

usma.ru

Институт педиатрии и репродуктивной медицины

**Инфекции, ассоциированные
с *Clostridioides difficile*, у детей.
Этиология, клиника,
лабораторная диагностика,
терапия, профилактика**

Учебно-методическое пособие

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

Инфекции, ассоциированные с *Clostridioides difficile*, у детей. Этиология, клиника, лабораторная диагностика, терапия, профилактика

Учебно-методическое пособие

Под общей редакцией кандидата медицинских наук М. А. Устюжаниной

Рекомендовано ЦМС УГМУ для студентов вуза,
обучающихся по специальности 31.05.02 — Педиатрия

Екатеринбург
УГМУ
2025

УДК 616-022.7::579.852.13

ББК 55.14я73

И74

Авторы:

А. В. Устюжанин (введение, раздел 1), М. А. Устюжанина (раздел 2, заключение), Т. Г. Смирнова (вопросы для самоконтроля, тест, ответы на тест), Р. И. Хлынова (раздел 5), Е. С. Ворошила (раздел 4), С. А. Царькова (раздел 3), В. М. Петров (раздел 6), Л. Р. Закирова (раздел 7)

Рецензенты:

В. П. Вавилова — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, Кемеровский государственный медицинский университет;

Т. М. Итани — PhD, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»

Инфекции, ассоциированные с *Clostridioides difficile*, у детей. Этиология, клиника, лабораторная диагностика, терапия, профилактика : учебно-методическое пособие / А. В. Устюжанин, М. А. Устюжанина, Т. Г. Смирнова [и др.] ; [под общ. ред. М. А. Устюжаниной] ; М-во здравоохранения РФ, Урал. гос. мед. ун-т. — Екатеринбург : УГМУ, 2025. — 96 с. — ISBN 978-5-00168-086-4. — Текст. Изображение : непосредственные.

Учебно-методическое пособие предназначено для изучения этиологии, патогенеза, клинических проявлений и современных подходов к диагностике, лечению и профилактике инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*. Представлена подробная характеристика возбудителя, его фенотипические особенности и генетические свойства. Отражены патогенетические механизмы и этапы развития инфекционного процесса, обуславливающие клинические проявления. Охарактеризованы существующие в настоящее время лабораторные методы исследования, используемые для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики. Представлен перечень антибактериальных препаратов, механизм их действия на этиологический агент и возможные способы формирования резистентности. Перечислены основные профилактические мероприятия, направленные на предупреждение распространения инфекционного агента.

УДК 616-022.7::579.852.13

ББК 55.14я73

ISBN 978-5-00168-086-4

© Уральский государственный
медицинский университет, 2025

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
1. Этиология инфекций, ассоциированных с <i>Clostridioides difficile</i>	12
1.1. История открытия <i>Clostridioides difficile</i>	13
1.2. Внутривидовое типирование и краткая характеристика некоторых сиквенс-типов <i>Clostridioides difficile</i>	14
1.3. Механизмы выживания <i>Clostridioides difficile</i>	16
1.4. Токсины <i>Clostridioides difficile</i>	18
2. Патогенез инфекций, ассоциированных с <i>Clostridioides difficile</i>	19
3. Клиническая картина инфекций, ассоциированных с <i>Clostridioides difficile</i>	22
3.1. Диарея	22
3.2. Псевдомембранозный колит	23
3.3. Молниеносная болезнь	24
3.4. Внекишечные инфекции	25
3.5. Рецидивирующая инфекционная патология	25
4. Диагностика инфекций, ассоциированных с <i>Clostridioides difficile</i>	27
5. Лечение инфекций, ассоциированных с <i>Clostridioides difficile</i>	31
6. Профилактика инфекций, ассоциированных с <i>Clostridioides difficile</i>	39
7. Примеры из клинической практики	41
7.1. Использование иммунохроматографического метода диагностики для постановки клинического диагноза	41
7.2. Применение молекулярно-генетического метода исследования в клинической практике	43
Вопросы для самоконтроля	48
Тест	50
Ответы на тест	72
Заключение	73
Список источников	75
Информация об авторах	94

Список сокращений

ГДГ — глутаматдегидрогеназа

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА — иммуноферментный анализ

ИХА — иммунохроматографический анализ

КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

МПК — минимальная подавляющая концентрация

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

РНК — рибонуклеиновая кислота

IL — интерлейкин (*англ.* interleukin)

RT — риботип (*англ.* ribotype)

ST — сиквенс-тип (*англ.* sequence type)

Tcd — токсин *Clostridioides difficile* (*англ.* *Clostridioides difficile* toxin)

Введение

В настоящее время заболевания, вызванные токсинообразующими штаммами *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) (бактерии, приводящей к инфекционной диарее и псевдомембранозному колиту со значительной заболеваемостью и смертностью [1]), имеют тенденцию к росту и характеризуются разнообразием клинических форм болезни — от стертых бессимптомных до тяжелых специфических псевдомембранозных колитов с летальным исходом 54–70 % случаев [2].

В последние годы наблюдается рост заболеваемости инфекциями, ассоциированными с *C. difficile* в целом, что связано как с увеличением использования антибиотиков в медицине, так и с изменением патогенетических механизмов резистентности бактерий. Инфекции, ассоциированные с *C. difficile*, отмечаются не только у пациентов с их тяжелыми формами, но и у людей, получающих антибактериальную терапию в амбулаторных условиях. Кроме того, диарея, ассоциированная с антибиотиками, может значительно усложнять лечение основного заболевания, приводя к необходимости дополнительной терапии и увеличению продолжительности госпитализации.

Инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, регистрируется в США у около 460 000 пациентов в год, что, в свою очередь, сопровождается развитием диарейного синдрома [3], увеличением количества госпитализированных пациентов [4]. Показатели заболеваемости инфекциями, ассоциированными с *C. difficile*, в отделениях онкологического профиля более чем в два раза выше, чем в общем количестве лечебно-профилактических учреждений [5, 6]. При этом самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы среди пациентов с острым миелоидным лейкозом, нейробластомой и десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью. Следует отметить, что лихорадка, лейкоцитоз, повышенный креатинин и облучение брюшной полости в сочетании с лечением фторхинолонами были ассоциированы с осложнениями инфекционно-

го процесса [6]. В группе риска по развитию инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, находятся лица старше 65 лет [7].

Ранее дети и не госпитализированные в лечебно-профилактические учреждения взрослые были отнесены к группе низкого риска по колонизации и развитию инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Проведенное с 1991 по 2009 г. популяционное исследование по выявлению *C. difficile* среди детей в возрасте от 0 до 18 лет, проживающих в округе Олмстед (штат Миннесота, США), показало, что у 92 пациентов зарегистрирована инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, медиана возраста составила 2,3 года (диапазон — от 1 месяца до 17,6 лет). При этом 75 % случаев были внебольничными. Общая заболеваемость инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*, скорректированная по возрасту и полу, составила 13,8 на 100 000 человек, увеличившись в 12,5 раз с 2,6 (1991–1997 гг.) до 32,6 (2004–2009 гг.) на 100 000 человек [8]. Таким образом, отмечается тенденция к росту числа инфицированных лиц, не связанная со случаями обращения за медицинской помощью [9–11]. Также показано, что увеличивается как частота случаев, так и тяжесть заболеваний, связанных с *C. difficile*, и у взрослых, и у детей [12]. Для младенцев в возрасте от 1 месяца до 1 года и детей старше 1 года установлена сопоставимая частота инфицированности *C. difficile* как у госпитализированных (26 % и 12 % соответственно), так и у здоровых амбулаторных пациентов (24 % и 15 % соответственно) [13]. В национальной детской больнице в Колумбусе (штат Огайо, США) в период с 2016 по 2020 г. при исследовании 17 611 образцов фекалий с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) *C. difficile* была обнаружена в 9 % случаев [14]. В другом активном популяционном исследовании инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, у детей в возрасте от 1 до 17 лет, проведенном в 10 географических районах США в 2010–2011 гг., показано, что их распространенность зарегистрирована на уровне 71 % [15]. Частота обнаружения *C. difficile* варьировала от 20,6 % до 23,7 % в странах региона Юго-Восточной Азии (20,6 % в Индонезии и 23,7 % в Таиланде), от 7,1 % до 45,1 % в странах региона Западной части Тихого океана (7,1 % в Лаосе, 10,9–45,1 % в Китае) и от 22,7 % до 28,9 % в Малайзии [16]. В Бразилии *C. difficile* была обнаружена в 30,4 % образцов [17]. Общая распространенность *C. difficile* во Вьетнаме в образцах стула детей в возрасте ≤16 лет составила 37,8 % (140/370), а самая высокая распространенность была в воз-

растной группе от 2 до 12 месяцев (52,9%; 74/140) [18]. Дети, госпитализированные в лечебно-профилактические учреждения и получающие антибактериальную терапию, наиболее подвержены инфицированию *C. difficile* [19]. При этом в последнее время наблюдается рост заболеваемости инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, у детей, как госпитализированных, так и находящихся в амбулаторных условиях [20]. Кроме того, в некоторых исследованиях отмечено, что инфекции, ассоциированные с *C. difficile*, у детей протекают тяжелее, но осложнения инфекционного процесса возникают реже [21]. Последующие исследования с 2011 по 2019 г. продемонстрировали снижение количества инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, в первую очередь за счет своевременного оказания медицинской помощи и, соответственно, уменьшения общего количества инфекций [15, 22].

Дети могут переносить болезнь тяжелее, осложнения от инфекции *C. difficile* могут быть более выраженными, хотя и с существенно меньшей частотой, чем у взрослых. Однако следует отметить наличие неточностей в оценке тяжести течения болезни по причине использования критериев, применяемых у взрослых пациентов [23, 24]. Это свидетельствует о необходимости использования более объективных, соответствующих возрасту и специфичных для инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, маркерах тяжести клинического состояния детей [25]. Бессимптомная колонизация кишечника токсигенными *C. difficile* встречается в неонатальном периоде, младенчестве и у детей как с дополнительными сопутствующими заболеваниями, так и без них [26–29]. Было показано, что от 60% до 70% здоровых новорожденных колонизированы *C. difficile*. В клинических рекомендациях Российской Федерации доля носителей указана на уровне до 15% здоровых взрослых и 84% новорожденных [11].

У младенцев с колонизированным бактериями кишечником не наблюдалось никаких клинических проявлений от воздействия мощных экзотоксинов, выделяемых указанной анаэробной бактерией, в отличие от детей старшего возраста и взрослых, которые подвержены развитию тяжелой диареи и колиту. Микроорганизм попадает в макроорганизм, как правило, из окружающей среды. В возрасте от 12 до 24 месяцев *C. difficile* вытесняется из кишечного микробиоценоза, как комменсал, предположительно, одновременно с постепенным размножением представителей нормального микробиоценоза толстой кишки взрослого человека. Состояние носительства обусловлено продукцией антитоксина

(иммуноглобулина класса G), который обеспечивает длительную защиту от последующего развития инфекции, ассоциированной с *C. difficile* [30].

Генотипы *C. difficile*, а также скорость и особенности колонизации кишечника существенно различаются в зависимости от страны, региона проживания семьи и новорожденного ребенка. При исследовании 29 здоровых младенцев (14 девочек и 15 мальчиков), проживающих дома с родителями в городе Ханьдань (Китай), которые были обследованы с рождения до года, установлено, что колонизация кишечного биотопа *C. difficile* увеличивается с возрастом, а доминирующими токсигенными типами изолятов *C. difficile* у младенцев были те, которые участвовали в долгосрочной колонизации. В исследовании, проведенном в Великобритании, установлено, что гипервирулентный эпидемический ST1¹ не выявлен в кишечнике у младенцев, как и ST10, наиболее распространенным у младенцев был ST2 [31]. В Мексике, наоборот, доминировал ST1.

Также было показано, что виды вскармливания могут влиять на динамику колонизации *C. difficile*. Различные клинические, лабораторные и генетические признаки ребенка ассоциированы с колонизацией кишечника *C. difficile* в младенчестве. Чаше колонизация регистрируется у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании (по сравнению с грудным вскармливанием), недоношенных (по сравнению с доношенными), госпитализированных и недавно подвергшихся воздействию антибиотиков [30, 32, 33]. Однако исследования, оценивающие способ родоразрешения и статус колонизации, дают противоречивые результаты [31, 34]. Кроме того, носительство *C. difficile* у некоторых новорожденных и младенцев в разных странах может быть временным, в то время как другие младенцы могут быть колонизированы различными штаммами постоянно на протяжении продолжительного периода жизни, о чем свидетельствует непостоянное присутствие токсигенных и нетоксигенных штаммов в исследованных образцах детей [35]. По результатам исследовательской работы, проведенной во Франции, установлено, что распространенность носительства токсигенных *C. difficile* была ниже у пациентов в возрасте >3 лет (3,5 %), но выше — ≤3 лет (7,0 %), а также госпитализированных на период более 3 дней (4,6 %). Именно они и могут представлять собой потенциальный резервуар возбудителей инфекций, ассоциированных с *C. difficile* [36]. Пациенты с бессимптомной колонизацией являются источниками бактерий как при внебольничном,

¹ ST — сиквенс-тип (англ. sequence type).

так и во внутрибольничном распространении, аналогично инфицированным пациентам с манифестацией клинических проявлений, что актуализирует проблемы рутинного скрининга *C. difficile* при поступлении в стационар и применения эффективных противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение распространения бактериального агента среди пациентов [31, 37]. Сотрудниками кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики Уральского государственного медицинского университета при исследовании методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-PV) с режимом детекции продуктов амплификации (набор «Колонофлор-16», ООО «АльфаЛаб», Россия) образцов фекалий 225 амбулаторных больных детектирована ДНК *C. difficile* в 7,6% случаев. При этом установлено, что количество *C. difficile* было достоверно выше у детей младше 2 лет по сравнению со взрослыми [38].

На базе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева была изучена общая заболеваемость клостридиальной инфекцией с января 2012 г. по июль 2015 г. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) было исследовано с профилактической и диагностической целью 2 930 проб фекалий на наличие TcdA и TcdB¹ *C. difficile*. В 143 пробах (4,9%) были обнаружены TcdA и TcdB. Из проб фекалий с положительной реакцией на клостридиальный токсин в ходе выполнения бактериологического метода исследования были изолированы штаммы *C. difficile* [34].

По опубликованным данным, колонизация *C. difficile* увеличивается в течение первого полугодия жизни, достигая пика примерно к 6-месячному возрасту, и затем снижается параллельно с увеличением разнообразия кишечной микробиоты. Также сообщается, что показатели колонизации выше у детей, находящихся на искусственном вскармливании, родившихся с помощью кесарева сечения и которых кормили более разнообразной пищей [35].

Наиболее распространенными факторами передачи при инфицировании *C. difficile* среди госпитализированных новорожденных и младенцев являются объекты внутрибольничной среды, а риск колонизации увеличивается с продолжительностью пребывания в больнице [13, 39]. Передача от матери к младенцу описывается редко [26]. Несмотря на то, что кишечник новорожденных и младенцев часто колонизирован токси-

¹ Tcd — токсин *Clostridioides difficile* (англ. *Clostridioides difficile* toxin).

генными *C. difficile*, у них редко происходит манифестация инфекционного процесса [30]. Высокие концентрации микроорганизмов и токсинов *C. difficile* (уровни, аналогичные таковым у взрослых с псевдомембранозным колитом) можно обнаружить в стуле бессимптомных новорожденных и младенцев [40, 41]. Причины этого парадокса до конца не выяснены. Было высказано предположение об отсутствии на стенках кишечника у новорожденных детей рецепторов для токсинов *C. difficile* из-за незрелости слизистой кишечника. Также отсутствие клинических проявлений может быть обусловлено взаимодействием фракций иммуноглобулинов грудного молока, которые попадают в кишечник и ингибируют связывание TcdA, с его кишечным рецептором, а также составом кишечного микробиоценоза младенца, который за счет реализации антагонистической функции защищает от чрезмерного роста *C. difficile* [42]. Кроме того, в проспективном когортном исследовании колонизация токсигенными *C. difficile* в младенчестве была связана с ответом антител против TcdA и TcdB. Защищают ли эти антитела от инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, и как долго они сохраняются — эти проблемы требуют дополнительных исследований [43].

Новорожденные и младенцы могут быть резервуаром *C. difficile* для уязвимых лиц. Токсигенные штаммы, которые, как известно, циркулируют у взрослых, были обнаружены у бессимптомных младенцев [9, 14, 22, 44]. Кроме того, в исследовании «случай — контроль» среди взрослых с диареей и установленной инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*, в большем проценте случаев сообщали о контакте с детьми в возрасте ≤ 2 лет [23].

Информация о рецидивирующих инфекциях, ассоциированных с *C. difficile*, у детей ограничена, особенно при внебольничных случаях. В связи с этим было разработано исследование для выявления факторов риска развития инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, в сербской детской популяции. Исследуемая группа включала 71 ребенка (в возрасте от 1 до 14 лет) с первым эпизодом инфекционного процесса. Данные были собраны у 56 (78,87 %) детей только с одним эпизодом манифестации и 15 (21,13 %) детей с рецидивирующим течением, которые были попарно сравнены [45].

Инфекция *C. difficile* является наиболее частой причиной инфекционной диареи, связанной с оказанием медицинской помощи [46]. Антибиотикоассоциированная диарея представляет собой распространенное

и серьезное осложнение антибиотикотерапии, которое существенно утяжеляет клиническую картину и влияет на качество жизни пациентов. Прием антибактериальных препаратов изменяет качественное и количественное соотношение представителей нормального микробиоценоза кишечника, способствуя избыточному росту *C. difficile*. Это приводит к возникновению диареи, которая в некоторых случаях может прогрессировать до более серьезных состояний, включая жизнеугрожающий сепсис, токсический мегаколон, псевдомембранозный колит [47]. Инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, у детей встречается реже, однако частота инфицирования детей растет. Клинические проявления варьируют от бессимптомной колонизации или легкой диареи до непроходимости кишечника, гипотонии или шока [48–51].

1. Этиология инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*

C. difficile — прихотливая анаэробная грамположительная бактерия (токсинпродуцирующая палочка), образующая споры, в форме которых она существует в окружающей среде (рис. 1).

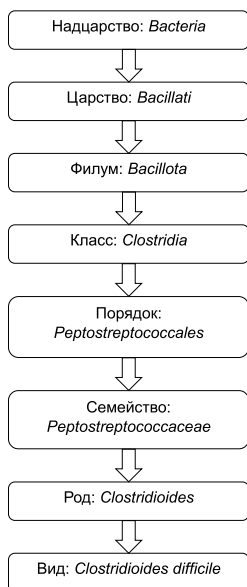


Рис. 1. Таксономическое положение *Clostridioides difficile*¹

¹ Рисунок предоставлен авторами.

Споры находятся в состоянии метаболического покоя и устойчивы к воздействию высоких температур, различным видам кислот, антибиотикам и большинству дезинфицирующих средств. После того, как споры *C. difficile* достигают кишечника, они переходят в вегетативную форму, которая способна продуцировать токсины и восприимчива к действию антибактериальных средств.

C. difficile широко распространена в природе. Она была обнаружена в воде, почве, продуктах питания, кишечнике человека, домашних и сельскохозяйственных, диких животных, а также на и в объектах окружающей среды, очистных сооружениях, биогазовых установках, воздухе жилых и производственных помещений [26, 52–58]. Значительное совпадение риботипов (*англ.* ribotype, RT), выделенных из основных резервуаров предполагает обширную передачу. Почва, по-видимому, является средой обитания различных геновариантов *C. difficile*.

Споры этой бактерии могут сохраняться в окружающей среде на протяжении длительного времени, что способствует их выживанию и распространению [26].

C. difficile относится к прихотливым анаэробным бактериям. Отмечена возможность их культивирования в анаэробных условиях в анаэробной камере Vacutron (рис. 2) в 3,7%-й инфузии Brain heart infusion с добавлением 0,05%-го экстракта дрожжей и 0,01 %-го бульона L-цистеина [59].



Рис. 2. Анаэробная камера Vacutron [59]

1.1. История открытия *Clostridioides difficile*

Clostridium difficile (*C. difficile*) впервые была выделена из кала здорового младенца А. Холлом и Э. О'Тулом в 1935 г. [60]. Ученые при ис-

пользовании биологического метода продемонстрировали, что штамм *Clostridium difficile* вырабатывает токсин, который был смертельным при подкожном введении морским свинкам и кроликам [61]. Название вида было выбрано, чтобы отразить сложность его культивирования на питательных средах и выделения в чистой культуре [62]. Однако только в 1978 г. У.Л. Джордж и его коллеги связали *Clostridium difficile* с человеческими заболеваниями и обнаружили, что *Clostridium difficile* является микроорганизмом, ответственным за большинство случаев диареи, возникающей после приема антибиотиков [63, 64].

Clostridium difficile была реклассифицирована в 2016 г., когда возникла необходимость отнести ее к новому роду. При первом обнаружении *Clostridium difficile* была отнесена к роду *Clostridium* из-за большого фенотипического, тинкториального и культурального сходства с представителями указанного рода, являясь анаэробной грамположительной спорообразующей палочкой. Последующие исследования с использованием молекулярных и молекулярно-генетических методов исследования выявили существенные различия между организмами, которые на том этапе считались единым родом. Исследования показали, что *Clostridium difficile* следует включить в семейство *Peptostreptococcaceae* и отнести к новому роду — *PeptoClostridium* — *PeptoClostridium difficile*. Однако название вида *Clostridium difficile* широко используется как в медицинских, так и в немедицинских сферах, в т. ч. включено в наименование коммерческих продуктов. Учитывая, что в дополнение к медицинским последствиям радикальное изменение данного названия привело бы к значительным финансовым затратам, касающимся повторной маркировки, маркетинга и др., был предложен термин *Clostridioides difficile* [65].

1.2. Внутривидовое типирование и краткая характеристика некоторых сиквенс-типов *Clostridioides difficile*

Молекулярная эпидемиология *C. difficile* важна для определения тенденций распространения, частоты встречаемости, этиологической роли в развитии внутрибольничных и внебольничных инфекций. Известно, что некоторые штаммы более вирулентны или чаще ассоциированы с рецидивирующей инфекцией. Данные о различиях в RT *C. difficile* у взрослых и детей с инфекционным процессом отсутствуют. Вместе

с тем результаты современных исследований демонстрируют существование RT106, RT002 и RT020, которые с одинаковой частотой встречаются как среди детей, так и среди взрослых. RT106 и RT002 также часто встречаются при инфекциях *C. difficile*, связанных с оказанием медицинской помощи, однако вирулентный 027 является ведущим RT при внутрибольничной инфекции *C. difficile* [16]. Несмотря на то, что гипервирулентный штамм *C. difficile* RT027 был выделен у пациентов в Коста-Рике, в странах Латинской и Южной Америки было сделано относительно мало сообщений о детских инфекциях, ассоциированных с *C. difficile*. Это может быть связано с тем, что тестирование на наличие токсинов, других антигенов или ДНК *C. difficile* не является рутинной процедурой, поскольку многие лаборатории не оснащены необходимым оборудованием [37].

Высоковирулентный штамм *C. difficile* RT027, распространенный в Северной Америке и Европе, вызвал вспышки с высоким уровнем смертности [39, 66]. Этот штамм характеризуется более высоким значением минимальной подавляющей концентрации (МПК = 90) к метронидазолу, по сравнению с изолятами, не относящимися к 027 [67]. В крупнейшем молекулярно-эпидемиологическом исследовании, проведенном на сегодняшний день, было идентифицировано 69 типов последовательностей или ST из 1 290 клинических изолятов из Великобритании, но в ходе эволюционных изменений со стороны бактерий и использовании молекулярно-генетических методов исследования и филогенетического анализа постоянно регистрируются новые ST [67]. *C. difficile* ST37 широко распространена в материковом Китае, где также довольно часто встречается ST54 [59]. Обращает на себя внимание тот факт, что штаммы ST81, продуцирующие TcdB, но не продуцирующие TcdA, доминируют в некоторых больницах Шанхая и Пекина (Китай). Представители ST81 генетически близки к ST37, но продуцируют меньше TcdB, чем штаммы ST37 [68]. Молекулярно-генетическая характеристика *C. difficile* демонстрирует отличие штаммов, выделенных в Азиатско-Тихоокеанском регионе от изолятов, полученных в Северной Америке, Европе и Австралии [4]. При этом исследования, проведенные со штаммами, выделенными у детей, получающих специализированную, высокотехнологичную медицинскую помощь, в Перте (Западная Австралия), демонстрируют следующие результаты по частоте встречаемости RT: всего было собрано 427 образцов кала у пациентов в возрасте от <1 до 17 лет, об-

следуемых на диарею с июля 2019 по июнь 2020 г. Образцы кала были посеяны на питательные среды с последующим культивированием, выделенные изоляты *C. difficile* характеризовали с помощью риботипирования и профилирования генов, обеспечивающих синтез токсинов. *C. difficile* был обнаружен в 84 из 427 протестированных образцов, что составило 19,7%. Наиболее распространенными RT были RT002 (12,4%) — токсигенный штамм — и RT009 (15,7%) — нетоксигенный штамм. Интересно, что *C. difficile* RT078 и RT017, не являющиеся эндемичными в Австралии, были выделены у 1- и 4-летнего детей соответственно. *C. difficile* RT106 — штамм, приобретающий все большее значение в Австралии, был выделен в двух случаях (5,3%) [69]. Во Вьетнаме наиболее распространенными были четыре RT *C. difficile*: QX011 (25/151), RT010 (25/151), QX107 (12/151) и RT012 (11/151) [24]. Методы молекулярной эпидемиологии позволили установить степень генетического родства между штаммами, выделенными от младенцев и совместно проживающих членов их семей. При исследовании 30 семей, в т. ч. 33 младенцев (3 пары близнецов), 30 матерей и 19 отцов, *C. difficile* был обнаружен у 28 человек. В 20 семьях обнаружен идентичный штамм, из них в 17 случаях были инфицированы младенцы, а в 3 семьях обнаружены идентичные штаммы у всех членов семьи. При этом следует отметить, что благодаря анализу эпидемиологических данных было установлено, что в 13 из них ребенок был идентифицирован первым [40].

1.3. Механизмы выживания *Clostridioides difficile*

Внутренняя среда. Железо необходимо практически для всех форм жизни, однако при повышенных его концентрациях оно является токсичным. Чтобы выжить в организме своих хозяев, бактериальные патогены выработали стратегии поглощения, хранения и детоксикации железа для поддержания его гомеостаза. Грамположительная бактерия *C. difficile* является основным этиологическим агентом антибиотикоассоциированных диарейных инфекций в США. В ходе экспериментальной работы со штаммами *C. difficile* было показано, что мембранный белок (FezA) и транспортер P1B6 аденозинтрифосфатазы (FezB), подавляемые как железом, так и регулятором поглощения железа Fur, необходимы для образования ферросом и играют важную роль в гомеостазе железа

при переходе от дефицита железа к его избытку. Кроме того, ферросомы часто локализуются рядом с клеточными мембранами, как показано с помощью криоэлектронной томографии. Кроме того, при использовании двух мышиных моделей инфекции *C. difficile* было продемонстрировано, что система ферросом активируется в воспаленном кишечнике для борьбы с секвестрацией железа, опосредованной кальпротектином, и важна для бактериальной колонизации и выживания во время инфекции *C. difficile* [51].

Внешняя среда. *C. difficile* благодаря образованию эндоспоры для выживания вне желудочно-кишечного тракта макроорганизма переживает неблагоприятные условия влияния различных факторов. Спора *C. difficile* состоит из сильно обезвоженного ядра, слоя коры, состоящего из модифицированного пептидогликана, упорядоченно рекрутированного белкового слоя оболочки споры и слоя экзоспория. Спора устойчива к высыханию, различным дезинфицирующим средствам, ультрафиолетовому излучению и антибиотикам, что обеспечивает длительное выживание при экологических воздействиях и эффективную передачу от хозяина к хозяину. Хотя морфологические стадии образования спор схожи между *C. difficile* и другими хорошо изученными эндоспорообразующими бактериями, геном *C. difficile*, по-видимому, не кодирует многие из известных консервативных регуляторных факторов, необходимых для инициирования споруляции у других спорообразующих бактерий [70]. Инициация споруляции регулируется сложной регуляторной сетью [71].

Споры также устойчивы к условиям, сформированным в желудке. В тонкой кишке они трансформируются в вегетативные формы, способные продуцировать факторы вирулентности.

Споры *C. difficile* могут выживать в течение многих недель в больничной среде на труднодоступных поверхностях, таких как приборы, полы, радиаторы, дверные ручки, элементы оборудования палат и туалетов. Носители без симптомов и инфицированные пациенты также являются потенциальным резервуаром *C. difficile*. Основные больничные процедуры, связанные с ограничением распространения *C. difficile*, включают гигиену рук (использование мыла и антисептиков), смена одноразовых виниловых перчаток после каждого использования, строгие принципы регулярной уборки и дезинфекции поверхностей в больницах средствами с доказанной спороцидной активностью (гипохлорит натрия,

глутаральдегид) [72]. Наиболее эффективным способом профилактики распространения *C. difficile* среди сотрудников и пациентов отделений медицинских учреждений остается строгое выполнение предписанных гигиенических норм и правил, а также изолирование или разобщение пациентов по эпидемиологическим показаниям.

1.4. Токсины *Clostridioides difficile*

Нетоксигенные штаммы не имеют генов TcdA и TcdB и не патогенны. TcdA и TcdB опосредуют заболевание, нарушая структуру цитоскелета эпителиальных клеток кишечника, что приводит к воспалению и гибели клеток [73]. TcdA (энтеротоксин) вызывает воспаление, приводящее к повреждению слизистой оболочки и секреции кишечной жидкости [74]. TcdB (цитотоксин) является фактором вирулентности *C. difficile* и более эффективен, чем TcdA, в опосредовании повреждения слизистой оболочки толстой кишки [75–78]. Таким образом, штаммы, не содержащие TcdA, могут быть столь же вирулентными, как и штаммы с обоими токсинами [77, 78]. Существует третий токсин (бинарный), его продуцирует штамм NAP1/BI/027 [79]. Количество фекальных токсинов может коррелировать с тяжестью заболевания [80].

Адаптивный иммунный ответ на TcdA и TcdB заключается в выработке специфических антител и влияет на исходы инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Бессимптомные носители токсигенных *C. difficile* и те, у кого был один эпизод инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, без рецидива, демонстрируют более высокие концентрации иммуноглобулина класса G, чем те, у кого были зарегистрированы манифестация и рецидивирующее течение заболевания [81].

2. Патогенез инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*

Патогенез заболевания инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, остается не до конца изученным. Однако известно, что этапы развития заболевания включают [82, 83]:

- 1) изменение микробиоты толстой кишки (обычно, но не всегда, после антибиотикотерапии);
- 2) проглатывание, колонизация и чрезмерный рост *C. difficile*;
- 3) продукция токсина (или токсинов) вегетативной формой *C. difficile*;
- 4) повреждение и воспаление эпителия кишечника.

C. difficile не обладает способностью к инвазии, ее вирулентность обусловлена действием таких ферментов, как коллагеназа, гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза, а TcdA и TcdB, которые представляют собой гликозилтрансферазы и повреждают цитоскелет эпителиальных клеток, что приводит к апоптозу, нарушению плотных межклеточных контактов и потере функциональности слизистой оболочки. TcdA может нарушать функцию нейронов и вызывать аномальное высвобождение кальция. TcdB оказывает свое действие на лейкоциты, изменяя хемотаксис нейтрофилов, активируя тучные клетки и макрофаги, что приводит к высвобождению воспалительных медиаторов [61, 84]. Важные патофизиологические характеристики *C. difficile* включают способность к образованию формы клеток — эндоспор (спор) [85], высоко устойчивой к нагреванию (что позволяет им сохраняться в окружающей среде в течение нескольких месяцев), действию кислот и антибиотиков [84]. Таким образом, продукция TcdA и TcdB и колонизация *Clostridium difficile* вызывают нарушение эпителиального барьера и воспалительную реак-

цию, приводящую к привлечению нейтрофилов и развитию псевдомембранозного колита [45].

Другие факторы, которые могут влиять на степень выраженности и тяжесть течения заболевания:

- выработка антитоксиновых антител: люди, кишечник которых колонизирован *C. difficile* и у которых наблюдается низкий или неопределяемый уровень антител против TcdA, с большей вероятностью могут заболеть диареей, чем те, у кого обнаруживаются антитела [86]. Выработка антитоксиновых антител после первичной инфекции *C. difficile* определяет протективные свойства от рецидива заболевания [87]. Также в рандомизированных исследованиях взрослых с инфекцией *C. difficile* безлотоксумаб (моноклональное антитело против TcdB) снижал риск рецидива заболевания [88];
- колонизация нетоксигенными штаммами, которая может обеспечить защиту от заболеваний, вызываемых токсигенными *C. difficile* [89, 90];
- различия в уровнях экспрессии рецепторов кишечного токсина могут отразиться на восприимчивости к инфекционному заболеванию. Например, у новорожденных кроликов отсутствуют кишечные рецепторы для TcdA, и они устойчивы к инфекции, тогда как у новорожденных свиней рецепторы есть, и они восприимчивы к *C. difficile* [50, 91];
- кишечные желчные кислоты подавляют прорастание спор *C. difficile*, а также ингибируют рост и размножение вегетативных форм. Метаболиты желчных кислот особенно привлекательны в качестве терапевтического средства, поскольку они могут обеспечить защиту от *C. difficile*, не влияя при этом на представителей нормального микробиоценоза кишечного биотопа. При этом следует отметить, что защитные свойства кишечных желчных кислот действуют в первую очередь при низких или умеренных уровнях токсинов *C. difficile* [20, 92].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как масляная, пропионовая и уксусная кислоты, образуются в результате микробной ферментации толстой кишки непереваренных или частично переваренных пищевых волокон и оказывают широкое влияние на развитие и функционирование иммунной системы хозяина. КЦЖК связываются с рецепторами, сопряженными с G-белком, такими как GPR41, GPR43 и GPR109A,

на поверхности эпителиальных и иммунных клеток. Транспорт или диффузия КЦЖК в клетки-хозяева приводит к их метаболизму и/или ингибированию активности гистондеацетилазы. Эффекты КЦЖК многообразны и включают в себя повышенную функцию эпителиального барьера и иммунную толерантность, которые способствуют гомеостазу кишечника с помощью специфических механизмов:

- усиленное производство слизи клетками кишечного кубка; ингибирование ядерного фактора-κВ;
- активация инфламмасом и последующая продукция IL-18¹;
- повышенная секреция секреторного иммуноглобулина класса А (секреторного иммуноглобулина класса А) В-клетками; снижение экспрессии молекул, активирующих Т-клетки, на антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки;
- увеличение количества и функций регуляторных Т-клеток в толстой кишке (T_{per}) и продукции противовоспалительных цитокинов (трансформирующий фактор роста-β и IL-10).

КЦЖК также достигают другие органы, такие как мозг и легкие, в которых они прямо или косвенно воздействуют на местные или резидентные антигенпрезентирующие клетки, уменьшая воспалительные реакции, связанные с нейровоспалением и аллергическим заболеванием дыхательных путей соответственно.

Симптомы инфекционной болезни, вызванной *C. difficile*, обусловлены действием TcdA и TcdB, которые кодируются генами *tcdA* и *tcdB* соответственно в локусе патогенности. Он также содержит три других гена (*tcdC*, *tcdE* и *tcdR*), функция которых сводится к регуляции уровня экспрессии и интенсивности продукции токсинов [3].

Согласно существующей современной гипотезе, на колоноцитах детей до одного года жизни отсутствуют рецепторы для прикрепления токсинов *C. difficile* [93].

¹ IL — интерлейкин (англ. interleukin).

3. Клиническая картина инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*

Клиническая картина инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, неоднородна — от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи до молниеносного, опасного для жизни колита [48].

3.1. Диарея

Симптомы инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, как правило, начинаются либо во время, либо через несколько недель после антибиотикотерапии; иногда начало клинических проявлений может быть отсрочено до 10 недель. Острая, легкая или умеренная диарея является наиболее распространенными симптомами инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Водянистая и обильная диарея у некоторых детей на пике болезни бывает более 10 раз в сутки. Стул с примесями явно видимой крови встречается редко, по данным некоторых авторов, в менее 15 % случаев [94, 95]. Лихорадка, спазмы или боль в нижней части живота являются типичными симптомами, также может возникнуть рвота [96].

В ряде случаев у 109 детей (в возрасте от 1 до 18 лет) с инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*, клинические признаки включали лихорадку (37 %), боли в животе (46 %) и диарею с видимой кровью (14 %); большинство детей жаловались на учащение дефекации более шести раз в день на пике заболевания [27].

Существует несколько проблем с диагностикой тяжелой болезни при детской инфекции *C. difficile*. Строгого алгоритма определения степени тяжести в детском возрасте нет, а оценочная шкала для взрослых не адаптирована под маленьких пациентов. Для диагностики тяжелой

формы инфекции *C. difficile* у детей были использованы следующие клинические и лабораторные признаки:

- профузная диарея с системными симптомами (лихорадка, озноб или сильная боль в животе, болезненность или вздутие живота);
- повышенное количество лейкоцитов в крови ($>15\,000$ клеток/мкл);
- повышенный скорректированный по возрасту уровень креатинина в сыворотке крови;
- псевдомембранозный колит.

3.2. Псевдомембранозный колит

Частота возникновения псевдомембранозного колита (тяжелого воспаления внутренней оболочки кишечника) у детей, вызванного инфекцией *C. difficile*, неизвестна, возможно, потому что у детей инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, часто диагностируется без эндоскопии.

Имеются сообщения о тяжелом или фатальном псевдомембранозном колите у новорожденных и детей младше двух лет [97, 98]. В некоторых, но не во всех случаях имелся идентифицируемый фактор риска, такой как воздействие антибиотиков. Другие зарегистрированные случаи произошли у младенцев с желудочно-кишечной непроходимостью или недоношенностью, но без других объяснений псевдомембранозного колита. Однако, учитывая высокую частоту носительства токсигенных *C. difficile* в этой возрастной группе, трудно точно сказать, была ли *C. difficile* причинной или случайной находкой.

Диагноз псевдомембранозного колита подтверждается визуализацией псевдомембран при эндоскопии или гистологическом исследовании биопсийной ткани. Обычно не проводимая у детей сигмоидоскопия или колоноскопия демонстрируют характерные прилипшие желтые бляшки. Немедленное лечение имеет решающее значение для предотвращения прогрессирования более молниеносного заболевания.

У пациентов с инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*, концентрация токсинов в кале коррелировала с тяжелым течением, исходом и рецидивом заболевания, что подтверждает вклад количества основного фактора патогенности в патогенез и клинику заболевания [99].

Пневматоз кишечника — это наличие газа в стенках кишечника при визуализации с использованием аппаратных методов, имеющее различное клиническое значение, от случайной находки до предвестника се-

резных осложнений. Существует множество механизмов, посредством которых развивается эта рентгенологическая находка, включая бактериальное газообразование, повышенное внутрипросветное давление в желудочно-кишечном тракте, механическое разрушение слизистой оболочки кишечника и отслеживание легочного газа вдоль брыжеечных сосудов. Чаще всего пневматоз кишечника обнаруживают с помощью рентгенографии или компьютерной томографии [97].

Паралитическая непроходимость кишечника может привести к парадоксальному отсутствию стула, что может задержать диагностику. В тяжелых случаях могут быть рентгенологические признаки, например, утолщение слизистой оболочки, симптом «отпечатка большого пальца».

Перфорация кишечника, илеоцекальная инвагинация, пневматоз кишечника и выпадение прямой кишки (с видимыми псевдомембранами на выдавленном сегменте) являются редкими проявлениями [100–105].

3.3. Молниеносная болезнь

Молниеносная инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, характеризуется непроходимостью кишечника, токсическим мегаколомом, гипотензией или шоком и редко встречается у детей. Проявления молниеносной инфекции могут включать лихорадку, диарею, сильную боль в нижнем квадранте или диффузную боль в брюшной полости, вздутие живота, гиповолемию, лейкоцитоз, гипоальбуминемию и лактатацидоз [106, 107]. Диарея может отсутствовать у пациентов с длительной непроходимостью кишечника. Возможные осложнения молниеносного колита включают токсический мегаколон и перфорацию кишечника [108].

Токсический мегаколон — это клинический диагноз (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — K59.3), основанный на рентгенологических данных о расширении толстой кишки, связанном с тяжелой системной интоксикацией. Рентгенограммы брюшной полости могут демонстрировать расширение тонкой кишки, уровни воздуха и жидкости, имитирующей кишечную непроходимость и симптом «отпечатка большого пальца» (гребешковая деформация стенки кишечника) из-за подслизистого отека. При популяционном исследовании из более чем 17 000 госпитализированных детей с инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*, токсический мегаколон наблюдался у 0,1 % [29].

Перфорация кишечника проявляется ригидностью передней брюшной стенки, произвольным защитным напряжением, ослабленными кишечными звуками, болезненностью при пальпации и сильной локализованной болезненностью в левом или правом нижнем квадранте. Рентгенограммы брюшной полости могут показать наличие свободного воздуха в брюшной полости [45].

Агрессивные диагностические, терапевтические и хирургические вмешательства оправданы при фульминантном, т.е. быстром течении инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, с формированием некротических очагов стенки кишки. Было продемонстрировано, что экстренная колэктомия снижает смертность пациентов с описанным характером течения заболевания. Оправдана срочная консультация хирурга для оценки необходимости оперативного вмешательства [109].

3.4. Внекишечные инфекции

Редкие случаи внекишечных инфекций, вызванных *C. difficile*, были описаны у детей, включая инфекции кожи и мягких тканей, бактериемию и остеомиелит [110]. Реактивный артрит, связанный с *C. difficile*, очень редкое осложнение, был описан как у взрослых [111], так и у детей [112]. В настоящее время охарактеризовано в общей сложности 46 случаев реактивного артрита, связанного с *C. difficile* [111].

3.5. Рецидивирующая инфекционная патология

Рецидив инфекционного процесса, ассоциированного с *C. difficile*, у детей, т.е. возобновление проявления клинических симптомов после их исчезновения (наступления ремиссии), возникает в 12–30 % случаев [19, 31, 33, 37, 76, 94, 100, 113]. У некоторых наблюдаются множественные рецидивы, которые могут быть объяснены невосприимчивостью возбудителя к назначенному лечению, что определяет дополнительную экономическую нагрузку при эрадикационной терапевтической стратегии ведения таких пациентов.

Рецидивирующая инфекция *C. difficile* определяется возвращением симптомов с положительным результатом теста на *C. difficile* после пери-

ода разрешения первоначальных симптомов. Они возникают в течение 8 недель после первоначального эпизода (обычно в течение 1–3 недель после лечения) [114, 115]. Признаки и симптомы рецидива обычно аналогичны признакам и симптомам первоначального эпизода. После того, как пациенты переживают первый рецидив, у них с большей вероятностью возникают последующие рецидивы, при этом рецидивирующее течение регистрируется в диапазоне от 40 % до 65 % [116]. Повторные эпизоды могут представлять собой рецидив предыдущего инфекционного заболевания, вызванного этим же штаммом, эрадикация которого из организма не была достигнута или произошло повторное заражение новым штаммом [117].

Механизм развития рецидивирующего заболевания плохо изучен. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что сохранение спящих спор в кишечнике, низкие уровни антитоксигенных антител и сохраняющееся нарушение качественного и количественного соотношения представителей кишечного микробиоценоза способствуют рецидивирующему течению заболевания [86, 118]. При этом следует отметить, что устойчивость к антибактериальным препаратам *C. difficile* коррелирует с частотой развития случаев рецидивирующего течения.

В наблюдательных исследованиях рецидивирующая инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, у детей была связана с внебольничными заболеваниями, приемом антибиотиков для лечения инфекционной патологии неклостридиальной этиологии. Также прогностическое значение имели злокачественные новообразования, зависимость от трахеостомической трубки, недавним хирургическим вмешательством, количеством классов воздействия антибиотиков и повышенным содержанием воспалительных маркеров в стуле (например, лактоферрина, кальпротектина, IL-8) во время первичной инфекции [30, 96, 118, 119].

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что более высокие исходные концентрации токсинов в стуле детей ассоциированы с рецидивом инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Рецидив заболевания был реализован у 17 из 180 пациентов, что составило 9,4 % случаев. При этом отмечено, что исходная концентрация TcdA и TcdB была значительно выше у пациентов с возникшим рецидивом по сравнению с пациентами без него: 4 398,8 против 280,8 пг/мл ($p = 0,024$). Полученные данные позволяют рекомендовать количественное определение токсинов в образце фекалий для прогнозирования возможного развития рецидива [120].

4. Диагностика инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*

Для диагностики инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, используют различные методы: культуральный, серологические и молекулярно-генетический. Рекомендуется использовать не менее 2 методов лабораторного тестирования образцов стула у пациентов с диареей неясного генеза для диагностики клостридиальной инфекции.

Обследованию подлежат пациенты с диареей: для лабораторной диагностики используют образцы жидкого стула (по Бристольской шкале — 6–7).

Не рекомендуется проводить лабораторное обследование на наличие *C. difficile* пациентам без диареи (бессимптомным) для предотвращения гипердиагностики и последующего необоснованного лечения. Исключение составляют эпидемиологические исследования и обследование пациентов перед поступлением в онкологический стационар или отделение трансплантологии.

Серологические (иммунологические) методы. Серологические методы включают ИФА и иммунохроматографический анализ (ИХА) с использованием специфических антител, антигенами к которым служат токсины *C. difficile* и фермент глутаматдегидрогеназ (ГДГ). Оба метода используют для выявления TcdA и TcdB, а также ГДГ. Следует учесть, что токсины в образце быстро разрушаются при комнатной температуре, уже через 2 ч. результат будет отрицательным. По этой причине исследование необходимо проводить у постели больного либо транспортировать образцы в лабораторию при температуре 4 °С и исследовать в течение 24 ч.

Выявление ГДГ является скрининговым методом, так как этот фермент продуцируют и нетоксигенные штаммы клостридий. Определение

ГДГ, как и экзотоксинов А и В, методом ИХА в кале имеет преимущество перед культуральным методом диагностики в высокой скорости получения результата (15–30 мин.), однако ложноположительные результаты осложняют их интерпретацию.

В целях диагностики токсемии, генерализованной формы инфекции в настоящее время может быть использован ИФА. По данным литературы, токсемия диагностирована в 2,3 % случаев [121]. Однако ИФА у пациентов с иммуносупрессией и лейкопенией обладает низкой чувствительностью, а также имеет низкую информативность интенсивности бактериальной колонизации, не позволяет определить чувствительность микроорганизма к антибиотикам и детектировать нетоксигенные штаммы *C. difficile*, которые также могут быть возбудителем колита.

Культуральный метод. Золотым стандартом для диагностики клостридиальной инфекции является бактериологический метод, позволяющий выделить токсигенные штаммы *C. difficile* [122]. Предварительное культивирование в анаэробных условиях образцов фекалий в питательном бульоне повышает чувствительность ИФА при выявлении ГДГ *C. difficile* или токсинов. Но существенным недостатком такого диагностического подхода является необходимость в анаэробных инкубаторах, трудоемкость рабочих процессов и детекция как токсигенных, так и нетоксигенных изолятов *C. difficile* без их дифференциации. Таким образом, вышеуказанные особенности микробиологического исследования образцов фекалий значительно снижают его диагностическую значимость при подозрении на инфекции, ассоциированные с *C. difficile* [123].

Молекулярно-генетические методы. Основным молекулярно-генетическим методом, используемым для выявления ДНК *C. difficile* и генов, кодирующих TcdA и TcdB, является ПЦР. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы два теста, позволяющих определять ДНК *C. difficile* и гены, кодирующие TcdA и TcdB, методом ПЦР-РВ: тесты «Колонофлор» (ООО «Альфалаб») и «Энтерофлор Дети» (ООО «ДНК-Технология»). Оба теста могут быть использованы в широкой диагностической практике как для детекции в образцах фекалий ДНК *C. difficile*, так и для оценки качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника методом ПЦР-РВ с режимом детекции продуктов амплификации [124].

Тест «Колонофлор» предназначен для оценки микробиоты толстой кишки у взрослых и детей старше 14 лет методом ПЦР-РВ. Тест выпуска-

ется в трех вариантах, выявление ДНК *C. difficile* возможно при использовании комплектаций «Колонофлор Биоценоз» и «Колонофлор Премиум». Однако данные тесты дают информацию только о наличии микроорганизма, но не позволяют оценить наличие токсина. Кроме того, данное медицинское изделие не валидировано для детей до 14 лет.

Тест «Энтерофлор Дети» предназначен для оценки микробиоты толстой кишки у детей от 0 до 14 лет методом ПЦР-PB. Помимо комплексной оценки кишечного микробиома (43 показателя, включая общую бактериальную массу, количества и доли нормобиоты и патобионтов), тест выявляет ДНК *C. difficile*, а также определяет наличие генов TcdA и TcdB. Тест учитывает возраст ребенка, что отражается в автоматически генерируемом заключении. Важно, что у детей до 1 года наличие *C. difficile* интерпретируется как вариант нормы, что отражает возможность присутствия возбудителя в кишечнике без клинических проявлений в силу отсутствия соответствующих рецепторов.

Таким образом, доступные в настоящее время диагностические тесты позволяют выявить токсин, возможно, даже определить его концентрацию, ДНК *C. difficile*, но не всегда позволяют дифференцировать колонизацию от инфекционного процесса, подтвердить этиологическую роль микроорганизма по выявленным диагностическим маркерам [33, 125, 126].

С учетом возможности *C. difficile* сохранять жизнеспособность в различных аэробных и анаэробных средах, общественных, промышленных и больничных условиях, мониторинг, направленный на выявление эндоспор и вегетативных клеток *C. difficile*, требует комплексного решения, которое поможет существенно снизить число потенциальных источников и факторов передачи инфекционного агента. Увеличение случаев передачи этиологического фактора было связано с частотой споруляции у животных и людей-хозяев, а также экономическими условиями. Ограничением существующих методов лабораторной диагностики остается неспособность используемых молекулярных методов в достаточной степени дифференцировать инфекцию, ассоциированную с *C. difficile*, от бессимптомной колонизации. В настоящее время ни один экспресс-тест не может надежно диагностировать заболевание *C. difficile* даже при соблюдении требований к проведению преаналитического этапа исследования. Хотя тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот, обеспечивают превосходную чувствительность для обнаружения генов токсинов *C. difficile*, они также могут идентифицировать пациен-

тов, колонизированных *C. difficile*, не продуцирующих токсины (в случае, когда ген не экспрессируется), что потенциально приводит к гипердиагностике и избыточному назначению терапии. С другой стороны, использование ИФА обеспечивает хорошую клиническую специфичность у пациентов с клиническими проявлениями, но не обладает достаточной чувствительностью для выявления бессимптомной инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Кроме того, наличие токсинов не коррелирует с истинным инфекционным процессом у бессимптомных носителей [127].

Все вышеизложенное позволяет обосновать двух- и трехступенчатую схему лабораторной диагностики образцов стула у пациентов с диареей и наличием факторов риска клостридиальной инфекции для увеличения диагностической ценности положительного результата лабораторного исследования.

В качестве *первого этапа* целесообразно проводить тест с высокой прогностической ценностью отрицательного результата, например, определение ГДГ методом ИХА или генов, кодирующих TcdA и TcdB, методом ПЦР-РВ. В случае отрицательного результата инфекция исключается. При положительном результате на *втором этапе* целесообразно провести тест с высокой прогностической ценностью положительного результата, например, определение TcdA и TcdB методом ИФА или ИХА. Положительный результат второго теста подтверждает наличие клостридиальной инфекции. В случае отрицательного результата второго теста необходима оценка клинической ситуации для принятия решения о терапии.

Возможно одновременное применение ПЦР-РВ для выявления генов TcdA и TcdB и серологического исследования для определения TcdA и TcdB. При получении отрицательных результатов первых двух лабораторных тестов исключается клостридиальная инфекция, а при положительных результатах, соответственно, подтверждается. В том случае, когда используется ИФА/ИХА для определения TcdA и TcdB *C. difficile* в сочетании с ГДГ, но один из тестов отрицательный, а второй положительный, для подтверждения результата проводится ПЦР-РВ для выявления генов, кодирующих TcdA и TcdB, — *третий этап* в алгоритме. Результат этого теста подтверждает или исключает клостридиальную инфекцию [128].

5. Лечение инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*

Основными терапевтическими подходами, основанными на антагонистических взаимодействиях между бактериальными клетками, являются отмена антибиотиков и назначение пробиотических препаратов, при этом наиболее выраженным антогонистическим действием в отношении *C. difficile* обладали представители родов *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* [129, 130]. Показано, что пробиотики, по сравнению с плацебо, значительно снизили риск развития инфекций, ассоциированных с *C. difficile* (относительный риск = 0,47; 95 %-й доверительный интервал = 0,31–0,72) [130].

Антибактериальная терапия. Антибактериальные препараты метронидазол, ванкомицин и фидаксомин назначают для эрадикации *C. difficile* [130].

Впервые метронидазол был разработан французской компанией Rhone-Poulenc как средство для лечения трихомониаза и начал использоваться в 1959 г. под торговым наименованием «Флагил» (Flagyl). Метронидазол представляет собой синтетический аналог азомицина — природного вещества, продуцируемого бактериями рода стрептомицеты (*Streptomyces* spp.). Антибактериальный эффект этого лекарственного средства был открыт позднее, в 1962 г., когда при лечении пациентки с трихомониазом, та излечилась также от бактериального гингивита. Последующая череда исследований показала эффективность метронидазола против различных как паразитарных, так и бактериальных заболеваний. С 1970-х гг. метронидазол использовали в медицинской практике для лечения инфекций, вызванных анаэробными грамотрицательными (бактероидами) и грамположительными (кlostридиями) бактериями.

Метронидазол (2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил)этанол) с химико-фармацевтической точки зрения относится к группе лекарственных средств производных имидазола (1,3-диазола) и представляет собой кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета, малорастворимый в воде, ацетоне и этаноле (96%). При использовании метронидазола лечебный эффект достигается наличием нитрогруппы в качестве заместителя. Определенные виды микроорганизмов (бактерии и простейшие) способны к биохимическому восстановлению нитрогруппы под действием внутриклеточных ферментов.

Восстановленная нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клеток этих организмов, ингибируя синтез нуклеиновых кислот, что в конечном счете приводит к гибели микроорганизмов. В связи со своим биохимическим механизмом действия метронидазол применяется в качестве как синтетического химиотерапевтического средства, так и противопротозойного, находя таким образом достаточно широкое применение в современной медицинской практике. Метронидазол является эффективным лекарственным средством для лечения специфических протозойных инфекций: лямблиоза, трихомониаза, кишечного и внекишечного амебиоза, балантидиаза [131]. Согласно опубликованным данным, резистентность к метронидазолу *C. difficile* составляет около 1% во всем мире [132].

По данным Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (англ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), метронидазол больше не рекомендуется для лечения инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, при наличии фидаксомицина или ванкомицина. Фидаксомицин является предпочтительным средством для лечения первичной инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, и первого рецидива, когда он доступен и может быть назначен пациенту. Следует отметить, что в Российской Федерации стоимость фидаксомицина в несколько раз превышает цену ванкомицина [133].

Трансплантация фекальной микробиоты и безлтоксумаб в дополнение к стандартным антибиотикам предпочтительны для лечения второго или дальнейшего рецидивов. Безлтоксумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с экзотоксином, продуцируемым *C. difficile*, и нейтрализует его. Поскольку безлтоксумаб не обладает антимикробной активностью, он применяется в комбинации с антибиотикотерапией.

При проведении клинических исследований у взрослых однократная внутривенная инфузия безлтоксумаба в дозировке 10 мг/кг значительно снижала возникновение рецидива, по сравнению с плацебо, и в целом хорошо переносилась. Эффективность безлтоксумаба также подтверждена в дозе 10 мг/кг для детей [134]. Безлтоксумаб зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием «Зинплава» (рег. № ЛП-006872 от 25.03.2021) [65].

Фидаксомицин — это новый пероральный 18-членный макроциклический антибиотик узкого спектра действия, который был первоначально одобрен в 2011 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration) США для лечения инфекций, вызванных *C. difficile*, у взрослых. В феврале 2020 г. оно одобрило фидаксомицин для лечения инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, у детей в возрасте >6 месяцев. Фидаксомицин получен из продуктов ферментации *Actinoplanes deccanensis* и *Dactylosporangium aurantiacum*. Он имеет молекулярную массу 1058 г/моль, а его молекулярная формула — $C_{52}H_{74}C_{12}O_{18}$ (рис. 2). Фидаксомицин открыт в 1970-х гг., ранее был известен как липиармицин, тиакумицин В, OPT-80, PAR-101 и дифимицин. Фидаксомицин гидролизует до его активного метаболита OP-1118 в соотношении 2 : 1. Предполагается, что фидаксомицин гидролизует в кислой среде желудка или за счет ферментативной активности кишечных микросом. Антибактериальная активность OP-1118 в 8–16 раз ниже, чем у фидаксомицина (рис. 3).

Фидаксомицин и его активный метаболит OP-1118 обладают бактерицидной активностью в отношении *C. difficile*, ингибируя транскрипцию бактериальной рибонуклеиновой кислоты (РНК) РНК-полимеразами, тем самым препятствуя синтезу белка. Исследования *in vitro* показали, что связывание фидаксомицина с РНК-полимеразами ингибирует начало разделения нитей ДНК (стадия предшественника в синтезе РНК). Таким образом, механизм его действия отличается от других антибиотиков, которые предполагают ингибирование транскрипции РНК (например, рифамицинов). Фидаксомицин и OP-1118 могут ингибировать процесс образования спор *C. difficile* и продукцию токсина.

Исследования *in vitro* показали, что МПК фидаксомицина *C. difficile* варьируются от $\leq 0,03^{-1}$ мкг/мл при $MPK_{90} = 0,5$ мкг/мл, при этом самый высокий показатель МПК для изолятов дикого типа составляет 1 мкг/мл. В США МПК к фидаксомицину за последние годы не изменились.

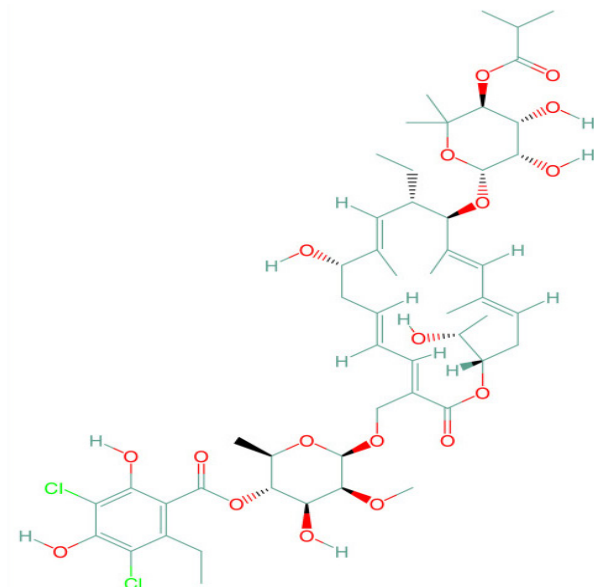


Рис. 3. Химическая структура фидаксомицина [135]

В исследовании *in vivo* сообщалось, что минимальные ингибирующие концентрации, к которой чувствительны 50 % и 90 % исследованных штаммов для OP-1118, составляли 4 и 8 мкг/мл соответственно (по сравнению с 0,125 и 0,25 мкг/мл для фидаксомицина). Постантибиотический эффект фидаксомицина колеблется от 5,5 до 12,5 ч. Постулируемый механизм постантибиотического эффекта обусловлен механизмом действия фидаксомицина и/или его неспецифическим связыванием с бактериальной клеткой, что позволяет фидаксомицину оставаться внутри клетки и проявлять свою антимикробную активность. Кроме того, было показано, что фидаксомицин связывается с экзоспориумом *C. difficile*, что препятствует переходу спор в вегетативную форму по завершении терапии. Если говорить о формировании устойчивости к данному препарату, то в сравнительном микробиологическом исследовании сообщалось о низкой частоте мутаций ($<1,4 \cdot 10^{-9}$) при восьмикратном превышении МПК фидаксомицина. Клоны *C. difficile* с фидаксомицином МПК в концентрации 2 или 4 мкг/мл несли мутации в генах *rpoB*

(Gln1074Lys или Val1143Phe) или *rpoC* (Asp237Tyr) (генах, кодирующих РНК-полимеразу, β -субъединицу и β' -субъединицу). В другом исследовании *in vitro* сообщалось о снижении чувствительности к фидаксимицину из-за делеции в CD22120 (что приводило к сдвигу рамки считывания гомолога семейства транскрипционных регуляторов MarR) и мутации в *rpoB*. Сообщалось, что клинический изолят от пациента, у которого развился рецидив *C. difficile* после приема фидаксимицина, имел МПК фидаксимицина 16 мкг/мл. Механизмом резистентности к этому изоляту считалась единичная мутация в β -субъединице РНК-полимеразы. Было показано, что другой клинический изолят с мутацией V1143D в *rpoB* имеет сниженную чувствительность к фидаксимицину при МПК в 64 мкг/мл и характеризуется низкой частотой репликации. Перекрестная резистентность к азитромицину, ампициллину, цiproфлоксацину, метронидазолу, ванкомицину, рифампицину и рифаксимину отсутствовала [135]. В целом чувствительность *C. difficile* зависит от региона выделения бактериального штамма. Повышенные уровни МПК выявлены для штаммов, выделенных в Восточной Европе, в то время как клинические изоляты из Северной и Западной Европы имели самые низкие общие уровни устойчивости [136].

Ванкомицин впервые был описан в 1955 г. [137]. Однако вскоре после появления возможности его применения от него отказались в пользу других антибиотиков, которые считались более эффективными и менее токсичными. Вместе с тем появление псевдомембранозного энтероколита, распространение во внутрибольничной среде метициллин-резистентного золотистого стафилококка привели к возрождению использования ванкомицина. Почти сразу же возникли опасения по поводу его терапевтической полезности. Кроме того, развилась резистентность к ванкомицину — сначала у энтерококков, а позже у стафилококков. В настоящее время выявлено несколько типов резистентности, каждый из которых оказывает уникальное воздействие на инфекции, лечатся ванкомицином. Недавние исследования вновь повысили интерес к наилучшему способу введения антибиотика [138].

В настоящее время устойчивость *C. difficile* к ванкомицину не определяется в рутинной диагностической практике. В ходе научно-исследовательской работы, проводимой на базе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, в период с января 2012 г. по июль 2015 г. было

установлено, что доля резистентных к ванкомицину штаммов составляет 4,38 %, к метронидазолу — 3,86 % [44]. В систематическом обзоре с метаанализом, включавшем 15 исследований и подтвердившем ключевую роль *C. difficile* в развитии инфекционного заболевания на фоне антибиотикотерапии, также отмечен сохраняющийся невысокий (3 %) уровень резистентности *C. difficile* к ванкомицину (к метронидазолу — 5 %) [133]. Однако опубликована информация о появлении выделенной от детей *C. difficile* с пониженной восприимчивостью к метронидазолу и ванкомицину в педиатрическом стационаре в Китае. Отсутствие плазмиды pCD-METRO и *vanA/B*, связанное с пониженной восприимчивостью к антибиотикам, что предполагает наличие дополнительных механизмов резистентности [139].

Множественные кластеры гена *van*, а именно *vanA*, *vanB*, *vanG* и *vanW*, *vanZ*, идентифицированы у *C. difficile* и, по данным одних авторов, были связаны с повышенным уровнем МПК ванкомицина. Экспрессия этих генов контролируется двухкомпонентной регуляторной системой VanSR, которая содержит VanS, мембранную сенсорную киназу, и VanR, регулятор цитоплазматического ответа. По данным других авторов, само по себе наличие гена *van* и его вариантов не коррелирует с резистентностью к ванкомицину. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, изучающие роль специфических генетических мутаций и/или уровня экспрессии указанных генов в формировании устойчивости к ванкомицину [140]. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что важную роль в резистентности к ванкомицину играют структурные изменения в месте связывания препарата, эффлюксные насосы, мутации РНК-полимеразы, приобретение плазмиды и способность штаммов к образованию биопленок. Исследования, результаты которых были опубликованы в 2024 г., показали, что устойчивость к метронидазолу связана с плазмидой pCD-METRO и генами, обеспечивающими синтез нитроимидазолредуктазы [139].

Использование комбинации препаратов метронидазола и ванкомицина с внутривенным введением было распространено при нефульминантной и фульминантной формах инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, но не приводило к улучшению терапевтических результатов, по сравнению с применением только ванкомицина в моноварианте [141].

По данным В.У. Стивенс и др. (V.W. Stevens et al.), пероральное применение ванкомицина в сочетании с метронидазолом или без него не ас-

социировано с формированием ванкомицин-резистентных энтерококков, которые являются представителями нормального микробиоценоза кишечника, но формирование устойчивости к такому антибиотику группы гликопептидов, как ванкомицин, является крайне нежелательным явлением [142].

Перспективным направлением лечения с многообещающим результатом лечения, в т. ч. рецидивирующей инфекции, вызванной *C. difficile*, является трансплантация фекальной (кишечной) микробиоты [61, 143–147]. По некоторым данным, трансплантация фекальной микробиоты является наиболее экономически выгодной терапевтической стратегией для инфекционного процесса, вызванного *C. difficile* [14]. Х. Ван и др. (H. Wang et al.) продемонстрировали успешную процедуру трансплантации замороженной инкапсулированной фекальной микробиоты, позволившей доносить и родить ребенка беременной женщине 34 лет при ограниченном медикаментозном лечении язвенного колита, вызванного *C. difficile* [148].

Трансплантация фекальной микробиоты — это новое терапевтическое вмешательство, используемое в качестве вспомогательной терапии при многих заболеваниях, особенно при дисбактериозе в качестве их основной причины. Ее цель — восстановить этот баланс путем переноса фекального материала от здоровых доноров реципиентам.

История трансплантации фекальной микробиоты начинается с IV в., когда в древнем Китае человеческий фекальный материал использовали для лечения пациентов с тяжелой диареей. Первый зарегистрированный случай в современной медицине появился в 1950-х гг., задокументированный Б. Эйзманом и коллегами, которые эффективно лечили пациентов с псевдомембранозным колитом с помощью трансплантации фекальной микробиоты. Современное понимание трансплантации фекальной микробиоты развилось в XX в., но оставалось относительно неясным в течение десятилетий. Его популярность возродилась в XXI в., поскольку ученые признали его потенциал в лечении желудочно-кишечных расстройств, особенно рецидивирующей инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. В исследовании 2013 г. доктор В. Нуд и его коллеги сообщили о замечательном показателе успеха более 90% при рецидивирующей инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, которую лечили с помощью трансплантации фекальной микробиоты. В последующих исследованиях случаев продемонстрированы высокие показате-

ли успеха использования трансплантации фекальной микробиоты при лечении различных заболеваний, включая неинфекционные заболевания. Самое раннее задокументированное применение относится к исследованию 1989 г., в котором 45-летний мужчина с устойчивым к лечению язвенным колитом достиг полного клинического выздоровления.

Хотя реализация трансплантации фекальной микробиоты как способ терапевтического лечения по-прежнему сталкивается с проблемами правового регулирования, его траектория развития подчеркивает значительный прогресс в текущем восприятии человеческого микробиома и потенциальных терапевтических подходов с использованием живых микробных сообществ. Основными этапами подготовки и применения трансплантации фекальной микробиоты являются выбор донора, сбор и обработка фекального материала, замораживание, хранение, выбор пути введения, подготовка реципиента и трансплантация. Крайне важно хранить образцы фекалий в надлежащих условиях для их сохранения жизнеспособности всех представителей микробиоценоза [149].

Трансплантации фекальной микробиоты запускает несколько ключевых механизмов, начиная с переноса разнообразной популяции полезных микроорганизмов от здорового донора в желудочно-кишечный тракт реципиента [150]. Конкуренция с *C. difficile* за питательные вещества, реализация антагонистической функции микробиоценоза кишечника являются целью трансплантации фекальной микробиоты. Введение донорских микроорганизмов помогает восстановить достаточный для целостности кишечного барьера и модуляции иммунной системы уровень КЦЖК, таких как бутират. Это восстановление микробного баланса имеет решающее значение для уменьшения воспаления и улучшения функционирования кишечника [151–154].

Также было показано, что некоторые питательные вещества, поступающие в макроорганизм с пищей, могут потенцировать эффект эрадикационной терапии и способствовать нормализации межмикробного взаимодействия в микробиоценозе кишечника. Продemonстрировано, что потребление продуктов питания, богатых КЦЖК, ассоциировано со снижением тяжести течения инфекции *C. difficile*, в то время как диеты с высоким содержанием клетчатки способствуют более быстрому восстановлению микробиоты кишечника после антибиотикотерапии [154].

6. Профилактика инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*

Изучены различные подходы к снижению инфекциям, ассоциированным с *C. difficile*, включая усиленный инфекционный контроль [155], внедрение новых диагностических подходов и терапевтических стратегий, в т. ч. использование таких средств, как метронидазол, ванкомицин [156–158]. Предлагаемые подходы не смогли устранить распространение инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, во многих крупных онкологических центрах [159]. Вместе с тем, например, отмечено снижение заболеваемости инфекциями, ассоциированными с *C. difficile*, в одном из стационаров в Афинах (Греция) во время госпитализации в него пациентов с COVID-19, на фоне увеличения приема антибактериальных препаратов [160].

Перспективные подходы к первичной профилактике инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, включающие восстановление кишечного микробиома, подразумевают ограничение назначения антибиотиков или использование пробиотических штаммов. Для вторичной профилактики инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, перспективны три направления, включая использование фекальной микробной трансплантации, использование живых биологических агентов и некоторых пробиотических микроорганизмов. Поскольку основным фактором инфекций *C. difficile* является нарушение обычно защитного кишечного микробиома, стратегии, направленные на восстановление микробиома, кажутся наиболее рациональными, хотя необходимы более крупные рандомизированные контролируемые исследования, которые документируют сдвиги в популяции микробиома [161].

Специфической плановой профилактики инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, в Российской Федерации не проводится. Вместе с тем в октябре 2024 г. была опубликована статья, в которой сообщается о разработке американскими учеными из пенсильванского университета первой матричной РНК-вакцины, предназначенной для профилактики инфекций, ассоциированных с *C. difficile*. Данная поливалентная вакцина продемонстрировала надежный и длительный системный и мукозальный антигенспецифический гуморальный и клеточный иммунный ответ, изучаемый в животных моделях независимо от изменений в кишечной микробиоте. Вакцинация предотвращает у лабораторных мышей летальный исход инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, как в первичных, так и в рецидивирующих моделях инфекций, а включение нетоксигенных клеточных и споровых антигенов повышает деколонизацию токсигенных *C. difficile* из кишечного биотопа. Проведенные исследования также демонстрируют перспективность технологии разработки вакцины матричной РНК с использованием липидных наночастиц как многообещающую платформу для разработки новых терапевтических средств против инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, с потенциалом ограничения острого заболевания и содействия бактериальной деколонизации [81].

7. Примеры из клинической практики

7.1. Использование иммунохроматографического метода диагностики для постановки клинического диагноза

Пациентка А., 5 лет, была доставлена в педиатрическое инфекционное 10.11.2022 с жалобами на общую слабость, снижение аппетита и потерю веса на 1,7 кг за последний месяц. По словам родителей, девочка начала чувствовать себя плохо около 7 дней назад.

Анамнез. Примерно за 2 недели до начала настоящих симптомов девочка получала антибиотики (защищенный пенициллин в возрастной дозировке) по поводу острого среднего отита. После окончания курса антибиотикотерапии родители заметили постепенное ухудшение состояния ребенка: частота стула увеличилась с 1 до 10 раз в сутки, стул стал водянистым и обильным, повысилась температура на 8-е сутки и достигла 38,6 °С. Первоначально это связывали с употреблением коровьего молока в гостях у бабушки (у ребенка ранее был установлен диагноз пищевой аллергии на белки коровьего молока). Девочка также жаловалась на боли в животе и вздутие живота. Для снижения температуры использовался парацетамол в дозе 15 мг/кг. Со временем состояние девочки ухудшилось: частота стула увеличилась до 10 раз в сутки, температура достигла 38,8 °С. Стул в момент госпитализации характеризовался как жидкий, водянистый, без патологических примесей. При физикальном обследовании установлена болезненность в нижней части живота.

Объективный статус. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Рост 115 см, масса тела — 22 кг. Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствует паспортному возрасту. Морфофункциональный статус гармоничный. Индекс массы тела равен 16,6 (норма). Z-score рост/возраст — 1,17; индекс массы тела/возраст — 0,85.

Кожа сухая на ощупь, бледно-розовая, в подколенных сгибах выраженное утолщение, яркая гиперемия. Видимые слизистые оболочки сухие, чистые, бледно-розовые. Подкожно-жировой слой развит достаточно, тургор мягких тканей упругий. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышечная гипотония. Нарушение осанки (сутулость). Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, частота дыхания — 22 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 85 в 1 мин., артериальное давление — 104/66 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул водянистый, до 10 раз в сутки, без патологических примесей. Органы мочевыделительной системы без патологии, со слов ребенка — мочится достаточно.

Этап 1. Проведены необходимые дополнительные методы исследования для установления этиологического агента и уточнения формулировки предварительного клинического диагноза: ИХА на определение TcdA, TcdB *C. difficile* в кале, обнаружение ДНК *C. difficile* в кале.

В клиническом анализе крови — лейкоцитоз, $14 \cdot 10^2$. Биохимические показатели крови в пределах референсных значений. Результаты копрограммы: отмечено избыточное количество слизи, увеличенное число (11–16) лейкоцитов в поле зрения. В доставленном образце фекалий методом иммунохроматографии детектированы TcdA, TcdB *C. difficile*. Пример положительного экспресс-теста на наличие TcdA, TcdB *C. difficile* представлен на рис. 4.

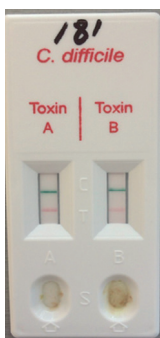


Рис. 4. Положительный результат исследования образца фекалий на наличие TcdA, TcdB *C. difficile* методом иммунохроматографии¹

¹ Рисунок предоставлен М. А. Устюжаниной.

Этап 2. Сформулирован структурированный клинический диагноз:

- основное заболевание — энтероколит, вызванный *C. difficile*, умеренной степени тяжести;
- осложнение основного заболевания — обезвоживание умеренной степени (жажда, сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи);
- сочетанные заболевания — пищевая аллергия на белки коровьего молока;
- фоновое состояние — состояние после антибиотикотерапии (защищенный пенициллин) по поводу острого среднего отита; возможное замедление физического развития (потеря веса на 1,7 кг за месяц);

Этап 3. Назначено необходимое лечение с учетом полученных результатов лабораторных исследований: ванкомицин 125 мг 4 раза в день перорально в течение 10 дней; пробиотический препарат 3 раза в день в течение 10 дней.

Исход. После проведенного лечения отмечено значительное улучшение самочувствия в виде урежения актов дефекации до 1 раза в сутки, отсутствие болевого синдрома.

7.2. Применение молекулярно-генетического метода исследования в клинической практике

При ведении пациентов особенно важно учитывать возможную ложноотрицательность традиционных методов определения токсинов. Представленный случай демонстрирует значимость молекулярных методов, в частности теста «Энтерофлор Дети», в диагностике и ведении пациентки с гемоколитом.

Пациентка В., 5 лет, обратилась на амбулаторный прием к врачу-педиатру, гастроэнтерологу 12.03.2023 с жалобами на жидкий стул с примесью крови в виде сгустков, частотой 3–4 раза в сутки. По словам матери, симптоматика сохранялась в течение последнего месяца.

Анамнез. С августа 2022 г. девочка часто болела, перенесла два эпизода острого отита. 8.02.2023 была назначена антибактериальная терапия цефиксимом, после которой появились патологические изменения стула. В связи с этим амбулаторно была назначена терапия, включающая

пробиотики (содержащие *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium*) по 1 капсуле 2 раза в день, *Saccharomyces boulardii* (CNCM I-745) по 3 капсулы в день, а также диосмектит. По словам матери, выраженного клинического эффекта от терапии не отмечено.

Объективный статус (на 12.03.2023). Состояние ребенка удовлетворительное, рост — 97 см, масса тела — 13,8 кг. Кожа бледно-розовая, чистая. Отмечалась умеренная гипертрофия мышц нижних конечностей. Язык обложен белым налетом у корня. Живот мягкий, доступен пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена, кишечник спокоен.

Результаты первичных обследований:

- анализ кала на токсины *C. difficile* (07.03.2023): отрицательный;
- копрограмма (06.03.2023): без признаков воспаления;
- УЗИ органов ЖКТ (09.03.2023): признаки гастроэзофагеального рефлюкса II степени и дуоденогастрального рефлюкса.

На основании данных обследования был предварительно установлен диагноз: K52.2 — гастроинтестинальная форма пищевой аллергии под вопросом; гемоколит неясной этиологии; K21.9 — гастроэзофагеальный рефлюкс II степени; дисфункция билиарного тракта; дуоденогастральный рефлюкс.

ПЦР-диагностика микробиоты (16.03.2023): выполнено исследование методом ПЦР с использованием тест-системы «Энтерофлор Дети». Полный протокол представлен на рис. 5 и 6.

Заключение (ПЦР кала, «Энтерофлор Дети»): доля нормальной микробиоты в пределах нормы — 99,1 %. Общее количество бифидобактерий в пределах нормы — 8,6 Lg (ГЭ/г)¹. Таксономическое разнообразие нормальной микробиоты в пределах нормы — 14. Доля метаболически активных видов бифидобактерий в пределах нормы — более 10 %. Количество представителей *Lactobacillaceae* в пределах нормы — 4,7 Lg (ГЭ/г). Представители таксона *Bacteroidetes* присутствуют. Доля условно-патогенной микробиоты в пределах нормы — 0,9 %. Порядок *Enterobacterales* представлен *Escherichia coli*. Выявлены ген метициллинрезистентности *Staphylococcus* spp., ДНК *Staphylococcus aureus*, ДНК *C. difficile* в количестве, превышающем пороговое значение и гены токсинов TcdA и TcdB. Количество *Candida* spp. повышено — 8,2 Lg (ГЭ/г).

¹ Здесь и далее — значения вида x Lg подразумевают 10^x.

ВАЖНО: интерпретация результатов должна производиться строго лечащим врачом

^{***} указно значение дожития от среды метаболитов активных бифидобактерий

Таким образом, клинически и диагностически значимыми маркерами были:

- обнаружение ДНК *C. difficile* в количестве, превышающем пороговое значение;
- выявление генов токсинов TcdA и TcdB, что свидетельствует о токсигенном штамме;
- обнаружение ДНК *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*;
- ген метициллинрезистентности у *Staphylococcus* spp.;
- повышенное содержание *Candida* spp. — 8,2 Lg (ГЭ/г).

Повторный прием (25.03.2023). На момент осмотра: аппетит сохранен, стул кашицеобразный, 2–3 раза в день, иногда с прожилками крови. Кожа чистая, язык чистый, живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Результаты обследований:

- фекальный кальпротектин (от 21.03.2023) — 281,5 мкг/г (значительное превышение нормы);
- «Энтерофлор Дети» (повторный) — подтверждение наличия *C. difficile* и *Streptococcus agalactiae*;
- посев кала (03.03.2023) — без патогенных микроорганизмов;
- биохимический анализ крови (14.03.2023) — в пределах нормы.

Назначено лечение:

- метронидазол 125 мг 2 раза в сутки — 7 дней;
- нифуроксазид 5 мл 3 раза в день — последующие 7 дней;
- диета с исключением молока, молочных продуктов, сырых овощей и фруктов на фоне наличия крови в стуле;
- регулярное питание и достаточный питьевой режим (1,5–1,9 л/сут);
- контроль уровня кальпротектина через 14 дней;
- консультация в детской городской клинической больнице № 9 для решения вопроса о проведении колоноскопии.

Повторный осмотр (17.04.2023). Фекальный кальпротектин (09.04.2023) — <19,5 мкг/г. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Состояние пациентки удовлетворительное. Кожа и язык чистые, живот мягкий, печень не увеличена.

Рекомендации:

- возврат к привычному рациону с включением кисломолочных продуктов, овощей и фруктов, с ограничением сладкой выпечки;

- продолжение режима питания и питья;
- комплекс пробиотических микроорганизмов (*Lactobacillus rhamnosus* GG и др.) по 1 капсуле в день — 14 дней;
- ферментотерапия (панкреатин) по 1 капсуле (10000 ЕД) 3 раза в день в течение 10 дней ежемесячно (апрель–июнь);
- повторный прием гастроэнтеролога в июне 2023 г.

Обсуждение и заключение. Данный случай подчеркивает важность использования современных молекулярных методов диагностики в педиатрической практике. У пациентки с клиникой гемоколита и отрицательными результатами на токсины *C. difficile* традиционным методом, ПЦР-исследование с помощью тест-системы «Энтерофлор Дети» позволило выявить токсигенный штамм *C. difficile*, а также сопутствующие изменения микробиоты. Это дало возможность своевременно назначить адекватную этиотропную терапию, что привело к клинической ремиссии и нормализации воспалительных маркеров. Таким образом, «Энтерофлор Дети» показал высокую диагностическую ценность и должен рассматриваться как важный инструмент в диагностике и мониторинге кишечных инфекций у детей.

Вопросы для самоконтроля

1. Что представляет собой антибиотикоассоциированная диарея?
2. Каковы причины формирования антибиотикоассоциированной диареи у детей?
3. Какой метод лабораторной диагностики используют для обнаружения токсинов *C. difficile*?
4. Какой метод лабораторной диагностики используют для обнаружения ДНК *C. difficile*?
5. Какие морфологические признаки бактериальной клетки *C. difficile* отличают ее от других представителей нормального микробиоценоза кишечного биотопа?
6. Какой существует перспективный метод лечения рецидивирующей инфекции, вызванной *C. difficile*?
7. Какой антибактериальный препарат из группы гликопептидов используется для лечения инфекций, ассоциированных с *C. difficile*?
8. Какие существуют основные типы токсинов, продуцируемых *C. difficile*?
9. Представители каких родов микроорганизмов обладают наиболее выраженным антагонистическим действием в отношении *C. difficile*?
10. В чем заключается механизм действия безлостоксумаба?
11. Как действуют желчные кислоты в отношении прорастания спор *C. difficile*?
12. Какие существуют факторы риска инфицирования *C. difficile*?
13. В каком возрасте может быть зарегистрирована колонизация кишечника *C. difficile*?
14. Какие факторы увеличивают вероятность колонизации кишечника младенцев?
15. Какие существуют наиболее распространенные факторы передачи при инфицировании *C. difficile* среди госпитализированных новорожденных и младенцев?

16. Разработана ли в России специфическая плановая профилактика инфекций, ассоциированных с *C. difficile*?
17. Когда впервые выделена *C. difficile* (*Clostridium difficile*)?
18. Из какого материала впервые выделена *C. difficile* (*Clostridium difficile*)?
19. Какие методы лабораторной диагностики применяются для детекции *C. difficile* в образцах кала?
20. Когда впервые опубликована статья о биологических и химических свойствах ванкомицина?
21. Какие существуют патогномичные клинические проявления инфекции, ассоциированной с *C. difficile*?
22. Что представляет собой пневматоз кишечника?
23. На чем основывается клинический диагноз «токсический мегаколон»?
24. Оправдано ли использование комбинации препаратов метронидазола и ванкомицина с внутривенным введением?
25. К какому риботипу относится высоковирулентный штамм *C. difficile*, распространенный в Северной Америке и Европе, вызывающий вспышки с высоким уровнем смертности?
26. Сколько ST *C. difficile* известно в настоящее время?
27. В чем заключается механизм действия TcdA и TcdB, продуцируемых *C. difficile*?
28. Какие существуют диагностические ограничения в выявлении ГДГ *C. difficile* иммуноферментным методом в образцах фекалий?
29. Какие существуют клинические признаки перфорации кишечника?
30. В чем заключается патогенетический механизм действия TcdA и TcdB при развитии псевдомембранозного колита?
31. Какие внекишечные формы инфекций, вызванных *C. difficile*, описаны в литературе?
32. Эффективность какой дозировки безлуксумаба подтверждена для детей?
33. Обладает ли безлуксумаб антибактериальным действием?
34. Как пробиотические препараты по сравнению с плацебо влияют на риск развития инфекций, ассоциированных с *C. difficile*?
35. Какие существуют механизмы резистентности *C. difficile* к метронидазолу?
36. Какие существуют основные этапы подготовки и применения трансплантации фекальной микробиоты?

Тест

1. Для лечения инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, используется:
 - a) амоксициллин;
 - b) амикацин;
 - c) ванкомицин;
 - d) тетрациклин.
2. Для лечения инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, используется:
 - a) нитрофурантоин;
 - b) амикацин;
 - c) метронидазол;
 - d) гентамицин.
3. Морфология *C. difficile*:
 - a) грамположительные кокки;
 - b) грамотрицательные кокки;
 - c) грамположительные палочки;
 - d) грамотрицательные палочки.
4. Форма *C. difficile*:
 - a) кокки;
 - b) извитые;
 - c) палочки;
 - d) изогнутые палочки.
5. Устойчивость *C. difficile* к антибиотикам различных групп обусловлена способностью образовывать:
 - a) жгутики;
 - b) капсулу;
 - c) споры;
 - d) выросты.

6. Основным фактором патогенности *C. difficile* является:
 - a) экзотоксин;
 - b) эндотоксин;
 - c) липополисахарид;
 - d) пептидогликан.
7. *C. difficile* по отношению к способности роста на питательных средах относится к бактериям:
 - a) прихотливым;
 - b) неприхотливым.
8. *C. difficile* по отношению к кислороду:
 - a) облигатный аэроб;
 - b) облигатный анаэроб;
 - c) микроаэрофил;
 - d) факультативный анаэроб.
9. Количество инфицированных *C. difficile* детей в настоящее время:
 - a) уменьшается;
 - b) увеличивается;
 - c) не изменяется;
 - d) молниеносно растет.
10. Устойчивость *C. difficile* к действию факторов окружающей среды, антибактериальных и дезинфицирующих средств обусловлена наличием:
 - a) капсулы;
 - b) споры;
 - c) жгутиков;
 - d) слизистого слоя.
11. Колонизация кишечника нетоксигенными штаммами *C. difficile*:
 - a) может обеспечить защиту от заболеваний, вызываемых токсигенными штаммами *C. difficile*;
 - b) не может обеспечить защиту от заболеваний, вызываемых токсигенными штаммами *C. difficile*;
 - c) может обеспечить защиту от заболеваний, вызываемых другими анаэробными бактериями;
 - d) может обеспечить защиту от заболеваний, вызываемых другими аэробными бактериями.
12. Безлостоксумаб — это препарат, который представляет собой:
 - a) антибиотик;
 - b) пробиотик;

- c) моноклональные антитела;
 - d) антицитокины.
13. Желчные кислоты влияют на *C. difficile* следующим образом:
- a) подавляют прорастание спор;
 - b) стимулируют прорастание спор;
 - c) не влияют на прорастание спор;
 - d) ускоряют размножение вегетативных форм.
14. Эффективность терапевтического действия кишечных желчных кислот *C. difficile* определяется:
- a) низкой концентрацией токсина *C. difficile*;
 - b) высокой концентрацией токсина *C. difficile*;
 - c) индексом массы тела;
 - d) альфа-разнообразием кишечной микробиоты.
15. К факторам риска инфицирования детей *C. difficile* относится:
- a) длительная антибиотикотерапия;
 - b) длительное пребывание в лечебно-профилактическом учреждении;
 - c) антибиотикотерапия несколькими курсами антибактериальных препаратов;
 - d) все перечисленное верно.
16. Диагностический маркер, по которому можно дифференцировать колонизацию (бессимптомное носительство) от инфекционного процесса, вызванного *C. difficile*:
- a) ДНК *C. difficile*;
 - a) TcdA;
 - b) TcdB;
 - c) все перечисленное верно;
 - d) нет верного ответа.
17. Колонизация кишечника *C. difficile* может быть зарегистрирована в следующем возрастном периоде:
- a) младенчество;
 - b) ранний детский возраст;
 - c) зрелый возраст;
 - d) старость;
 - e) все перечисленное верно.
18. Фактор, повышающий вероятность колонизации кишечника *C. difficile* новорожденных и младенцев:

- a) искусственное вскармливание;
 - b) родоразрешение с помощью кесарева сечения;
 - c) антибиотикотерапия;
 - d) все перечисленное верно.
19. Наиболее распространенными факторами передачи при инфицировании *C. difficile* среди госпитализированных новорожденных и младенцев являются:
- a) объекты внутрибольничной среды;
 - b) объекты внебольничной среды;
 - c) водные объекты;
 - d) все перечисленное верно.
20. Плановая специфическая профилактика инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, в России проводится следующим образом:
- a) не проводится;
 - b) согласно региональному календарю профилактических прививок;
 - c) согласно национальному календарю профилактических прививок;
 - d) по эпидемиологическим показаниям.
21. Матричная РНК-вакцина, предназначенная для профилактики инфекций, ассоциированных с *C. difficile*:
- a) активно используется;
 - b) внедрена в практику, в т. ч. в России;
 - c) не разрабатывается;
 - d) разработана в США.
22. *C. difficile* (*Clostridium difficile*) впервые выделена:
- a) в 1935 г.;
 - b) 1835 г.;
 - c) 1975 г.;
 - d) 1985 г.
23. *C. difficile* (*Clostridium difficile*) впервые выделена из следующего материала:
- a) фекалии;
 - b) кровь;
 - c) моча;
 - d) отделяемое раны.
24. *C. difficile* (*Clostridium difficile*) впервые выделена:
- a) от здорового новорожденного ребенка;
 - b) новорожденного ребенка с диарейным синдромом;

- c) новорожденного ребенка с длинным раневым каналом;
 - d) реанимационного пациента, получавшего длительное время антибиотикотерапию различными группами антибиотиков.
25. С помощью ИФА можно выявлять:
- a) антигены;
 - b) антитела;
 - c) антитела и антигены одновременно.
26. С помощью ИФА для диагностики инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, в образцах фекалий выявляют:
- a) TcdA и TcdB;
 - b) антитела;
 - c) антигены и антитела одновременно;
 - d) все перечисленное верно.
27. С помощью ПЦР в образцах фекалий детектируют:
- a) РНК *C. difficile*;
 - b) ДНК *C. difficile*;
 - c) антигены *C. difficile*;
 - d) антитела к антигенам *C. difficile*.
28. Первая статья о ванкомицине опубликована:
- a) в 1955 г.;
 - b) 1965 г.;
 - c) 1975 г.;
 - d) 1985 г.
29. Повышение уровня МПК ванкомицина *C. difficile* с может быть ассоциировано с наличием гена:
- a) *vanA*;
 - b) *vanB*;
 - c) *vanG*;
 - d) *vanW*;
 - e) все перечисленное верно.
30. Фидаксомин — это антибиотик со следующим способом введения:
- a) пероральный;
 - b) инъекционный;
 - c) ингаляционный;
 - d) все перечисленное верно.

31. Фидаксомицин — это антибиотик следующей группы:
 - a) макроциклический;
 - b) гетероциклический;
 - c) гомоциклический;
 - d) микроциклический.
32. Фидаксомицин — это антибиотик следующего спектра действия:
 - a) узкого;
 - b) широкого;
 - c) зауженного;
 - d) расширенного.
33. Доля резистентных к ванкомицину штаммов *C. difficile* в России в детских лечебных учреждениях онкологического профиля составляет около:
 - a) 3–5 %;
 - b) 50 %;
 - c) 1 %;
 - d) 25 %.
34. Доля резистентных к метронидазолу штаммов *C. difficile* в России в детских лечебных учреждениях онкологического профиля составляет около:
 - a) 3–5 %;
 - b) 50 %;
 - c) 1 %;
 - d) 25 %.
35. Резистентность *C. difficile* к метронидазолу в России в рутинной диагностической практике:
 - a) не определяется;
 - b) определяется;
 - c) определяется по запросу клинициста;
 - d) все перечисленное верно.
36. Резистентность *C. difficile* к ванкомицину в России в рутинной диагностической практике:
 - a) не определяется;
 - b) определяется;
 - c) определяется по запросу клинициста;
 - d) все перечисленное верно.

37. К патогномичным клиническим проявлениям инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, может быть отнесено следующее:
- a) головокружение;
 - b) ригидность затылочных мышц;
 - c) диарея;
 - d) брадикардия.
38. Предрасполагающим фактором развития инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, у детей является:
- a) онкологическое заболевание;
 - b) перенесенное хирургическое вмешательство;
 - c) антибиотикотерапия несколькими группами препаратов;
 - d) все перечисленное верно.
39. Пневматоз кишечника — это:
- a) наличие газа в стенках кишечника при визуализации;
 - b) опущение кишки;
 - c) выпадение стенки кишечника;
 - d) защемление стенки кишки.
40. Пневматоз кишечника — это:
- a) осложнение инфекции, ассоциированной с *C. difficile*;
 - b) стадия инфекции *C. difficile*;
 - c) исход инфекции, ассоциированной с *C. difficile*;
 - d) период заболевания, ассоциированного с *C. difficile*.
41. Трансплантация фекальной микробиоты может быть рассмотрена следующим образом:
- a) терапевтический подход к лечению инфекции, ассоциированной с *C. difficile*;
 - b) профилактика инфекции, ассоциированной с *C. difficile*;
 - c) терапевтический подход к лечению диареи острой кишечной инфекции вирусной этиологии;
 - d) терапевтический подход к лечению диареи острой кишечной инфекции бактериальной этиологии.
42. Токсический мегаколон — это:
- a) клинический диагноз, основанный на рентгенологических данных о расширении толстой кишки, связанном с тяжелой системной интоксикацией;
 - b) симптомокомплекс, основанный на клинических симптомах, характеризующих диспептическое состояние желудочно-кишечного тракта;

- с) симптомокомплекс, основанный на лабораторных признаках, характеризующих локальный воспалительный процесс;
 - д) симптомокомплекс, основанный на клинических симптомах и лабораторных признаках, характеризующих локальный воспалительный процесс.
43. Использование комбинации препаратов метронидазола и ванкомицина с внутривенным введением было распространено при нефульминантной и фульминантной формах инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, при этом:
- а) не приводило к улучшению терапевтических результатов по сравнению с применением только ванкомицина в моноварианте;
 - б) приводило к улучшению терапевтических результатов по сравнению с применением только ванкомицина в моноварианте;
 - с) приводило к улучшению терапевтических результатов по сравнению с применением только метронидазола.
44. Высоковирулентный штамм *C. difficile*, распространенный в Северной Америке и Европе, вызывающий ряд вспышек с высоким уровнем смертности относится к риботипу:
- а) 027;
 - б) 327;
 - с) 072;
 - д) 372.
45. Передача *C. difficile* от источника к восприимчивому организму происходит в следующей форме, обеспечивающей выживание в медицинских учреждениях:
- а) споровой;
 - б) вегетативной;
 - с) спиральной;
 - д) закругленной.
46. В настоящее время известно ST *C. difficile*:
- а) не менее 69;
 - б) менее 15;
 - с) 1 023;
 - д) 9.
47. TcdA и TcdB представляют собой:
- а) гликозилтрансферазы, которые разрушают цитоскелет и плотные соединения клеток, что приводит к апоптозу;

- b) энтеротоксины, нарушающие функционирование энтероцитов;
 - c) липополисахариды, приводящие к развитию эндотоксического шока;
 - d) экзотоксины, подавляющие в клетках синтез белка.
48. Выявление ГДГ *C. difficile* с помощью ИФА позволяет:
- a) дифференцировать токсигенные и нетоксигенные штаммы *C. difficile*;
 - b) детектировать только нетоксигенные штаммы *C. difficile*;
 - c) детектировать только токсигенные штаммы *C. difficile*;
 - d) детектировать как токсигенные, так и нетоксигенные штаммы *C. difficile* без их дифференциации по токсигенности.
49. Перфорация кишечника при инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, проявляется следующими клиническими проявлениями:
- a) ригидностью мышц передней брюшной стенки при пальпации;
 - b) непроизвольным защитным напряжением мышц передней брюшной стенки;
 - c) ослабленными кишечными звуками;
 - d) все перечисленное верно.
50. Продукция TcdA и TcdB и колонизация *C. difficile* вызывают:
- a) нарушение эпителиального барьера;
 - b) локальную воспалительную реакцию;
 - c) привлечение к очагу воспаления нейтрофилов;
 - d) формирование псевдомембраны;
 - e) все перечисленное верно.
51. К внекишечным формам инфекций, вызванных *C. difficile*, относится следующее:
- a) инфекция кожи и мягких тканей;
 - b) бактериемия;
 - c) остеомиелит;
 - d) реактивный артрит;
 - e) все перечисленное верно.
52. Реактивный артрит, связанный с *C. difficile*, относится к следующему заболеванию:
- a) редко встречающемуся;
 - b) частому встречающемуся;
 - c) несуществующему;
 - d) существующему, но не выявляемому.

53. Показатель заболеваемости инфекциями, ассоциированными с *C. difficile*, в отделениях онкологического профиля:
- a) выше, чем в отделениях акушерско-гинекологического профиля;
 - b) ниже, чем в отделениях акушерско-гинекологического профиля;
 - c) сопоставим с показателем в отделениях акушерско-гинекологического профиля;
 - d) никто не сравнивал.
54. Эффективность безлтоксумаба для детей подтверждена в дозе (мг/кг):
- a) 10;
 - b) 50;
 - c) 100;
 - d) 500.
55. Клинический эффект после применения безлтоксумаба обусловлен следующим механизмом его действия:
- a) антибактериальным;
 - b) антитоксическим;
 - c) антиангиогенным;
 - d) все варианты правильные.
56. Безлтоксумаб обладает следующим антибактериальным действием:
- a) непосредственным;
 - b) опосредованным;
 - c) как непосредственным, так и опосредованным;
 - d) не обладает ни непосредственным, ни опосредованным.
57. Безлтоксумаб действует следующим образом:
- a) связывается с токсином *C. difficile* и нейтрализует его;
 - b) не связывается с токсином *C. difficile* и не нейтрализует его;
 - c) не связывается с токсином *C. difficile* и нейтрализует его;
 - d) связывается с токсином *C. difficile* и не нейтрализует его.
58. Пробиотические препараты по сравнению с плацебо влияют на риск развития инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, следующим образом:
- a) увеличивают;
 - b) уменьшают;
 - c) не влияют;
 - d) вопрос никогда и никем не изучался.

59. Соотношение названий *Clostridium difficile* и *C. difficile* следующее:
- a) *Clostridium difficile* — это прежнее название *C. difficile*;
 - b) *C. difficile* — это прежнее название *Clostridium difficile*;
 - c) *Clostridium difficile* и *C. difficile* — это современные, в настоящее время актуальные и используемые названия разных бактерий, принадлежащих различным видам;
 - d) названия никак не соотносятся.
60. Отсутствие клинических проявлений при наличии токсигенного штамма *C. difficile* в кишечнике новорожденного определяется:
- a) отсутствием на стенках кишечника рецепторов для токсинов *C. difficile* из-за незрелости слизистой оболочки кишечника;
 - b) взаимодействием фракций иммуноглобулинов грудного молока, которые попадают в кишечник и ингибируют связывание TcdA с его кишечным рецептором;
 - c) составом кишечного микробиоценоза младенца, который защищает от чрезмерного роста *C. difficile*;
 - d) все перечисленное верно.
61. Споры *C. difficile* устойчивы:
- a) к нагреванию;
 - b) действию кислот;
 - c) антибиотикам;
 - d) все перечисленное верно.
62. Штаммы *C. difficile* способны продуцировать следующие факторы вирулентности:
- a) коллагеназу;
 - b) гиалуронидазу;
 - c) хондроитинсульфатазу;
 - d) все перечисленное верно.
63. Штаммы *C. difficile* способны продуцировать следующие факторы вирулентности:
- a) коллагеназу;
 - b) гиалуронидазу;
 - c) TcdA;
 - d) все перечисленное верно.
64. *C. difficile* способна к образованию:
- a) эндоспоры;
 - b) экзоспоры;

- c) интраспоры;
 - d) эктраспоры.
65. Спора *C. difficile* состоит:
- a) из сильно обезвоженного ядра;
 - b) слоя коры;
 - c) белкового слоя оболочки споры;
 - d) все перечисленное верно.
66. Условия, сформированные в желудке человека:
- a) благоприятны для жизнедеятельности вегетативной формы *C. difficile*;
 - b) благоприятны для жизнедеятельности кокковой формы *C. difficile*;
 - c) не разрушают споровую форму *C. difficile*;
 - d) все перечисленное верно.
67. Споры *C. difficile* могут выживать в течение многих недель в больничной среде на поверхностях:
- a) медицинских приборов;
 - b) полов;
 - c) радиаторов;
 - d) все перечисленное верно.
68. Споры *C. difficile* могут выживать в течение многих недель в больничной среде на поверхностях:
- a) дверных ручек;
 - b) элементов оборудования палат;
 - c) элементов туалетов;
 - d) все перечисленное верно.
69. Мероприятия, направленные на предотвращение внутрибольничного распространения *C. difficile* во внутрибольничной среде, включают в себя:
- a) гигиену рук (с применением мыла и антисептиков);
 - b) смену одноразовых виниловых перчаток после каждого использования;
 - c) строгие принципы регулярной уборки и дезинфекции поверхностей в больницах средствами с доказанной спороцидной активностью;
 - d) все перечисленное верно.
70. Основной механизм действия метронидазола:
- a) ингибирование синтеза клеточной стенки;

- b) повреждение структуры ДНК;
 - c) блокировка белкового синтеза;
 - d) действие на цитоплазматическую мембрану.
71. Основные показания для применения метронидазола:
- a) лечение острого бронхита;
 - b) лечение инфекций, ассоциированных с *C. difficile*;
 - c) профилактика гриппа;
 - d) лечение гнойных ран.
72. Во всем мире резистентность *C. difficile* к метронидазолу регистрируется на уровне:
- a) 1 %;
 - b) 20–30 %;
 - c) 50–60 %;
 - d) 70–80 %.
73. Этиологическим агентом инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, является:
- a) вирус;
 - b) бактерия;
 - c) грибок;
 - d) простейшее.
74. Наиболее характерен для инфекции, вызванной *C. difficile*, следующий симптом:
- a) лихорадка;
 - b) рвота;
 - c) диарея;
 - d) кашель.
75. Основной из перечисленных факторов риска развития инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) сниженный иммунитет;
 - b) длительный прием антибиотиков;
 - c) нерациональное питание;
 - d) переохлаждение.
76. *C. difficile* передается от источника к восприимчивому организму следующим образом:
- a) аэрогенным механизмом;
 - b) воздушно-капельным путем;
 - c) контактно-бытовым путем;
 - d) пищевым (алиментарным) путем.

77. Роль пробиотических препаратов в профилактике инфекций, ассоциированных с *C. difficile*:
- a) увеличивают риск инфицирования;
 - b) не влияют на риск инфицирования;
 - c) способствуют восстановлению или сохранению нормального соотношения представителей микробиоценоза кишечника;
 - d) полностью защищают от инфекции.
78. Диагностировать инфекцию, ассоциированную с *C. difficile*, можно следующим образом:
- a) с помощью рентгенологических методов исследования;
 - b) исследовать образцы фекалий на наличие TcdA и TcdB;
 - c) с помощью ультразвуковых методов исследования;
 - d) биохимическим анализом крови.
79. Обычно используется для лечения инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, следующий препарат:
- a) пенициллин;
 - b) метронидазол;
 - c) ацикловир;
 - d) цефепим.
80. Основное осложнение инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) вирусный гепатит;
 - b) декомпенсация сердечно-сосудистой недостаточности;
 - c) токсический мегаколон;
 - d) пневмония.
81. Механизм действия токсинов *C. difficile* заключается в следующем:
- a) нарушении функции печени;
 - b) повышении проницаемости стенки кишки;
 - c) увеличении уровня сахара в крови;
 - d) нарушении фильтрации почечных канальцев.
82. В большей степени подвержены риску развития инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) дети (подростковый период);
 - b) пожилые люди;
 - c) люди зрелого возраста;
 - d) беременные женщины.
83. Роль приема антибактериальных препаратов в формировании инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, заключается в следующем:
- a) антибиотики оказывают бактерицидный эффект на *C. difficile*;

- б) антибиотики нарушают качественное и количественное соотношение представителей нормального микробиоценоза кишечника;
 - с) антибактериальные препараты не оказывают влияния на риск развития инфекции;
 - д) антибиотики защищают от инфекций.
84. Наименее подвержены развитию инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- а) новорожденные;
 - б) дети младшего возраста;
 - с) подростки;
 - д) пожилые.
85. Рецидивирующая инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, характеризуется следующим:
- а) полным отсутствием симптомов инфекционного процесса;
 - б) повторным появлением симптомов через некоторое время;
 - с) увеличением тяжести болезни;
 - д) однократным появлением симптомов.
86. Меры профилактики для предотвращения инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, реализуемые в лечебно-профилактических учреждениях:
- а) выполнение требований по технике и кратности гигиенической обработки рук персонала;
 - б) соблюдение масочного режима;
 - с) вакцинация;
 - д) обработка горизонтальных поверхностей кушеток для пациентов.
87. Путь выделения вегетативных и споровых форм *C. difficile* из организма человека:
- а) с выдыхаемым воздухом из дыхательных путей;
 - б) фекалиями из кишечника;
 - с) через кожу;
 - д) с мочой.
88. При тяжелых формах инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, может быть использован следующий радикальный способ лечения:
- а) комплексная терапия;
 - б) оперативное вмешательство;
 - с) физиотерапия;
 - д) психотерапия.

89. Наиболее эффективный способ профилактики распространения *C. difficile* в медицинских учреждениях, реализуемый в настоящее время:
- a) вакцинация сотрудников отделений реанимации;
 - b) вакцинация пациентов, госпитализированных в отделения реанимации;
 - c) строгое соблюдение гигиенических норм и правил;
 - d) использование новых антибиотиков.
90. Для выявления *C. difficile* может быть использован следующий метод лабораторной диагностики:
- a) ПЦР;
 - b) микробиологическое (бактериологическое) исследование образцов фекалий;
 - c) иммунохроматографический;
 - d) все вышеперечисленное.
91. Основной принцип в лечении инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) выведение и нейтрализация TcdA и TcdB;
 - b) купирование симптомов;
 - c) восстановление качественного и количественного соотношения нормальных представителей микробиоценоза кишечника;
 - d) все перечисленное верно.
92. Основные признаки осложнений, вызванных *C. difficile*:
- a) снижение аппетита;
 - b) лихорадка и сильные боли в животе;
 - c) аллергические реакции;
 - d) отеки, преимущественно на нижних конечностях.
93. Чаще всего инфекции, ассоциированные с *C. difficile*, наблюдаются в следующий временной промежуток:
- a) 0–10 лет;
 - b) 20–40 лет;
 - c) 50–70 лет;
 - d) с 70 лет и старше.
94. Метод, применяемый для предотвращения распространения *C. difficile* среди медицинского персонала и сотрудников отделений и стационаров медицинских организаций:
- a) эндоскопия;

- b) изолирование (разобщение) пациентов по эпидемиологическим показаниям;
 - c) оперативное вмешательство;
 - d) вакцинация сотрудников и пациентов.
95. Для тяжелой формы инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, характерно:
- a) отсутствие каких-либо симптомов;
 - b) головная боль;
 - c) постоянная диарея и обезвоживание;
 - d) увеличение массы тела.
96. Основная цель вакцинации от *C. difficile* (если она будет разработана):
- a) устранение факторов риска;
 - b) предотвращение первичной инфекции;
 - c) улучшение качественной диагностики;
 - d) продление жизни инфицированных.
97. Динамика клинических проявлений инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, у пациентов на фоне применения антибактериальных препаратов для лечения основного заболевания:
- a) состояние улучшается;
 - b) нарастает выраженность и расширяется спектр клинических проявлений инфекции, ассоциированной с *C. difficile*;
 - c) симптомы становятся менее выраженными;
 - d) появляются новые инфекционные процессы.
98. Основное звено в патогенезе инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) нарушение обмена веществ;
 - b) синтез токсинов;
 - c) воздействие на клетки иммунной системы;
 - d) нарушение клеточного дыхания.
99. Роль режима приема пищи и рациона питания в развитии инфекций, ассоциированных с *C. difficile*:
- a) питание не влияет на риск инфекций, ассоциированной с *C. difficile*;
 - b) скудный рацион и неправильный режим питания могут способствовать увеличению риска развития инфекции, ассоциированной с *C. difficile*;
 - c) правильное питание защищает от инфекций;
 - d) все перечисленное верно.

100. Проявление инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) бронхит;
 - b) нефрит;
 - c) сибирский язвенный колит;
 - d) неспецифический язвенный колит толстой кишки.
101. Заболевание, связанное с приемом антибактериальных препаратов:
- a) авитаминоз;
 - b) псориаз;
 - c) инфекция, ассоциированная с *C. difficile*;
 - d) гипертоническая болезнь.
102. Метод эпидемического воздействия на пациента с инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*, наиболее популярный в клиниках и применяющийся для предотвращения распространения возбудителя среди пациентов и персонала отделения:
- a) изоляция;
 - b) антибиотикопрофилактика;
 - c) вакцинация;
 - d) использование пробиотиков.
103. Минимизировать риск инфицирования *C. difficile* для пациентов можно следующим образом:
- a) назначить прием пробиотических препаратов;
 - b) увлажнять воздух в палатах;
 - c) изолировать пациентов от окружающих;
 - d) назначить употребление большого количества жидкости.
104. Рост количества случаев инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, может негативно сказаться на экономике здравоохранения следующим образом:
- a) уменьшением трудовых, временных ресурсов;
 - b) увеличением затрат на лечение;
 - c) увеличением затрат на вакцинацию;
 - d) необходимостью привлечения новых врачей.
105. Ориентировочное количество времени, которое может понадобиться для полного излечения от инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) неделя;
 - b) несколько месяцев;
 - c) год и более;
 - d) несколько часов.

106. Симптом, который указывает на необходимость срочного медицинского вмешательства:
- a) легкая головная боль;
 - b) мягкая диарея;
 - c) жажда и сильные боли в животе;
 - d) общее недомогание.
107. Связь, которую можно установить между развитием инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, и влиянием на микробиоту кишечника:
- a) с развитием инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, увеличивается разнообразие бактерий;
 - b) во время развития инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, стимулируется рост многих видов бактерий;
 - c) развитие инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, приводит к дисбалансу представителей нормального микробиоценоза кишечника;
 - d) развитие инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, снижает число патогенных микроорганизмов.
108. Правило личной гигиены, которое может помочь предотвратить инфицирование *C. difficile*:
- a) употребление йогурта;
 - b) регулярное мытье рук с мылом;
 - c) избегание физической активности;
 - d) периодические занятия спортом.
109. Пациентам с рецидивирующей инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*, может быть предложено следующее лечение:
- a) бактериальная ферментология;
 - b) профилактика тяжелых инфекций;
 - c) фекальная трансплантация;
 - d) вакцинопрофилактика.
110. Фактор, который может предотвратить развитие инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) наличие нормального качественного и количественного соотношения представителей микробиоценоза кишечника;
 - b) постоянный прием антибиотиков;
 - c) абсолютное голодание;
 - d) невозможность перемещения.
111. Фактор передачи *C. difficile*:
- a) свежие овощи;

- b) свежее мясо;
 - c) молочнокислые продукты;
 - d) фекалии инфицированных.
112. Обычно в медицинских учреждениях вспышка инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, происходит:
- a) весной;
 - b) в летние месяцы;
 - c) в течение сезонного подъема заболеваемости гриппом;
 - d) в любое время года.
113. Основное назначение средств дезинфекции в рамках профилактики передачи *C. difficile*:
- a) уничтожение большинства бактерий;
 - b) уменьшение нагрузки на иммунную систему;
 - c) уменьшение риска передачи возбудителя инфекции;
 - d) все перечисленное верно.
114. В развитии инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, антибиотики:
- a) всегда эффективны;
 - b) часто способствуют возникновению инфекции;
 - c) полностью устраняют инфекцию;
 - d) не имеют никакого эффекта.
115. Для предотвращения рецидивов инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, необходимо:
- a) жить в удаленном от мегаполиса населенном пункте;
 - b) употреблять воду из артезианских скважин;
 - c) рационально использовать антибактериальные препараты;
 - d) делать промежутки между употреблением пищи максимально большими.
116. При лечении инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, пробиотики:
- a) уменьшают длительность течения заболевания;
 - b) не влияют на течение заболевания;
 - c) увеличивают риск повторного заражения;
 - d) приводят к ухудшению состояния.
117. Наименее эффективный метод предотвращения развития инфекции, ассоциированной с *C. difficile*:
- a) использование дезинфицирующих средств;
 - b) процедуры гигиенической дезинфекции;
 - c) ношение масок;
 - d) соблюдение гигиены рук.

118. Устойчивость *C. difficile* к метронидазолу ассоциирована:
- a) с плазмидой pCD-METRO;
 - b) нитроимидазолредуктазой;
 - c) генетическими детерминантами, обеспечивающими разрушение антибактериального препарата;
 - d) все перечисленное верно.
119. Устойчивость *C. difficile* к ванкомицину ассоциирована:
- a) с изменениями мишени действия ванкомицина;
 - b) наличием эффлюксных насосов;
 - c) мутацией РНК-полимеразы;
 - d) способностью штаммов к образованию биопленок;
 - e) все перечисленное верно.
120. Основным этапом подготовки и применения трансплантации фекальной микробиоты является:
- a) выбор донора;
 - b) сбор фекалий;
 - c) обработка фекалий;
 - d) все перечисленное верно.
121. Основным этапом подготовки и применения трансплантации фекальной микробиоты является:
- a) замораживание фекалий;
 - b) хранение фекалий;
 - c) выбор пути введения;
 - d) подготовка реципиента и трансплантации;
 - e) все перечисленное верно.
122. Последовательность этапов подготовки и применения трансплантации фекальной микробиоты:
- a) выбор донора, сбор и обработка фекального материала, замораживание, хранение, выбор пути введения, подготовка реципиента и трансплантация;
 - b) сбор и обработка фекального материала, замораживание, выбор донора, хранение, выбор пути введения, подготовка реципиента и трансплантации;
 - c) выбор пути введения, подготовка реципиента и трансплантация, выбор донора, сбор и обработка фекального материала, замораживание, хранение;

d) подготовка реципиента, выбор пути введения, трансплантация, выбор донора, сбор и обработка фекального материала, замораживание, хранение.

123. Возможный источник *C. difficile*:

- a) домашние животные;
- b) дикие животные;
- c) почва;
- d) все перечисленное верно.

124. Возможный фактор передачи *C. difficile*:

- a) продукты питания;
- b) вода;
- c) предметы окружающей среды во внутрибольничных и домашних условиях;
- d) все перечисленное верно.

125. Рецидивирующая инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, формируется в течение этого срока после предыдущего эпизода клинических проявлений:

- a) 8 недель;
- b) 28 недель;
- c) 40 недель;
- d) 55 недель.

Отвѣты на тест

1 — c	26 — a	51 — e	76 — c	101 — c
2 — c	27 — b	52 — a	77 — c	102 — a
3 — c	28 — a	53 — a	78 — b	103 — a
4 — c	29 — e	54 — a	79 — b	104 — b
5 — c	30 — a	55 — b	80 — c	105 — b
6 — a	31 — a	56 — d	81 — b	106 — c
7 — a	32 — a	57 — a	82 — b	107 — c
8 — b	33 — a	58 — b	83 — b	108 — b
9 — b	34 — a	59 — a	84 — a	109 — c
10 — b	35 — a	60 — d	85 — b	110 — a
11 — a	36 — a	61 — d	86 — a	111 — d
12 — c	37 — c	62 — d	87 — b	112 — d
13 — a	38 — d	63 — d	88 — b	113 — d
14 — a	39 — a	64 — a	89 — c	114 — b
15 — d	40 — a	65 — d	90 — d	115 — c
16 — e	41 — a	66 — c	91 — d	116 — a
17 — e	42 — a	67 — d	92 — b	117 — c
18 — d	43 — a	68 — d	93 — d	118 — d
19 — a	44 — a	69 — d	94 — b	119 — e
20 — a	45 — a	70 — b	95 — c	120 — d
21 — d	46 — a	71 — b	96 — b	121 — e
22 — a	47 — a	72 — a	97 — b	122 — a
23 — a	48 — d	73 — b	98 — b	123 — d
24 — a	49 — d	74 — c	99 — b	124 — d
25 — c	50 — e	75 — b	100 — d	125 — a

Заключение

Инфекции, ассоциированные с *C. difficile*, представляют собой значимую медицинскую проблему, требующую комплексного подхода к профилактике, диагностике и лечению. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости данной инфекцией, связанный с увеличением использования антибиотиков, изменением структуры микробиоты кишечника и появлением гипервирулентных штаммов. Данные эпидемиологических исследований указывают на распространение *C. difficile* не только в условиях стационаров, но и среди амбулаторных пациентов, что существенно расширяет круг лиц, входящих в группу риска [162].

Особое внимание в научных исследованиях и клинической практике уделяется влиянию инфекции на здоровье населения различных возрастных групп. Дети, особенно младенцы, могут выступать в роли бессимптомных носителей бактерии, в то время как у взрослых пациентов инфекция чаще сопровождается выраженными клиническими проявлениями. Применение современных молекулярно-генетических методов позволило глубже изучить особенности циркуляции различных RT *C. difficile* и особенности патогенетических механизмов течения заболевания.

Совершенствование методов диагностики, включая молекулярные и генетические исследования, тестирование на наличие токсинов и микробиологическое культивирование, играет ключевую роль в своевременном выявлении инфекции. Однако, несмотря на достижения в данной области, остается необходимость в более чувствительных и специфичных методах, позволяющих дифференцировать колонизацию от истинной инфекции.

Терапия инфекций, вызванных *C. difficile*, включает в себя отмену predisposing факторов, антибактериальную терапию (метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин), применение пробиотиков и трансплантацию фекальной микробиоты. Современные исследования подтверждают

ют эффективность безлтоксумаба в снижении рецидивов инфекции. Однако вопросы выбора оптимальной схемы лечения, а также формирования устойчивости к антибиотикам остаются предметом дальнейших научных изысканий.

Профилактика инфекции включает в себя строгие меры инфекционного контроля, рациональное использование антибиотиков, соблюдение правил гигиены, скрининг пациентов при поступлении в стационары и применение эффективных противоэпидемических мероприятий [128]. Проведение образовательных программ среди медицинских работников и населения также играет важную роль в снижении распространенности заболевания.

Таким образом, инфекции, ассоциированные с *C. difficile*, представляют собой многогранную проблему, требующую междисциплинарного подхода. Дальнейшие исследования в области молекулярной эпидемиологии, патогенеза, диагностики и терапии инфекции позволят разработать более эффективные стратегии борьбы с данным возбудителем и снизить уровень заболеваемости и смертности, связанных с *C. difficile*.

Список источников

1. Burke K. E., Lamont J. T. *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease // Gut and Liver. 2014. Vol. 8, Iss. 1. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.1>.
2. Кветная А. С., Железова Л. И. *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция у детей с диареей: эпидемиология, клиника и диагностика // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 1. С. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-35-40>.
3. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes / A. Y. Guh, Y. Mu, L. G. Winston [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382, Iss. 14. P. 1320–1330. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>.
4. Length of Stay and Hospital Costs Among High-Risk Patients with Hospital-Origin *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea / R. Campbell, B. Dean, B. Nathanson [et al.] // Journal of Medical Economics. 2013. Vol. 16, Iss. 3. P. 440–448. DOI: <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.770749>.
5. Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection Rates in Persons with Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplant: A C3IC Network Report / M. Kamboj, C. Son, S. Cantu [et al.] // Infection Control & Hospital Epidemiology. 2012. Vol. 33, Iss. 11. P. 1162–1165. DOI: <https://doi.org/10.1086/668023>.
6. Increased Prevalence of *Clostridioides difficile* Infection Among Pediatric Oncology Patients: Risk Factors for Infection and Complications / B. R. Murphy, N. J. Dailey, H. Hwang [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2024. Vol. 43, Iss. 2. P. 136–141. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.00000000000004178>.
7. Псевдомембранозный колит, развившийся после оперативного лечения пациента с множественными переломами ребер с нару-

- шением реберного каркаса / М.В. Исаев, Г.А. Пичугина, И.Г. Бельский [и др.] // Неотложная хирургия имени И.И. Джанелидзе. 2024. № 3. С. 101–109. DOI: https://doi.org/10.54866/27129632_2024_3_101.
8. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study / S. Khanna, L. M. Baddour, W. C. Huskins [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2013. Vol. 56, Iss. 10. P. 1401–1406. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit075>.
 9. Recommendations for Surveillance of *Clostridium difficile*-Associated Disease / L. C. McDonald, B. Coignard, E. Dubberke [et al.] // Infection Control & Hospital Epidemiology. 2007. Vol. 28, Iss. 2. P. 140–145. DOI: <https://doi.org/10.1086/511798>.
 10. Adams D. J., Barone J. B., Nylund C. M. Community-Associated *Clostridioides difficile* Infection in Children: A Review of Recent Literature // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2021. Vol. 10, Suppl. 3. P. S22–S26. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piab064>.
 11. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI) / Ю. А. Шелыгин, В. А. Алёшкин, М. А. Сухина [и др.] // Колопроктология. 2018. № 3. С. 7–23. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23>.
 12. Significance of *Clostridium difficile* in Community-Acquired Diarrhea in a Tertiary Care Center in Lebanon / R. Al Assaad, A. Dakesian, R. Bachir [et al.] // Scientific Reports. 2020. Vol. 10. Art. No. 5678. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62418-9>.
 13. The Role of *Clostridium difficile* in the Paediatric and Neonatal Gut — A Narrative Review / E. A. Lees, F. Miyajima, M. Pirmohamed, E. D. Carrol // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2016. Vol. 35, Iss. 7. P. 1047–1057. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2639-3>.
 14. Detection of Gastrointestinal Pathogens in Stool Samples Using a Rapid Multiplex PCR Test at a Large Tertiary Pediatric Hospital / N. Yamin, J. M. Ruzante, J. A. Barkley [et al.] // Diagnostic Microbiology

- and Infectious Disease. 2024. Vol. 110, Iss. 4. Art. No. 116544. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116544>.
15. *Clostridium difficile* Infection Among Children Across Diverse US Geographic Locations / J. M. Wendt, J. A. Cohen, Y. Mu [et al.] // Pediatrics. 2014. Vol. 133, Iss. 4. P. 651–658. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3049>.
 16. The Burden of *Clostridioides difficile* Infections in South-East Asia and the Western Pacific: A Narrative Review / F. J. Angulo, C. Ghia, M. A. Fletcher [et al.] // Anaerobe. 2024. Vol. 86. Art. No. 102821. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2024.102821>.
 17. Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance in *Clostridioides difficile* Strains Isolated from Children and Adolescents in a Tertiary Referral Pediatric Hospital in Fortaleza, Brazil / H. B. R. Nogueira, C. L. Costa, C. Quesada-Gómez [et al.] // The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2024. Vol. 28, Iss. 3. Art. No. 103767. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103767>.
 18. *Clostridioides (Clostridium) difficile* in Children with Diarrhoea in Vietnam / P. A. Khun, L. D. Phi, P. T. Pham [et al.] // Anaerobe. 2022. Vol. 74. Art. No. 102550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102550>.
 19. Distinguishing Community-Associated from Hospital-Associated *Clostridium difficile* Infections in Children: Implications for Public Health Surveillance / S. Tschudin-Sutter, P. D. Tamma, A. N. Naegeli [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2013. Vol. 57, Iss. 12. P. 1665–1672. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit581>.
 20. Тумаш О. Л., Сергейчик Л. С. Клинический случай осложненного и рецидивирующего течения *Cl. difficile*-ассоциированного колита у ребенка до 1 года // Журнал инфектологии. 2024. Т. 16, № 3. С. 155–162. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-3-155-162>.
 21. A Hospital-Based Study of the Clinical Characteristics of *Clostridium difficile* Infection in Children / J. D. Crews, H. L. Koo, Z. D. Jiang [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2014. Vol. 33, Iss. 9. P. 924–928. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000338>.
 22. *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Pediatric Patients: Comparisons of Epidemiology, Testing, and Treatment from 2013 to 2019 / P. T. Edwards, C. W. Thurm, M. Hall [et al.] // The Journal of Pedi-

- atrics. 2023. Vol. 252. P. 111–116.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.08.030>.
23. Five Years Experience of *Clostridium difficile* Infection in Children at a UK Tertiary Hospital: Proposed Criteria for Diagnosis and Management / S. Pai, S. H. Aliyu, D. A. Enoch, J. A. Karas // PLoS One. 2012. Vol. 7, Iss. 12. Art. No. e51728. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051728>.
 24. The Prediction of Complicated *Clostridium difficile* Infections in Children / S. Tschudin-Sutter, P. D. Tamma, A. M. Milstone, T. M. Perl // Infection Control & Hospital Epidemiology. 2014. Vol. 35, Iss. 7. P. 901–903. DOI: <https://doi.org/10.1086/676874>.
 25. Concomitant Medical Conditions and Therapies Preclude Accurate Classification of Children with Severe or Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection / L. K. Kociolek, S. J. Patel, S. T. Shulman, D. N. Gerding // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2015. Vol. 4, Iss. 4. P. e139–e142. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piu121>.
 26. *Clostridium difficile* in Children: Colonisation and Disease / D. A. Enoch, M. J. Butler, S. Pai [et al.] // Journal of Infection. 2011. Vol. 63, Iss. 2. P. 105–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.05.016>.
 27. *Clostridioides difficile* Infection in Children: Recent Updates on Epidemiology, Diagnosis, Therapy / D. A. Shirley, W. Tornel, C. A. Warren, S. Moonah // Pediatrics. 2023. Vol. 152, Iss. 3. Art. No. e2023062307. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2023-062307>.
 28. *Clostridium difficile* Carriage in Healthy Infants in the Community: A Potential Reservoir for Pathogenic Strains / C. Rousseau, I. Poillane, L. De Pontual [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2012. Vol. 55, Iss. 9. P. 1209–1215. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis637>.
 29. Perumalsamy S., Riley T. V. Molecular Epidemiology of *Clostridioides difficile* Infections in Children // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2021. Vol. 10, Suppl. 3. P. S34–S40. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piab057>.
 30. Jangi S., Lamont J. T. Asymptomatic Colonization by *Clostridium difficile* in Infants: Implications for Disease in Later Life // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2010. Vol. 51, Iss. 1. P. 2–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d29767>.
 31. Epidemiology of Primary and Recurrent Healthcare-Associated and Community-Associated Pediatric *Clostridioides difficile* Infection in

- Canada, 2015–2020 / A. Silva, T. Du, K. B. Choi [et al.] // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2023. Vol. 12, Iss. 4. P. 222–225. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piad003>.
32. Epidemiology of Suspected *Clostridium difficile*-Associated Hospital-Acquired Diarrhea in Hospitalized Patients at Siriraj Hospital / W. Thipmontree, P. Kiratisin, S. Manatsathit [et al.] // Journal of the Medical Association of Thailand. 2011. Vol. 94, Suppl. 1. P. S207–S216.
33. Epidemiology of *Clostridium difficile* in Infants in Oxfordshire, UK: Risk Factors for Colonization and Carriage, and Genetic Overlap with Regional *C. difficile* Infection Strains / N. Stoesser, D.W. Eyre, T.P. Quan [et al.] // PLoS One. 2017. Vol. 12, Iss. 8. Art. No. e0182307. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182307>.
34. Полирезистентность токсигенных клинических штаммов *Clostridium difficile* в детском онкологическом стационаре / М.Г. Швыдкай, А.М. Затевалов, Д.Т. Джандарова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 1. С. 26–31. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-26-31>.
35. Carriage of *Clostridioides difficile* in Healthy Infants in the Community of Handan, China: A 1-Year Follow-Up Study / Q. Q. Cui, J. Yang, S. J. Sun [et al.] // Anaerobe. 2021. Vol. 67. Art. No. 102295. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102295>.
36. Prevalence and Risk Factors of Toxigenic *Clostridioides difficile* Asymptomatic Carriage in 11 French Hospitals / S. Jolivet, J. Couturier, P. Grohs [et al.] // Frontiers in Medicine. 2023. Vol. 10. Art. No. 1221363. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1221363>.
37. Whole-Genome Sequencing Reveals the High Nosocomial Transmission and Antimicrobial Resistance of *Clostridioides difficile* in a Single Center in China, a Four-Year Retrospective Study / X. Wen, C. Shen, J. Xia [et al.] // Microbiology Spectrum. 2022. Vol. 10, Iss. 1. Art. No. e0132221. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01322-21>.
38. Обнаружение *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile* в образцах фекалий детей и взрослых методом ПЦР-РВ / Д.А. Проценко, Д.Л. Зорников, О.В. Копосова, Е.С. Ворошилина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международ. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. году науки и технологий (Екатеринбург, 8–9 апр. 2021 г.). Екатеринбург, 2021. С. 1609–1614. EDN: <https://elibrary.ru/EAPBGP>.

39. *Clostridioides difficile* Infection: History, Epidemiology, Risk Factors, Prevention, Clinical Manifestations, Treatment, and Future Options / S. Di Bella, G. Sanson, J. Monticelli [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. 2024. Vol. 37, Iss. 2. Art. No. e0013523. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.00135-23>.
40. Viscidi R., Willey S., Bartlett J.G. Isolation Rates and Toxigenic Potential of *Clostridium difficile* Isolates from Various Patient Populations // Gastroenterology. 1981. Vol. 81, Iss. 1. P. 5–9. PMID: <https://pubmed.gov/7239125>.
41. Stark P.L., Lee A., Parsonage B.D. Colonization of the Large Bowel by *Clostridium difficile* in Healthy Infants: Quantitative Study // Infection and Immunity. 1982. Vol. 35, Iss. 3. P. 895–899. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.35.3.895-899.1982>.
42. *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Patients (Review) / D. Dop, I.R. Marcu, V. Padureanu [et al.] // Biomedical Reports. 2023. Vol. 20, Iss. 2. Art. No. 18. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2023.1706>.
43. Natural *Clostridioides difficile* Toxin Immunization in Colonized Infants / L.K. Kociolek, R.O. Espinosa, D.N. Gerding [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 70, Iss. 10. P. 2095–2102. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz582>.
44. Intestinal Bile Acids Provide a Surmountable Barrier Against *C. difficile* TcdB-Induced Disease Pathogenesis / S. Icho, J.S. Ward, J. Tam [et al.] // PNAS. 2023. Vol. 120, Iss. 19. Art. No. e2301252120. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2301252120>.
45. Recurrent Community-Acquired *Clostridium (Clostridioides) difficile* Infection in Serbian children / S. Predrag, E.J. Kuijper, S. Nikoila [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2020. Vol. 39, Iss. 3. P. 509–516. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03751-4>.
46. Comparative Effectiveness of Treatments for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / H. Duo, Y. Yang, G. Zhang [et al.] // Frontiers in Pharmacology. 2024. Vol. 15, Art. No. 1430724. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1430724>.
47. Jin D., Tang Y.W., Riley T.V. Editorial: *Clostridium difficile* Infection in the Asia-Pacific Region // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022. Vol. 1, Art. No. 983563. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.983563>.

48. Epidemiological Features of *Clostridium difficile*-Associated Disease Among Inpatients at Children's Hospitals in the United States, 2001–2006 / J. Kim, S. A. Smathers, P. Prasad [et al.] // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122, Iss. 6. P. 1266–1270. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0469>.
49. Zilberberg M. D., Tillotson G. S., McDonald C. *Clostridium difficile* Infections Among Hospitalized Children, United States, 1997–2006 // *Emerging Infectious Diseases*. 2010. Vol. 16, Iss. 4. P. 604–609. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1604.090680>.
50. *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Children in the United States / C. M. Nylund, A. Goudie, J. M. Garza [et al.] // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2011. Vol. 165, Iss. 5. P. 451–457. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.282>.
51. *Clostridium difficile* Infection in the Hospitalized Pediatric Population: Increasing Trend in Disease Incidence / A. Deshpande, C. Pant, M. P. Anderson [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013. Vol. 32, Iss. 10. P. 1138–1140. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182948518>.
52. Bauer M. P., Kuijper E. J. Potential Sources of *Clostridium difficile* in Human Infection // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2015. Vol. 29, Iss. 1. P. 29–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.11.010>.
53. *Clostridium difficile* in Ready-to-Eat Salads, Scotland / M. M. Bakri, D. J. Brown, J. P. Butcher, A. D. Sutherland // *Emerging Infectious Diseases*. 2009. Vol. 15, Iss. 5. P. 817–818. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1505.081186>.
54. *Clostridium difficile* in Dutch Animals: Their Presence, Characteristics and Similarities with Human Isolates / M. G. Koene, D. Mevius, J. A. Wagenaar [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. Vol. 18, Iss. 8. P. 778–784. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03651.x>.
55. Investigation of Potentially Pathogenic *Clostridium difficile* Contamination in Household Environments / M. J. Alam, A. Anu, S. T. Walk, K. W. Garvey // *Anaerobe*. 2014. Vol. 27. P. 31–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.03.002>.
56. Voth D. E., Ballard J. D. *Clostridium difficile* Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease // *Clinical Microbiology Reviews*. 2005. Vol. 18, Iss. 2. P. 247–263. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.18.2.247-263.2005>.

57. Dogs as Carriers of Virulent and Resistant Genotypes of *Clostridioides difficile* / S. K. Finsterwalder, I. Loncaric, A. Cabal [et al.] // Zoonoses and Public Health. 2022. Vol. 69, Iss. 6. P. 673–681. DOI: <https://doi.org/10.1111/zph.12956>.
58. *Clostridium difficile* in Retail Ground Meat, Canada / A. Rodriguez-Palacios, H. R. Staempfli, T. Duffield, J. S. Weese // Emerging Infectious Diseases. 2007. Vol. 13, Iss. 3. P. 485–487. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1303.060988>.
59. Genomic and Phenotypic Characterization of a *Clostridioides difficile* Strain of the Epidemic ST37 Type from China / C. Li, J. Heuler, D. Zhu [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2024. Vol. 14. Art. No. 1412408. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1412408>.
60. O'Toole E. Intestinal Flora in Newborn Infants with a Description of a New Pathogenic Anaerobe, *Bacillus difficilis* // American Journal of Diseases of Children. 1935. Vol. 49, Iss. 2. P. 390–402. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1935.01970020105010>.
61. Faecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Recurrent Intestinal *Clostridioides difficile* Infection — A Ten-Year Single-Center Experience / B. Pipek, H. Valentová, P. Fojtík, O. Urban // Časopis lékařů českých. 2022. Svazek. 161, Číslo. 3–4. P. 126–130. PMID: <https://pubmed.gov/36100450>.
62. Kelly C. P., LaMont J. T. *Clostridium difficile*-More Difficult than Ever // The New England Journal of Medicine. 2008. Vol. 359, Iss. 18. P. 1932–1940. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0707500>.
63. Heinlen L., Ballard J. D. Инфекция *Clostridium difficile* // The American Journal of the Medical Sciences. 2010. Vol. 340, Iss. 3. P. 247–252. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8>.
64. Aetiology of Antimicrobial-Agent-Associated Colitis / W. L. George, V. L. Sutter, E. J. Goldstein [et al.] // The Lancet. 1978. Vol. 1, Iss. 8068. P. 802–803. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)93001-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)93001-5).
65. Захаренко С. М. *Clostridioides difficile*: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние // Альманах клинической медицины. 2022. Т. 50, № 6. С. 377–391. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-048>.
66. *Clostridioides difficile* Infection: An Update / F. Salvati, F. Catania, R. Murri [et al.] // Le Infezioni in Medicina. 2024. Vol. 32, No. 3. P. 280–291. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-3203-3>.

67. Jones A.M., Kuijper E.J., Wilcox M.H. *Clostridium difficile*: A European perspective // Journal of Infection. 2013. Vol. 66, Iss. 2. P. 115–128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.019>.
68. Molecular Epidemiology and Risk Factors of *Clostridium difficile* ST81 Infection in a Teaching Hospital in Eastern China / Z. Yang, Q. Huang, J. Qin [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020. Vol. 10. Art. No. 578098. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.578098>.
69. Perumalsamy S., Lim S.C., Riley T.V. *Clostridioides (Clostridium) difficile* Isolated from Paediatric Patients in Western Australia 2019–2020 // Pathology. 2022. Vol. 54, Iss. 4. P. 460–465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.10.009>.
70. *Clostridioides difficile* Spore: Coat Assembly and Formation / J. Zeng, H. Wang, M. Dong, G.B. Tian // Emerging Microbes & Infections. 2022. Vol. 11, Iss. 1. P. 2340–2349. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2119168>.
71. The Hospital Environment as a Potential Source for *Clostridioides difficile* Transmission Based on Spore Detection Surveys Conducted at Paediatric Oncology and Gastroenterology Units / E. Lemiech-Mirowska, M. Michałkiewicz, A. Sierocka [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2023. Vol. 20, Iss. 2. Art. No. 1590. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20021590>.
72. Kelly C.P., Kyne L. The Host Immune Response to *Clostridium difficile* // Journal of Medical Microbiology. 2011. Vol. 60, Pt. 8. P. 1070–1079. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.030015-0>.
73. *Clostridium Difficile* Toxin A. Interactions with Mucus and Early Sequential Histopathologic Effects in Rabbit Small Intestine / A.A. Lima, D.J. Innes Jr., K. Chadee [et al.] // Laboratory Investigation. 1989. Vol. 61, Iss. 4. P. 419–425. PMID: <https://pubmed.gov/2507823>.
74. *Clostridium difficile* Toxin B is More Potent Than Toxin A in Damaging Human Colonic Epithelium In Vitro / M. Riegler, R. Sedivy, C. Potthoulakis [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. 1995. Vol. 95, Iss. 5. P. 2004–2011. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI117885>.
75. Toxin B is Essential for Virulence of *Clostridium difficile* / D. Lyras, J.R. O'Connor, P.M. Howarth [et al.] // Nature. 2009. Vol. 458, Iss. 7242. P. 1176–1179. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07822>.

76. Characterization of a Toxin A-Negative, Toxin B-Positive Strain of *Clostridium difficile* Responsible for a Nosocomial Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea / M. J. Alfa, A. Kabani, D. Lyerly [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. 2000. Vol. 38, Iss. 7. P. 2706–2714. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.38.7.2706-2714.2000>.
77. Drudy D., Fanning S., Kyne L. Toxin A-Negative, Toxin B-Positive *Clostridium difficile* // The International Journal of Infectious Diseases. 2007. Vol. 11, Iss. 1. P. 5–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.04.003>.
78. Toxin Production by an Emerging Strain of *Clostridium difficile* Associated with Outbreaks of Severe Disease in North America and Europe / M. Warny, J. Pepin, A. Fang [et al.] // The Lancet. 2005. Vol. 366, Iss. 9491. P. 1079–1084. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67420-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67420-X).
79. Leffler D. A., Lamont J. T. *Clostridium difficile* Infection // The New England Journal of Medicine. 2015. Vol. 372, Iss. 16. P. 1539–1548. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772>.
80. An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of *Clostridium difficile* / L. C. McDonald, G. E. Killgore, A. Thompson [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2005. Vol. 353, Iss. 23. P. 2433–2441. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051590>.
81. A Multivalent mRNA-LNP Vaccine Protects Against *Clostridioides difficile* Infection / M. G. Alameh, A. Semon, N. U. Bayard [et al.] // Science. 2024. Vol. 386, Iss. 6717. P. 69–75. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.adn4955>.
82. Caroff D. A., Yokoe D. S., Klompas M. Evolving Insights into the Epidemiology and Control of *Clostridium difficile* in Hospitals // Clinical Infectious Diseases. 2017. Vol. 65, Iss. 7. P. 1232–1238. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix456>.
83. Asymptomatic Carriage of *Clostridium difficile* and Serum Levels of IgG Antibody Against Toxin A / L. Kyne, M. Warny, A. Qamar, C. P. Kelly // The New England Journal of Medicine. 2000. Vol. 342, Iss. 6. P. 390–397. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002103420604>.
84. *Clostridioides difficile* Infection: An Update / F. Salvati, F. Catania, R. Murri [et al.] // Le Infezioni in Medicina. 2024. Vol. 32, Iss. 3. P. 280–291. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-3203-3>.

85. Serrano M., Martins D., Henriques A. O. *Clostridioides difficile* Sporulation // Updates on *Clostridioides difficile* in Europe / Ed. by P. Mastrantonio, M. Rupnik. Cham : Springer, 2024. P. 273–314. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42108-2_13.
86. Association Between Antibody Response to Toxin A and Protection Against Recurrent *Clostridium difficile* Diarrhoea / L. Kyne, M. Warny, A. Qamar, C. P. Kelly // The Lancet. 2001. Vol. 357, Iss. 9251. P. 189–193. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03592-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03592-3).
87. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection / M. H. Wilcox, D. N. Gerding, I. R. Poxton [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 376, Iss. 4. P. 305–317. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615>.
88. Administration of Spores of Nontoxigenic *Clostridium difficile* Strain M3 for Prevention of Recurrent *C. difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial / D. N. Gerding, T. Meyer, C. Lee [et al.] // JAMA. 2015. Vol. 313, Iss. 17. P. 1719–1727. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3725>.
89. Primary Symptomless Colonisation by *Clostridium difficile* and Decreased Risk of Subsequent Diarrhoea / J. K. Shim, S. Johnson, M. H. Samore [et al.] // The Lancet. 1998. Vol. 351, Iss. 9103. P. 633–636. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08062-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08062-8).
90. Diminished *Clostridium difficile* Toxin A Sensitivity in Newborn Rabbit Ileum is Associated with Decreased Toxin A Receptor / R. Eglow, C. Pothoulakis, S. Itzkowitz [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. 1992. Vol. 90, Iss. 3. P. 822–829. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI115957>.
91. Keel M. K., Songer J. G. The Distribution and Density of *Clostridium difficile* Toxin Receptors on the Intestinal Mucosa of Neonatal Pigs // Veterinary Pathology. 2007. Vol. 44, Iss. 6. P. 814–822. DOI: <https://doi.org/10.1354/vp.44-6-814>.
92. The Microbial-Derived Bile Acid Lithocholate and Its Epimers Inhibit *Clostridioides difficile* Growth and Pathogenicity While Sparing Members of the Gut Microbiota / S. C. Kisthardt, R. Thanissery, C. M. Pike [et al.] // Journal of Bacteriology. 2023. Vol. 205, Iss. 9. Art. No. e0018023. DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.00180-23>.
93. Gut Dysbiosis and *Clostridioides difficile* Infection in Neonates and Adults / I. M. Vasilescu, M. C. Chifiriuc, G. G. Pircalabioru [et al.] // Fron-

- tiers in Microbiology. 2022. Vol. 12. Art. No. 651081. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.651081>.
94. Diagnostic Role of Stool Culture & Toxin Detection in Antibiotic Associated Diarrhoea due to *Clostridium difficile* in Children / A. Gogate, A. De, R. Nanivadekar [et al.] // The Indian Journal of Medical Research. 2005. Vol. 122, Iss. 6. P. 518–524. PMID: <https://pubmed.gov/16518003>.
 95. Morinville V., McDonald J. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in 200 Canadian Children // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2005. Vol. 19, Iss. 8. P. 497–501. DOI: <https://doi.org/10.1155/2005/326296>.
 96. Novel Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Children / M. R. Nicholson, I. P. Thomsen, J. C. Slaughter [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015. Vol. 60, Iss. 1. P. 18–22. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000553>.
 97. Sharp J., Chuang K. Benign Pneumatosis Intestinalis: A Case Report and Review of the Literature // Federal Practitioner. 2022. Vol. 39, Iss. 6. P. 281–285. DOI: <https://doi.org/10.12788/fp.0277>.
 98. Adler S. P., Chandrika T., Berman W. F. *Clostridium difficile* Associated with Pseudomembranous Colitis. Occurrence in a 12-Week-Old Infant Without Prior Antibiotic Therapy // American Journal of Diseases of Children. 1981. Vol. 135, Iss. 9. P. 820–822. PMID: <https://pubmed.gov/7282658>.
 99. Ultrasensitive and Quantitative Toxin Measurement Correlates with Baseline Severity, Severe Outcomes, and Recurrence Among Hospitalized Patients with *Clostridioides difficile* Infection / C. D. Alonso, C. P. Kelly, K. W. Garey [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2022. Vol. 74, Iss. 12. P. 2142–2149. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab826>.
 100. Zwiener R. J., Belknap W. M., Quan R. Severe Pseudomembranous Enterocolitis in a Child: Case Report and Literature Review // The Pediatric Infectious Disease Journal. 1989. Vol. 8, Iss. 12. P. 876–882. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006454-198912000-00010>.
 101. Salehi H., Salehi A. M. A Rare Case of Pseudomembranous Colitis Presenting with Pleural Effusion and Ascites with Literature Review // Case Reports in Gastrointestinal Medicine. 2021. Vol. 2021. Art. No. 6019068. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6019068>.

102. Intussusception Associated with Pseudomembranous Colitis / J.H. Park, M.H. Chung, J.Y. Kim [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2008. Vol. 46, Iss. 4. P. 470–471. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816232b7>.
103. Clinical Quiz. An Ileocolonic Intussusception Associated with *C. difficile* Infection / J. Fitzgerald, R. Troncone, C.R. Cole, A. Kaul // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2001. Vol. 33, Iss. 3. P. 289–300. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200109000-00011>.
104. *C. difficile* Induced Pneumatosis Intestinalis in a Neutropenic Child / P.M. Gillett, R.K. Russell, D.C. Wilson, A.E. Thomas // Archives of Disease in Childhood. 2002. Vol. 87, Iss. 1. Art. No. 85. DOI: <https://doi.org/10.1136/ad.87.1.85>.
105. Burton E.M., Mercado-Deane M.G., Patel K. Pneumatosis Intestinalis in a Child with AIDS and Pseudomembranous Colitis // Pediatric Radiology. 1994. Vol. 24, Iss. 8. P. 609–610. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02012750>.
106. Leukocytosis as a Harbinger and Surrogate Marker of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients with Diarrhea / M. Bulusu, S. Narayan, K. Shetler, G. Triadafilopoulos // The American Journal of Gastroenterology. 2000. Vol. 95, Iss. 11. P. 3137–3141. PMID: <https://pubmed.gov/11095331>.
107. *Clostridium difficile* Infection in Patients with Unexplained Leukocytosis / A. Wanahita, E.A. Goldsmith, B.J. Marino, D.M. Musher // The American Journal of Medicine. 2003. Vol. 115, Iss. 7. P. 543–546. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00420-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00420-0).
108. Rubin M.S., Bodenstein L.E., Kent K.C. Severe *Clostridium difficile* Colitis // Diseases of the Colon & Rectum. 1995. Vol. 38, Iss. 4. P. 350–354. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02054220>.
109. Impact of Emergency Colectomy on Survival of Patients with Fulminant *Clostridium difficile* Colitis During an Epidemic Caused by a Hypervirulent Strain / F. Lamontagne, A.C. Labbé, O. Haecck [et al.] // Annals of Surgery. 2007. Vol. 245, Iss. 2. P. 267–272. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000236628.79550.e5>.
110. Extracolonic Manifestations of *Clostridium difficile* Infections. Presentation of 2 Cases and Review of the Literature / A. Jacobs, K. Barnard, R. Fishel, J.D. Gradon // Medicine. 2001. Vol. 80, Iss. 2. P. 88–101. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005792-200103000-00002>.

111. A Case Report and Review of the Literature: Reactive Arthritis Caused by *Clostridioides difficile* ribotype 027 / O. Zimmermann, H. Köchel, W. Bohne [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. Art. No. 837422. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.837422>.
112. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection-Associated Reactive Arthritis in Children: An Underdiagnosed, Potentially Morbid Condition / D. B. Horton, B. L. Strom, M. E. Putt [et al.] // *JAMA Pediatrics*. 2016. Vol. 170, Iss. 7. Art. No. e160217. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0217>.
113. Analysis of Treatment Outcomes for Recurrent *Clostridium difficile* Infections and Fecal Microbiota Transplantation in a Pediatric Hospital / A. M. Aldrich, T. Argo, T. J. Koehler, R. Olivero // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019. Vol. 38, Iss. 1. P. 32–36. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002053>.
114. Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada / J. Pépin, S. Routhier, S. Gagnon, I. Brazeau // *Clinical Infectious Diseases*. 2006. Vol. 42, Iss. 6. P. 758–764. DOI: <https://doi.org/10.1086/501126>.
115. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / J. S. Bakken, K. C. Carroll, S. E. Coffin [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. Vol. 66, Iss. 7. P. e1–e48. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>.
116. Song J. H., Kim Y. S. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention // *Gut and Liver*. 2019. Vol. 13, Iss. 1. P. 16–24. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl18071>.
117. Relapse Versus Reinfection: Surveillance of *Clostridium difficile* Infection / M. Kamboj, P. Khosa, A. Kaltsas [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. 2011. Vol. 53, Iss. 10. P. 1003–1006. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir643>.
118. Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Children: Patient Risk Factors and Markers of Intestinal Inflammation / M. R. Nicholson, J. D. Crews, J. R. Starke [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36, Iss. 4. P. 379–383. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001450>.

119. Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Children: A Nested Case-Control Study / L. K. Kocielek, H. L. Palac, S. J. Patel [et al.] // The Journal of Pediatrics. 2015. Vol. 167, Iss. 2. P. 384–389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.04.052>.
120. Baseline Stool Toxin Concentration is Associated with Risk of Recurrence in Children with *Clostridioides difficile* Infection / T. J. Sandoz, L. K. Kocielek, D. N. Williams [et al.] // Infection Control & Hospital Epidemiology. 2023. Vol. 44, Iss. 9. P. 1403–1409. DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2022.310>.
121. Identification of Toxemia in Patients with *Clostridium difficile* Infection / H. Yu, K. Chen, J. Wu [et al.] // PLoS One. 2015. Vol. 10, Iss. 4. Art. No. e0124235. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124235>.
122. Сравнительная характеристика методов культивирования штаммов *Clostridioides difficile* и другой анаэробной флоры из образцов кала в рутинной практике бактериологической лаборатории / М. Г. Швыдка, А. М. Затева, С. Д. Митрохин, Д. Т. Джандарова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23, № 2. С. 212–216. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.212-216>.
123. Clinical Significance of Toxigenic *Clostridioides difficile* Growth in Stool Cultures during the Era of Nonculture Methods for the Diagnosis of *C. difficile* Infection / C. C. Lee, J. C. Lee, C. W. Chiu [et al.] // Microbiology Spectrum. 2021. Vol. 9, Iss. 2. Art. No. e0079921. DOI: <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00799-21>.
124. Фундаментальные основы современных подходов к оценке микробиоты кишечника детей / Е. С. Ворошилина, М. В. Москвина, М. Ю. Кириллов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 3. С. 47–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-3-47-59>.
125. Comparison of *Clostridioides difficile* Stool Toxin Concentrations in Adults with Symptomatic Infection and Asymptomatic Carriage Using an Ultrasensitive Quantitative Immunoassay / N. R. Pollock, A. Banz, X. Chen [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2019. Vol. 68, Iss. 1. P. 78–86. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy415>.
126. Sandlund J., Davies K., Wilcox M. H. Ultrasensitive *Clostridioides difficile* Toxin Testing for Higher Diagnostic Accuracy // Journal of Clinical

- Microbiology. 2020. Vol. 58, Iss. 6. Art. No. e01913-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01913-19>.
127. Hulme J.P. Emerging Diagnostics in *Clostridioides difficile* Infection // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25, Iss. 16. Art. No. 8672. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25168672>.
128. *C. difficile* (*C. difficile*)-ассоциированная болезнь : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Науч. соо-во по содействию клинич. изучению микробиома человека ; Рос. гастроэнтер. ассоц. URL: <https://clck.ru/3HDfrj> (дата обращения: 18.03.2025).
129. The Mechanisms and Safety of Probiotics Against Toxigenic *Clostridium difficile* / D. Liu, L. Zeng, Z. Yan [et al.] // Expert Review of Anti-infective Therapy. 2020. Vol. 18, Iss. 10. P. 967–975. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1778464>.
130. Guideline for the Management of *Clostridioides difficile* Infection in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2024 Update / P. Patel, P.D. Robinson, B.T. Fisher [et al.] // eClinicalMedicine. 2024. Vol. 72. Art. No. 102604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102604>.
131. Метронидазол — 60 лет применения/И. И. Краснюк, С. Р. Нарышкин, А. В. Беязцкая [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020. № 1. С. 81–90. EDN: <https://www.elibrary.ru/YTCYLK>.
132. Comparison of Fidaxomicin, Metronidazole and Vancomycin for Initial Episode and Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection — An Observational Cohort Study / M. Hernando-Gozalo, C. Rescalvo-Casas, L. Seijas-Pereda [et al.] // Heliyon. 2024. Vol. 10, Iss. 10. Art. No. e30742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30742>.
133. Ортенберг Э. А. Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24, № 4. С. 308–313. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.4.308-313>.
134. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Bezlotoxumab in Children Receiving Antibacterial Treatment for *Clostridioides difficile* Infection (MODIFY III) / T. J. Sferra, T. Merta, M. Neely [et al.] // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2023. Vol. 12, Iss. 6. P. 334–341. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piad031>.

135. Skinner A. M., Scardina T., Kociolek L. K. Fidaxomicin for the Treatment of *Clostridioides difficile* in Children // Future Microbiology. 2020. Vol. 15, Iss. 11. P. 967–979. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0104>.
136. Antimicrobial Susceptibility in *Clostridioides difficile* Varies According to European Region and Isolate Source / J. Freeman, V. Viprey, D. Ewin [et al.] // JAC-Antimicrobial Resistance. 2024. Vol. 6, Iss. 4. Art. No. dlae112. DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae112>.
137. Vancomycin, a New Antibiotic. I. Chemical and Biologic Properties / M. H. McCormick, J. M. McGuire, G. E. Pittenger [et al.] // Antibiotics Annual. 1955–1956. Vol. 3. P. 606–611. PMID: <https://pubmed.gov/13355336>.
138. Levine D. P. Vancomycin: A History // Clinical Infectious Diseases. 2006. Vol. 42, Suppl. 1. P. S5–S12. DOI: <https://doi.org/10.1086/491709>.
139. Antimicrobial Resistance of *Clostridioides difficile* in Children from a Tertiary Pediatric Hospital in Shanghai, China / X. Li, Y. Wang, R. Cao [et al.] // Infection and Drug Resistance. 2024. Vol. 17. P. 329–339. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S441312>.
140. Genetic Mechanisms of Vancomycin Resistance in *Clostridioides difficile*: A Systematic Review / T. A. Eubank, A. J. Gonzales-Luna, J. G. Hurdle, K. W. Garey // Antibiotics. 2022. Vol. 11, Iss. 2. Art. No. 258. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020258>.
141. Does Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in *Clostridioides difficile* Infection? / Y. Wang, A. Schluger, J. Li [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 71, Iss. 9. P. 2414–2420. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1115>.
142. Use of Oral Vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci / V. W. Stevens, K. Khader, K. Echevarria [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 71, Iss. 3. P. 645–651. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz871>.
143. Faecal (or Gut) Microbiota Transplantation: A Tool for Rebuilding the Gut Microbiome / R. Ghani, D. Chrysostomou, L. A. Roberts [et al.] // Gut Microbes. 2024. Vol. 16, Iss. 1. Art. No. 2423026. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2423026>.
144. Rao K., Malani P. N. Diagnosis and Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* Infection in Adults in 2020 // JAMA. 2020. Vol. 323, Iss. 14. P. 1403–1404. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3849>.
145. Conrad M. A., Kelsen J. R. *Clostridioides difficile* Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinician’s Dilemma // Journal

- of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2021. Vol. 10, Suppl. 3. P. S41–S45. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piab069>.
146. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridioides difficile* Infection in Immunocompromised Pediatric Patients / K. R. Conover, I. Absah, S. Ballal [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2023. Vol. 76, Iss. 4. P. 440–446. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003714>.
147. Cost-effectiveness of Faecal Microbiota Transplantation Compared with Vancomycin Monotherapy for Early *Clostridioides difficile* Infection: Economic Evaluation Alongside a Randomised Controlled Trial / C. R. Birch, S. E. Paaske, M. B. Jensen [et al.] // Journal of Hospital Infection. 2024. Vol. 155. P. 145–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.11.003>.
148. Case Report: Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in a Pregnant Patient with Acute Severe Ulcerative Colitis / H. Wang, F. Deng, M. Luo, X. Wang // Frontiers in Immunology. 2024. Vol. 15. Art. No. 1417003. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1417003>.
149. Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) as a Modern Adjuvant Therapy in Various Diseases and Disorders: A Comprehensive Literature Review / M. Karimi, N. Shirsalimi, Z. Hashempour [et al.] // Frontiers in Immunology. 2024. Vol. 15. Art. No. 1439176. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1439176>.
150. Khoruts A., Sadowsky M. J. Understanding the Mechanisms of Faecal Microbiota Transplantation // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016. Vol. 13, Iss. 9. P. 508–516. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.98>.
151. Dissecting Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation Efficacy in Disease / C. M. Andary, K. F. Al, J. A. Chmiel [et al.] // Trends in Molecular Medicine. 2024. Vol. 30, Iss. 3. P. 209–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.12.005>.
152. The Gut Microbiome Dysbiosis and Regulation by Fecal Microbiota Transplantation: Umbrella Review / X. Zhang, X. Luo, L. Tian [et al.] // Frontiers in Microbiology. 2023. Vol. 14. Art. No. 1286429. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1286429>.
153. Mechanisms Underpinning the Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation in Treating Gastrointestinal Disease / J. P. Segal, B. H. Mullish, M. N. Quraishi [et al.] // Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2020. Vol. 13. Art. No. 1756284820946904. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756284820946904>.

154. Moura I.B., Buckley A.M. Using Nutrition to Help Recovery from Infections // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2025. Vol. 41, Iss. 1. P. 54–58. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001068>.
155. Strategies to Prevent *Clostridioides difficile* Infections in Acute-Care Hospitals: 2022 Update / L.K. Kocielek, D.N. Gerding, R. Carri-co [et al.] // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2023. Vol. 44, Iss. 4. P. 527–549. DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2023.18>.
156. CDC’s Hospital-Onset *Clostridioides difficile* Prevention Framework in a Regional Hospital Network/N. A. Turner, J. Krishnan, A. Nelson [et al.] // *JAMA Network Open*. 2024. Vol. 7, Iss. 3. Art. No. e243846. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.3846>.
157. Carlson T. J., Gonzales-Luna A. J. Utilizing Antibiotics to Prevent *Clostridioides difficile* Infection: Does Exposure to a Risk Factor Decrease Risk? A Systematic Review // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020. Vol. 75, Iss. 10. P. 2735–2742. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa251>.
158. Evaluation of Primary Oral Vancomycin Prophylaxis Against *C. difficile* Infection During Autologous Stem Cell Transplantation / M. J. Williams, S. Atienza, E. Franzen [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. 2024. Art. No. ofae622. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae622>.
159. Alonso C. D. Oral Vancomycin to Prevent *Clostridioides difficile* in Stem Cell Transplant Recipients: The Last Frontier in Antimicrobial Prophylaxis // *Open Forum Infectious Diseases*. 2024. Vol. 11, Iss. 11. Art. No. ofae623. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae623>.
160. Lateral Effects of Infection Prevention Measures During COVID-19 Pandemic on Hospital-Acquired *Clostridioides difficile* Infection / E. Mylona, S. Kostourou, F. Veini [et al.] // *Journal of Infection Prevention*. 2024. Vol. 25, Iss. 6. P. 247–250. DOI: <https://doi.org/10.1177/17571774241251662>.
161. McFarland L.V., Goldstein E.J.C., Kullar R. Microbiome-Related and Infection Control Approaches to Primary and Secondary Prevention of *Clostridioides difficile* Infections // *Microorganisms*. 2023. Vol. 11, Iss. 6. Art. No. 1534. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061534>.
162. *Clostridium difficile* Infection: Review / J. Czepiel, M. Drozd, H. Pituch [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. Vol. 38, Iss. 7. P. 1211–1221. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>.

Информация об авторах

Александр Владимирович Устюжанин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Маргарита Александровна Устюжанина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-6902>

Татьяна Георгиевна Смирнова — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2920-2623>

Регина Игоревна Хлынова — кандидат медицинских наук, доцент, проректор по молодежной политике и воспитательной работе, доцент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1501-5590>

Екатерина Сергеевна Ворошилина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Софья Анатольевна Царькова — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Феде-

рации, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>

Василий Михайлович Петров — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9761-0950>

Люция Рифкатовна Закирова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3598-4199>

Учебное издание

Устюжанин Александр Владимирович,
Устюжанина Маргарита Александровна,
Смирнова Татьяна Георгиевна
и др.

**Инфекции, ассоциированные с *Clostridioides difficile*, у детей.
Этиология, клиника, лабораторная диагностика, терапия,
профилактика**

Учебно-методическое пособие

Редакторы П. О. Долинская, К. А. Поташев
Верстка Е. В. Ровнушкиной

Подписано в печать 29.04.2025. Формат 60×84 1/16.
Гарнитура Myriad Pro. Усл. печ.л. 5,58.
Уч.-изд.л. 4,47. Тираж 20 экз.

Уральский государственный медицинский университет
Редакционно-издательский отдел УГМУ
620028, Екатеринбург, Репина, 3
+7 (343) 214-85-65
rio@usma.ru

Отпечатано в ООО «Издательство УМЦ УПИ»
620049, Екатеринбург, ул. Лобачевского, 1
+7 (343) 362-91-16, +7 (343) 362-91-17
3629116@mail.ru



9 785001 680864