носительства токсигенных штаммов у детей раннего возраста.

Литература/References:

- Баранов А.А. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Стречунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — № 9 (3). — С. 200–210. Baranov A.A., Strachunskiy L.S. [Antibiotics use in children in outpatient practice] // Metodicheskii rekomendatsii // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. — 2007. — 9 (3) : S. 200–210. (In Russ)
- Sommet A., Sermet C., Boelle P.Y., Tafflet M., Bernède C. et al. (2004) No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community // *J. Antimicrob Chemother* 54 : 524–528.
- Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. — 2004. — Т. 12 : 3. — С. 148–151. Belmer S.V. Antibiotic-associated intestinal dysbacteriosis // *RMJ*. — 2004. — 12 (3) : 148–151. (In Russ)
- Turke D., Bernet J. P., 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.
- Alam S., Muchataq M. Antibiotic associated diarrhea in children. // *Indian Pediatr*. — 2009. — Jun. — 46 (6) : 491–6.
- Damrongmanee A., Ukarapol N., 2000: Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting // *J of the Med Assoc of Thailand*. — 90 (3) : 513–517.
- Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis*. — 1998. — 27 : 702–10.
- Hogenauer C., Langner C., Beubler E. et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis // *N Engl J. Med*. — 2006. — 355 : 2418–26.
- C. Hogenauer et al. *Klebsiella oxytoca* as a Causative Organism of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis // *N Engl J. Med*. Dec. — 7. — 2006. — 355 : 2418–26.
- Лобзин Ю.В. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* / Ю.В. Лобзин, С.М. Захаренко, Г.А. Иванов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 3. — Т. 4. — С. 200–232. Yu.V. Lobzin, S.M. Zakharenko, G.A. Ivanov. [Current Understanding of *Clostridium difficile* Infection] // *Clin. Microb. and Antimicrob. Chemoth.* — 2002. — № 3. — V. 4. — S. 200–232. (In Russ)
- Bose S., Han K.W., Lee M.J., Kim H. (2013) Intestinal Protective Effects of Herbal-Based Formulations in Rats against Neomycin Insult. // *Evid Based Complement Alternat Med*. — 2013 : 161278
- Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 1. — Т. 4. — С. 22–32. Malov V.A. [Antibiotic-Associated Diarrhea] // *Clin. Microb. and Antimicrob. Chemoth.* — 2002. — № 1. — V. 4. — S. 22–32. (In Russ)
- David M.S., Donald H.A., Fabio B. Association Between Antibiotic Use and Primary Idiopathic Intussusception // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. — 2003. — Suppl. 157 (1). — P. 54–59.
- Acar J.F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora // *Chemotherapy* 2001. — 47 (3) : 15–23.
- Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. — 2005. — № 6. — Т. 7. — С. 437–443. Bondarenko V.M. [Metabolic probiotics: mechanisms of therapeutic effect in microecological disorders] // *Consilium Medicum. Gastroenterology*. — 2005. — № 6 (7). — S. 437–43. (In Russ)
- Ардатская М.Д. Дисбактериозы кишечника: эволюция взглядов, современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. — 2006. — № 2. — С. 4–17. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. [Dysbacteriosis of the intestine: evolution of views, modern principles of diagnosis and pharmacological correction] // *Consilium Medicum. Gastroenterology*. — 2006. — № 2. — S. 4–17. (In Russ)
- M. Barakat, Z. El-Kady, M. Mostafa, N. Ibrahim, H. Ghazaly. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles // *J. of Ped Gastroint and Nutr*. — 52 (1). — 60–64.
- Sparks S., Carman R.J., 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) : 883–8.
- Zollner-Schwetz I. et al. — 2008. Role of *Klebsiella oxytoca* in antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis*. — 47 : e74–e78.
- Hoffmann K.M. et al. 2010. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis caused by cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* // *Pediatrics*. — 125 : e960–e963.
- Krause R., Schwab E., Bachhiesl D., Daxböck F., Wenisch C., Krejs G.J., Reisinger E.C. Role of *Candida* in antibiotic-associated diarrhea // *J Infect Dis*. — 2001. — Oct. 15. — 184 (8) : 1065–9. — Epub. — 2001. — Aug 31.
- Krause R., Krejs G., Wenisch C., Reisinger E.C. Elevated fecal *Candida* counts in patients with antibiotic-associated diarrhea: role of soluble fecal substances // *Clin and Diagn Lab Immunol*. — 2003. — V. 10 (1). — 167–168.
- Thomas C., Stevenson M., Riley T.V. (2003). Antibiotics and hospital acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of published epidemiological studies // *J. of Antimicrob Chemoth.* — 51 (6). — 1339–1350.
- Захарова И.Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение. Учебное пособие для врачей / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова. - М., 2011. — 48 с. Zakharova I.N., Mazankova L.N. [Antibiotic-associated diarrhea in children the problem and the solution] (training manual for doctors). — Moscow. — 2011. — 48 s. (In Russ)
- Захаренко С.М. Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile* / С.М. Захаренко, С.В. Пономарев // Лечение и профилактика. — 2012. — № 3. — С. 82–89. Zakharenko S.M., Ponomarev S.V. [The diseases associated with *Clostridium difficile*] // *Treatment and Prevention*. — 2012. — № 3. — S. 82–89. (In Russ)
- Britton R.A., Young V.B. 2012. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance // *Trends Microbiol*. — 20 : 313–319.
- Kelly C.P., Kyne L. 2011. The host immune response to *Clostridium difficile*. // *J. Med. Microbiol*. — 60 : 1070–1079.
- Loo V.G. et al. 2011. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization // *N. Engl. J. Med*. — 365 : 1693–1703.

29. Morinville V., McDonald J. (2005) Clostridium difficile — associated diarrhea in 200 Canadian children // *Can J Gastroenterol.* — 19 (8) : 497–501.
30. Spivack J.G., Eppes S.C., Klein J.D. (2003) Clostridium difficile associated diarrhea in a pediatric hospital // *Clin Pediatr (Phila).* — 42 (4) : 347–52.
31. Klein E.J., Boster D.R., Stapp J.R., Wells J.G., Qin X. et al. (2006) Diarrhea etiology in a Children's Hospital Emergency Department: a prospective cohort study // *Clin Infect Dis.* — 43 (7) : 807–13.
32. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. (2009) Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis // *Nature.* — 7 : 526–36.
33. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. 2008. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing // *PLoS Biol.* — 6:e280. doi: 10.1371/journal.pbio. — 0060280.
34. Bartlett J.G. Clostridium difficile: progress and challenges // *Ann N. Y. Acad Sci.* — 2010. — 1213 : 62–69.
35. Denève C., Bouttier S., Dupuy B., Barbut F., Collignon A., Janoir C. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on colonization factor expression by moxifloxacin-susceptible and moxifloxacin-resistant Clostridium difficile strains // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2009. — Dec. — 53 (12) : 5155–62.
36. Razaq N. et al. Infection of hamsters with historical and epidemic BI types of Clostridium difficile // *J. Infect Dis.* — 2007. — 196 : 1813–1819.
37. Stevens V. et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection // *Clin Infect Dis.* — 2011. — 53 : 42–48.
38. Юнес Б. Роль *Clostridium difficile* в формировании антибиотик-ассоциированной диареи у детей: Автореф. ... к.м.н. - М., 2013. — 25 с.
Yunes B. [Role *Clostridium difficile* in the formation of antibiotic-associated diarrhea in children] (abstract). — М., 2013. — 25 s. (In Russ)
39. Paterson D.L. Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy // *Clin Infect Dis.* — 2004. — 38 (Suppl 4). — S. 341–345.
40. Reeves A.E. et al. The interplay between microbiome dynamics and pathogen dynamics in a murine model of Clostridium difficile Infection // *Gut Microbes.* — 2011. — 2 : 145–158.
41. Rea M.C. et al. Microbes and Health Sackler Colloquium: Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on Clostridium difficile and microbial diversity in a model of the distal colon // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2010.
42. Theriot C.M., Koenigsnecht M.J., Carlson P.E. Jr, Hatton G.E., Nelson A.M., Li B., Huffnagle G.B., Z Li J., Young V.B. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to Clostridium difficile infection // *Nat Commun.* — 2014. — 5 : 3114.
43. Dethlefsen L., Relman D.A. 2011. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 108 (Suppl 1) : 4554–4561.
44. Gough E., Shaikh H., Manges A. R. 2011. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection // *Clin. Infect. Dis.* — 53 : 994–1002.
45. Van Nood E et al. 2013. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile // *N. Engl. J. Med.* — 368 : 407–415.
46. Maribeth R. Nicholson, Isaac P. Thomsen and Kathryn M. Edwards. Controversies Surrounding Clostridium difficile Infection in Infants and Young Children // *Children.* — 2014. — 1 (1). — 40–47.
47. Jarchum I. et al. Toll-like receptor-5 stimulation protects mice from acute Clostridium difficile colitis // *Infect Immun.* — 2011. — 79 : 1498–1503.
48. Pai S., Aliyu S.H., Enoch D.A., Karas J.A. 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.
49. Kim J., Smathers S.A., 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.
50. Adlerbertha I., Huangb H., Lindberga E. et al. Toxin-Producing Clostridium difficile Strains as Long-Term Gut Colonizers in Healthy Infants // *J. Clin. Microbiol. January.* — 2014. — V. 52. — № 1. — 173–179.
51. Jangi S., Lamont J.T. 2010. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life // *J. Pediatr. Gastroenterol. — Nutr.* 51.: — 2–7.
52. Magnusson C., Wullt M., Löfgren S., Iveroth P., Akerlund T., Matussek A. 2013. Ribotyping of Clostridium difficile strains associated with nosocomial transmission and relapses in a Swedish county // *APMIS.* — 121 : 153–157.
53. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., Brazier J.S., Wilcox M.H., Rupnik M., Monnet D.L., van Dissel J.T., Kuijper E.J., ECDIS Study Group. — 2011. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey // *Lancet.* — 377 : 63–73.
54. Khanna S. et al. The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study // *Clin Infect Dis.* — 2013. — May 56 (10) : 1401–6.
55. Penders J., Thijs C., Van den Brandt P. A., Kummeling I., Snijders B. et al. (2007) Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // *Gut.* — 56 : 661–7.
56. Matsuki S., Ozaki E., Shozu M. et al. Colonization by Clostridium difficile of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan // *Int Microbiol.* — 2005. — 8 : 43–48.
57. Rousseau C. et al. Clostridium difficile colonization in early infancy is accompanied by changes in intestinal microbiota composition // *J. Clin Microbiol.* — 49 : 858–865 (2011).
58. Ling Z. et al. Pyrosequencing analysis of the human microbiota of healthy Chinese undergraduates // *BMC Genomics.* — 14.: 390 (2013).
59. Mariat D. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age // *BMC Microbiol.* — 9 : 123 (2009).
60. Ling Z., Liu X., Jia X., Cheng Y. et al. 2014. Impacts of infection with different toxigenic Clostridium difficile strains on faecal microbiota in children // *Sci Rep.* — 2014. — Dec 15. —4 : 7485.
61. Tonooka T., Sakata S., Kitahara M. et al. Detection and quantification of four species of the genus Clostridium in infant feces // *Microbiol Immunol.* — 2005. — 49 : 987–992.
62. Щеллягина Л.А. Секреторный иммунитет кишечника у детей раннего возраста / Л.А. Щеллягина, И.В. Круглова, В.А. Перцева // *Педиатрия.* — 2011. — № 3. — С. 48–50.
Sheplygina L.A., Kruglova V.I., Pertseva V.A. [The secretory immune system of the intestine in children of early age] // *Pediatrics.* — 2011. — № 3. — S 48–50. (In Russ)
63. Penders J., Vink C., Driessen C. et al. Quantification of Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Clostridium difficile in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR.// *FEMS Microbiol Lett.* — 2005. — 243 : 141–147.
64. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. 2002. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with Clostridium difficile infection // *J. Med. Microbiol.* — 51 : 448–454.
65. Эпидемиология и клинические варианты Clostridium difficile-инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, Б. Юнес, С.Г. Горбунов, И.С. Курохтина // *Детские инфекции.* — 2012. — № 3. — С. 39–42.
Mazankova L.N., Yunes B., Gorbunov S.G., Kurokhtina I.S. [Epidemiology and clinical variants of Clostridium difficile infection on the background of antimicrobial therapy in children] // *Children Infections.* — 2012. — № 3. — S. 39–42. (In Russ)
66. Bossuyt P., Verhaegen J., Van Assche G., Rutgeerts P., Vermeire S. Increasing incidence of clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis.* — 2009. — 3 : 4–7.
67. Parsons S.J., Fenton E., Dargaville P. Clostridium difficile associated severe enterocolitis: a feature of Hirschsprung's disease in a neonate presenting late // *J. of paed and child health.* — 41 : 12. — 2005. — Dec. — Pg 689–90.
68. El-Mahallawy H.A., El-Din N.H., Salah F., El-Arousy M., El-Naga S. A. (2004) Epidemiologic profile of symptomatic gastroenteritis in pediatric oncology patients receiving chemotherapy // *Pediatr Blood Cancer.* — 42 (4) : 338–42.
69. Castagnola E., Battaglia T., Bandettini R., Caviglia I., Baldelli I. et al (2009) Clostridium difficile — associated disease in children with solid tumors // *Support Care Cancer.* — 17 (3) : 321–4.
70. Simon A., Fleischhack G., Hasan C., Bode U., Engelhart S. et al. (2000) Surveillance for nosocomial and central line related infections among pediatric hematologyoncology patients // *Infect Control Hosp Epidemiol.* — 21 (9) : 592–596.