

C. difficile-инфекция у новорожденных: решенные и нерешенные вопросы

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, С. Г. ПЕРЛОВСКАЯ², О. В. РЫБАЛЬЧЕНКО³

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, РФ,

² ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» Москва, РФ,

³ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра физиологии, медицинский факультет, РФ

В статье представлен аналитический обзор работ отечественных и зарубежных авторов по проблеме изучения особенностей формирования микробиоты кишечника и факторов риска развития микродисбиоза у новорожденных с активацией условно патогенных бактерий (УПБ), в том числе *Clostridioides difficile*. Особое внимание уделено влиянию антибиотиков на состояние микробиоты кишечника и активацию токсигенных штаммов *C. difficile*. Приведены разнонаправленные взгляды на роль токсигенных штаммов *C. difficile* в развитии инфекционной патологии новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, антибиотики, *C. difficile*, факторы риска, клинические особенности

C. difficile-infection and microbiota in newborns: resolved and outstanding issues

L. N. Mazankova¹, S. G. Perlovskaya², O. V. Rubalchenko³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Children's City Hospital No 9, Moscow

³Educational and Research Medical Center in the Administrative Department of the President of the Russian Federation

The article presents an analytical review of the works of domestic and foreign authors on the problem of studying the peculiarities of the formation of the intestinal microbiota and risk factors for the development of microdysbiosis in newborns with the activation of opportunistic bacteria, including *C. difficile*. Special attention is paid to the effect of antibiotics on the state of the intestinal microbiota and the activation of toxigenic strains of *C. difficile*. Divergent views on the role of toxigenic strains of *C. difficile* in the development of infectious pathology of newborns are presented.

Keywords: newborns, antibiotics, *C. difficile*, risk factors, clinical features

Для цитирования: Л. Н. Мазанкова, С. Г. Перловская, О. В. Рыбальченко. *C. difficile*-инфекция у новорожденных: решенные и нерешенные вопросы. Детские инфекции. 2021; 20(3):39-47. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-39-47

For citation: L. N. Mazankova, S. G. Perlovskaya, O. V. Rubalchenko. *C. difficile*-infection and microbiota in newborns: resolved and outstanding issues. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):39-47. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-39-47

Информация об авторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (L. Mazankova, MD, Professor), д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней РМАНПО, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, Москва; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Перловская Светлана Геннадьевна (S. Perlovskaya), врач-педиатр, ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского, Москва; grow-up@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7014-5393>

Рыбальченко Оксана Владимировна (O. Rubalchenko, MD, Professor), д.б.н., профессор кафедры физиологии, Санкт-Петербургский государственный университет; ovr@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9758-0053>

Clostridium difficile, недавно переименованные в *Clostridioides difficile*, — анаэробные спорообразующие грамположительные бактерии, вызывающие заболевание — *C. difficile*-инфекцию (CDI), симптомы которой варьируют от легкой диареи до гемоколита и опасного для жизни псевдомембранозного колита [1]. По новой номенклатуре, с 2016 г. *C. difficile* относится к филе Firmicutes, классу Clostridia, порядку Eubacteriales, семейству Peptostreptococcaceae, роду Clostridiodes [2–4]. Клостридии-комменсалы, такие как *C. scindens*, *C. hylemonae*, *C. sordellii* и др., являются доминирующими представителями микробиоты кишечника, составляя 10⁴КОЕ/г или в 10⁵КОЕ/г и играют важную роль в поддержании его нормального функционирования [5].

Представительство нетоксигенных штаммов *C. difficile* в микробиоте кишечника здорового ребенка раннего возраста не превышает 10³КОЕ/г, у детей старшего возраста и взрослых допустимо их содержание не более 10⁵ КОЕ/г фекалий [6]. Источником колонизации обычно является окружающая среда, где эти бактерии находятся в виде спор. *C. difficile* являются первыми анаэробами, колонизирующими желудочно-кишечный

тракт (ЖКТ) детей, рожденных путем кесарева сечения (КС), при этом характерно более длительное формирование кишечной микробиоты с высокой степенью колонизации *C. difficile* [7].

C. difficile являются относительно частой причиной антибиотико-ассоциированной диареи у детей старшего возраста и взрослых, особенно когда ее возникновению предшествовало лечение антибиотиками, но считается крайне редкой у новорожденных и детей раннего возраста [1,8]. Согласно Руководству Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID), опубликованному в 2017 году, *C. difficile*-инфекция определяется наличием симптомов (обычно диареи), положительным результатом теста на токсины *C. difficile* или обнаружением токсигенной *C. difficile*, эндоскопическими или гистопатологическими данными, характерными для псевдомембранозного колита [9].

Проблема возможного развития *C. difficile*-инфекции у новорожденных до настоящего времени не решена. Известно, что от 25 до 70% новорожденных колонизи-

рованы *C. difficile* [1, 10–12]. В пределах этой возрастной группы *C. difficile* может рассматриваться как компонент индигенной микробиоты. В нескольких публикациях [10, 11] авторами показано, что в составе микробиоты детей раннего возраста обнаруживаются как нетоксигенные штаммы *C. difficile*, так и токсигенные. Данный факт подтверждается результатами работы Jangi S. и Lamont J.T. (2010), доказавших при обследовании 928 здоровых новорожденных, что 13% детей являются носителями токсигенных штаммов *C. difficile*, а 17% — нетоксигенных штаммов [13].

Гипотезы о причинах доклинической колонизации кишечника новорожденного ребенка токсигенными штаммами и невосприимчивости к ним до настоящего времени не доказаны, что не позволяет разработать эффективные подходы к диагностике и профилактике манифестации *C. difficile* — инфекции у детей этой возрастной группы.

Актуальным является проведение анализа современных исследований отечественных и зарубежных авторов по проблеме становления микробиоты кишечника новорожденных и взаимосвязи дисбиотических нарушений с колонизацией *C. difficile* при реализации развития инфекционной патологии ЖКТ.

В настоящее время доказано, что ребенок колонизируется отдельными представителями микробиоты матери в течение беременности, родов и в послеродовом периоде [1, 14]. Характер колонизации новорожденного ребенка зависит от многих факторов: гестационного возраста, способа родоразрешения, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий [15–19]. Микроорганизмы матери и санитарное состояние окружающей среды определяют состав первичной микробиоты кишечника новорожденного ребенка. Так, в работе J. Penders с соавт. показано, что у доношенных детей, рожденных естественным путем и находящихся на грудном вскармливании, формируется оптимальный состав кишечной микробиоты с высоким популяционным уровнем бифидобактерий и лактобактерий и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli* [20], а новорожденные, рожденные путем КС, чаще колонизированы бактериями сем. *Veillonellaceae* и *Clostridiaceae* [21–23], в том числе *C. difficile* (сем. *Peptostreptococcaceae*) [24]. Считается, что высокая численность представителей рода *Bifidobacterium* у младенцев способствует развитию и созреванию иммунной системы, а повышенная численность *C. lostridioides difficile* считается одной из основных зоокомиальных угроз, вызывающих тяжелые инфекции ЖКТ в младенчестве. В то же время по данным отечественных авторов (Кафарская Л.И., 2011), становление микробиоты новорожденных происходит динамично в течение 1-го месяца жизни [25]. С первых дней жизни ЖКТ ребенка интенсивно колонизируется аэробными и факультативно анаэробными бактериями: *E. coli*, другими энтеробактериями, энтерококками в концентрации

10^8 – 9 КОЕ/г и выше и стафилококками, которые снижают содержание кислорода в просвете кишечника и, таким образом, создают условия для колонизации облигатными анаэробами, к которым относится *C. difficile* [24]. Данный период в развитии кишечной микробиоты ребенка может быть определен, как «этап оппортунистической колонизации», который сопряжен со снижением факторов иммунологической защиты и возрастанием этиологической роли УПБ, в том числе *C. difficile*, в развитии эндогенного воспалительного процесса в кишечнике при метаболических нарушениях на фоне антибактериальной терапии [1].

Наиболее интересным фактом изучения микробиоты кишечника здоровых новорожденных является частота выделения токсигенных штаммов *C. difficile*, что затрудняет возможность интерпретации лабораторных результатов в диагностике заболеваний, связанных с этим возбудителем. Известно, что наличие у *C. difficile* токсинов TcdA/TcdB свидетельствует о потенциальном патогенном действии токсигенных штаммов, которое проявляется их провоспалительным, дезагрегирующим и цитотоксическим действием на клеточном уровне. Однако у новорожденных, несмотря на высокую степень колонизации токсигенными штаммами *C. difficile*-инфекция развивается крайне редко, что показано в работах [1, 11–13], однако причины невосприимчивости кишечника эпителия к токсинообразующим клостридиям до настоящего времени не изучены. Существуют гипотезы о том, что присутствие токсигенного штамма *C. difficile* может быть лишь биомаркером кишечного дисбиоза при отсутствии в кишечнике новорожденного рецепторов для токсинов *C. difficile* в сочетании с низкой способностью представителей нормальной микробиоты подавлять рост *C. difficile*, что приводит к их бессимптомному носительству [11, 27]. Работы, в которых обсуждаются механизмы нечувствительности рецепторов эпителия кишечника к токсинам *C. difficile* у новорожденных немногочисленны и не содержат достоверных научных доказательств. Единственное исследование, на которое часто ссылаются многие авторы, проведено Eglow R. et al. еще в 1942 г., когда было обнаружено снижение концентрации рецепторов к токсину А в подвздошной кишке новорожденных кроликов, по сравнению со взрослыми кроликами [28]. Утверждение о невозможности развития *C. difficile*-инфекции у новорожденных и детей раннего возраста из-за отсутствия рецепторов к токсину А в кишке основано на исследованиях, проведенных Lyerly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. в 90-е годы 20-го столетия [29]. Однако это не позволяет понять механизм невосприимчивости эпителиальных клеток кишечника новорожденных к токсинам А/В *C. difficile* и подтвердить однозначно роль токсигенных штаммов *C. difficile* в развитии инфекции у новорожденных.

Возможные гипотезы отсутствия клинически-значимых симптомов *C. difficile*-инфекции у новорожденных включают незрелость слизистой оболочки кишечника с

дефицитом рецепторов к токсинам *C. difficile*, а также ингибирующее влияние представителей индигенной микробиоты кишечника на рост *C. difficile* [30]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить значимость бессимптомной колонизации *C. difficile* и последующих изменений в микробиоте в младенчестве, детстве и в более позднем возрасте.

Важным фактором влияния на возможность активации токсигенных штаммов *C. difficile* является характер вскармливания. В литературе обсуждаются гипотезы о роли антител грудного молока в невосприимчивости новорожденных к токсинам А/В *C. difficile* [31]. Считается, что защитные свойства грудного молока частично опосредованы присутствием таких факторов, как иммуноглобулин (IgA), лактоферрин и дефензины [32, 33]. Наличие секреторного IgA значительно повышает барьерные функции слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, выполняя основную роль в формировании иммунного ответа на микробную колонизацию, блокируя адгезию патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам [34–36]. В отсутствие IgA в кишечнике отмечается рост УПБ, колонизация и адгезия их к эпителию слизистой оболочки, что запускает аномальные системные иммунные реакции [37]. Грудное молоко играет решающую роль в поддержании стабильной микробиоты кишечника, обеспечивая защиту от активации УПБ, в том числе *C. difficile* [38–40]. Сбалансированная связь между микробиотой ребенка и иммунной системой имеет ключевое значение для предотвращения эндогенных инфекций, ассоциированных с *C. difficile* [41, 42]. У новорожденных детей, получающих грудное вскармливание, выделяют ещё одну многочисленную группу анаэробных бактерий — *Ruminococcus* [43]. Известно, что

данные микроорганизмы продуцируют бактериоцин — руминококцин А, который ингибирует рост многих видов клостридий [14, 32], препятствуя развитию ассоциированных с ними воспалительных процессов. Сбалансированный состав микробиоты и влияние индигенных микроорганизмов на рост *C. difficile* в кишечнике лежит в основе бессимптомного носительства токсигенных штаммов *C. difficile*.

Важное значение для колонизации кишечника клетками *C. difficile* и развития *C. difficile*-инфекции у новорожденных имеет нарушение функционального состояния желчевыводящей системы. Доказано, что у новорожденных в состав желчи преимущественно входят первичные желчные кислоты, уровень которых снижается по мере роста и развития ребенка [44,45]. У детей старшего возраста желчь содержит преимущественно вторичные желчные кислоты, синтезируемые микроорганизмами кишечника [45, 46]. У детей раннего возраста желчь состоит в основном из двух первичных желчных кислот, желчной кислоты (холата) (CA) и хенодезоксихолевой кислоты (CDCA) [47], которые оказывают существенное влияние на формирование микробиоты у детей этой возрастной группы, характеризующейся преобладанием спорообразующих бактерий. Холаты увеличивают прорастание спор в терминальном отделе подвздошной кишки. С другой стороны, дезоксихолевая кислота (DCA) способствует снижению анаэробов, поступающих в слепую кишку из терминального отдела подвздошной кишки.

Процесс деконъюгации желчных кислот продолжается в слепой кишке, где в основном концентрируются анаэробные бактерии *Bacteroides spp.*, *Clostridia spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* Непатогенные

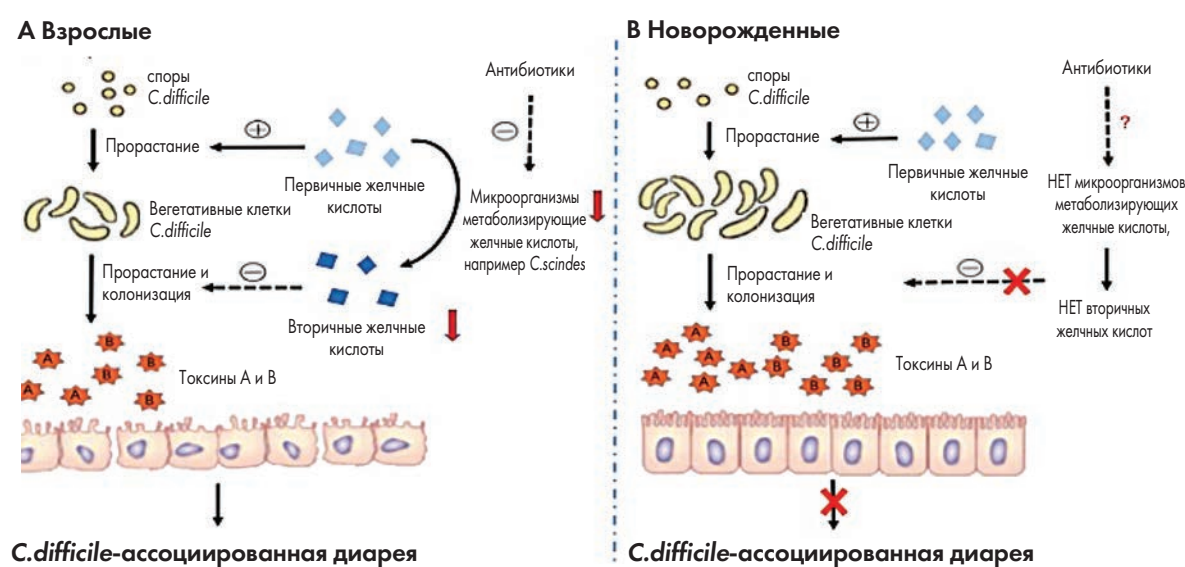


Рисунок 1. Различия в развитии *C. difficile*-инфекции у взрослых и младенцев в зависимости от характера желчных кислот (Cheng S., et. all, 2019) [53]
Figure 1. Differences in the development of *C. difficile* infection in adults and infants, depending on the nature of bile acids (Cheng S., et. all, 2019) [53]

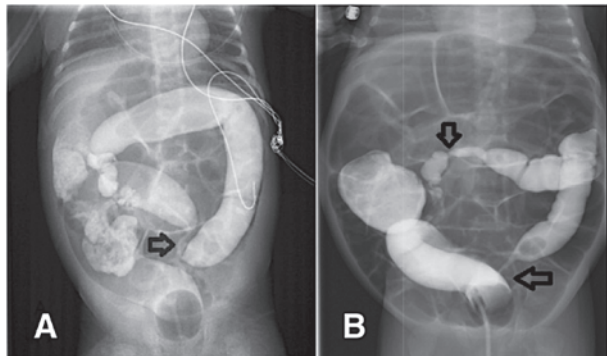


Рисунок 2. Стенозы на стыке сигмовидной и нисходящей ободочной кишки (А) и правой поперечной ободочной кишки (В) при обследовании с барием (Xie X. et al. 2018)
Figure 2. Stenoses at the junction of the sigmoid and descending colon (A) and the right transverse colon (B) when examined with barium (Xie X. et al. 2018)

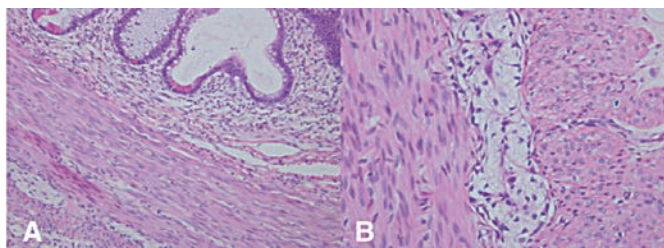


Рисунок 3. А — Фиброз собственной пластинки узкого сегмента. В — Нормальные ганглиозные клетки (Xie X. et al. 2018)
Figure 3. A — Fibrosis of the lamina propria of a narrow segment. B — Normal ganglion cells (Xie X. et al. 2018)

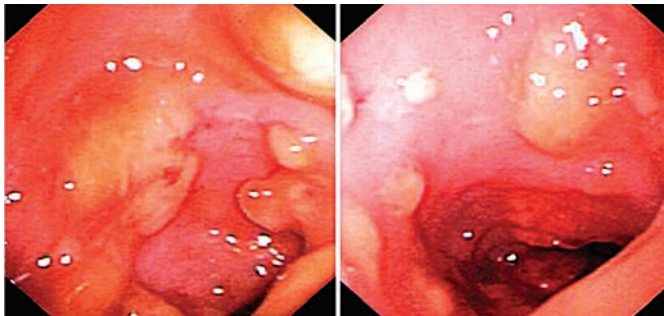


Рисунок 4. При колоноскопии видны псевдомембраны наряду с умеренно отечной слизистой оболочкой толстой кишки
Figure 4. Colonoscopy shows pseudomembranes along with moderately edematous colon mucosa

представители, такие как *C. scindens*, *C. hylemonae*, *C. hiranonis*, *C. sordelli* и *C. leptum* [48–51] способны превращать первичные желчные кислоты во вторичные, подавляющие рост УПБ, в том числе токсинообразующих клостридий, снижая риск развития инфекционного процесса. Однако, при нарушении этого процесса, на-

пример, на фоне применения цефалоспоринов, метаболизирующихся в желчи, повышается риск активации токсигенных *C. difficile*. В исследованиях Bartlett J.G. и его коллег [52] показано, что применение антибиотиков приводит к угнетению анаэробной популяции микроорганизмов и нарушению процессов синтеза вторичных желчных кислот, что способствует развитию антибиотико-ассоциированной *C. difficile*-инфекции (рис. 1) [64].

На рис. 1 представлен патогенез развития *C. difficile*-инфекции в зависимости от структуры желчных кислот и состояния микробиоты у взрослых и новорожденных. Первичные желчные кислоты способствуют прорастанию спор *C. difficile*, в то время как вторичные подавляют рост и колонизацию вегетативных клеток *C. difficile*. У взрослых (А) снижение числа микроорганизмов, участвующих в метаболизме желчных кислот (например, в последствии антибиотикотерапии) вызывает снижение уровня вторичных желчных кислот и, следовательно, способствует развитию *C. difficile*-инфекции, что приводит к диарее. У новорожденных (В) вторичные желчные кислоты не вырабатываются из-за отсутствия метаболически активных микроорганизмов. Следствием этого является неограниченное прорастание спор *C. difficile* и усиление роста и колонизации вегетативных форм, а также повышение уровня токсинообразования *C. difficile* без развития воспалительного процесса и клинических проявлений. Отсутствие диареи у новорожденных при наличии высокого уровня контаминации токсигенными штаммами *C. difficile* до настоящего времени непонятно, однако есть мнения о возможной патологической активации клеток *C. difficile* при назначении антибактериальных препаратов (цефалоспоринов), метаболизирующихся в печени, связанных с нарушением метаболической активности микробиоты и активации токсигенных штаммов *C. difficile*, однако это требует дальнейшего изучения [53].

Особое внимание следует уделять состояниям микробиоты кишечника новорожденных при разных воспалительных заболеваниях и применении антибиотиков, что может оказать влияние на развитие антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) и *C. difficile*-инфекции у новорожденных.

В последние годы уделяется много внимания влиянию пренатальных и внутриутробных антибиотиков на колонизацию кишечной микробиоты у младенцев, за рубежом проведены масштабные многоцентровые исследования. По общим оценкам около 40% женщин применяют антибиотики до рождения ребенка [54,55] и примерно 80% всех лекарств, назначаемых беременным женщинам, являются антибиотиками [56]. В систематическом обзоре T.H. Dierikx et al. (2020) представлены данные 10 исследований о влиянии пре- и интранатального применения антибиотиков на микробный состав кишечника новорожденных [57]. Сделано заключение, что введение антибиотиков во время беременности, по-видимому, оказывает глубокое влияние на колонизацию

цию кишечника младенцев, приводя к уменьшению альфа-разнообразия, количественному снижению доли представителей *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* с одновременным увеличением числа *Proteobacteria*. Эти эффекты были наиболее очевидны у доношенных рожденных естественных путем детей и сохранялись до двенадцати месяцев. Приводит ли вызванная антибиотиками экспансия протеобактерий в ЖКТ младенцев к повышенному риску патологии, остается пока неизвестным [58]. В группе новорожденных, матери которых получали антибактериальную терапию аминопенициллинами во время родов, наблюдалось достоверное снижение количества *Bifidobacterium spp.* (в среднем с 7,29 до 5,85 КОЕ/г), что может служить доказательством дисбиотических нарушений. Прямой корреляции между пре- и интранатальной антибактериальной терапией и колонизацией ЖКТ токсигенными штаммами *C. difficile* у новорожденных не выявлено ни в одном из исследований [57].

Многие авторы считают, что в условиях высокой распространенности бессимптомного носительства нельзя считать наличие токсинов А/В *C. difficile* доказательством их этиологической роли в развитии диареи у детей раннего возраста [59]. В связи с этим в программном заявлении Американской Академии Педиатрии содержится рекомендация ограничить тестирование на *C. difficile* у детей первых месяцев жизни, страдающих диареей, исключая случаи с тяжелыми нарушениями моторики, болезнью Гиршпрунга или при внутрибольничном инфицировании. Рекомендовано искать альтернативную этиологию даже у тех детей, у которых был получен положительный результат теста на токсины А/В *C. difficile* [11].

По мнению других авторов нельзя отрицать клиническую значимость *C. difficile* в развитии диареи у новорожденных, несмотря на малочисленность наблюдений и исследований. В литературе есть доказательства, которые подтверждают мнения авторов о том, что у новорожденных с гемоколитом и с некротическим энтероколитом новорожденных (НЭК) токсигенные штаммы *C. difficile* могут быть этиологически-значимыми агентами развития воспалительного процесса в кишечнике [10, 60–67]. Участие *C. difficile* в развитии НЭК в настоящее время является спорным. Большинство сообщений о вспышках некротического энтероколита, ассоциированного с *C. difficile*-инфекцией, у доношенных и недоношенных новорожденных описаны еще 1980–90-х гг. XX века [68–70]. В последние годы благодаря молекулярным методам диагностики и глубокому изучению метаболической активности фекальной микробиоты новорожденных установлена более четкая корреляционная связь между развитием НЭК и колонизацией другими представителями эндогенной микробиоты — *C. butyricum*, *C. perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. neonatale*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [71–76]. Кроме того, есть предположения, что колонизация нетоксиген-

ными штаммами *C. difficile* обеспечивает эффективную защиту от токсигенных штаммов *C. difficile* и заболеваний, опосредованных энтеротоксином *C. perfringens* [13, 77, 78]. В большинстве описанных случаев применялись антибиотики до появления клинических симптомов заболевания, что подтверждает их значимую роль в возникновении *C. difficile*-инфекции на фоне ААД и дисбиотических нарушений [67].

В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных описанию клинических особенностей *C. difficile*-инфекции у детей, получающих антибактериальную терапию, что является основным фактором риска, способствующим развитию этого заболевания. Показаны как типичные проявления *C. difficile*-инфекции, так и возможные варианты тяжелых антибиотико-ассоциированных диарей [79–81].

Как пример, можно привести клиническое наблюдение Xiaolong Xie с коллегами, опубликованное в 2018 г. [82]. Описан случай развития *C. difficile*-инфекции (TcdA/TcdB) и прогрессирующего стеноза толстой кишки у новорожденного мальчика после 10-дневного курса лечения меропенемом по поводу пневмонии. Консервативная терапия метронидазолом и ванкомицином привела к непродолжительному клиническому эффекту с повторным выделением *C. difficile* и рецидивом стеноза толстой кишки в катамнезе (рис. 2), что потребовало поэтапного хирургического лечения. Данный случай доказывает возможную этиопатогенетическую связь между воспалительным процессом, вызванным *C. difficile* и стенозом кишки, обусловленным фиброзом собственной пластинки в области стеноза (рис. 3).

В 2020 г. Eric Tibesar опубликовал сообщение о *C. difficile*-инфекции у 17-дневного доношенного мальчика [83]. Ребенок был госпитализирован по поводу отказа от еды, и частого водянистого стула с пятнами крови и слизи. После рождения в течение нескольких дней ребенок находился на грудном вскармливании, затем ввиду отсутствия грудного молока был переведен на искусственное питание. При поступлении в стационар в биохимии крови повышение АЛТ до 141 Ед/л при нормальном уровне АСТ и уровне альбумина 1,8 г/дл, повышение С-реактивного белка до 3,6 мг/дл при нормальном количестве лейкоцитов. Также при осмотре у мальчика отмечалось вздутие живота, в связи с чем были проведены обзорная рентгенограмма органов брюшной полости и клизма с барием, которые выявили утолщение стенки нисходящей ободочной кишки с большим количеством газов в тонкой кишке, но без признаков непроходимости или пневматоза. Посевы фекалий, мочи, крови, ликвора (проведена люмбальная пункция) — отрицательные. Ребенку была назначена эмпирическая антибактериальная терапия, он переведен на питание через назогастральный зонд. Стул оставался жидким, водянистым и с небольшим количеством крови, в связи с чем мальчику была назначена колоноскопия с биопсией.

Визуально слизистая оболочка толстой кишки выглядела отечной с множеством псевдомембран (рис. 4). В биоптате слизистой оболочки толстой кишки признаки воспаления (острого колита) с некрвоспалительным экссудатом, характерным для *C. difficile*-ассоциированного колита, данных за болезнь Гиршпрунга не было получено. Указаний на обследование на токсины *C. difficile* (TcdA/TcdB) в докладе нет. Однако пациенту был выставлен диагноз энтероколит, вызванный *C. difficile*, и он был переведен на метронидазол внутривенно. Через несколько дней самочувствие ребенка улучшилось, уменьшились симптомы интоксикации, восстановился аппетит, прекратились срыгивания, ребенок начал усваивать смесь самостоятельно, н/г зонд был удален, стул стал менее частым и более сформированным. В конечном итоге мальчик был выписан домой, в катамнезе никаких симптомов у него не отмечалось, в весе прибавлял, ПМР по возрасту.

Заключение

В настоящее время с учетом данных литературы по проблеме *C. difficile*-инфекции у новорожденных можно предполагать неоднозначную роль *C. difficile* как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов, в этиопатогенезе инфекционного поражения ЖКТ.

Существуют различные гипотезы, объясняющие факт присутствия как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов *C. difficile* в норме, а также гипотезы о взаимодействии между различными факторами риска развития дисбактериоза в зависимости от характера вскармливания, метаболизма желчных кислот, приема антибактериальной терапии и связи этих факторов с *C. difficile*-инфекцией, протекающей с явлениями энтероколита и гемоколита.

C. difficile — условно патогенный микроорганизм, присутствие даже токсигенных штаммов которого в микробиоте новорожденного не всегда коррелирует с риском развития заболевания в связи с формированием окна толерантности и возможным отсутствием рецепторов к токсину. Степень колонизации зависит от характера родоразрешения, вскармливания, длительности пребывания в госпитальных условиях и применения антибактериальных препаратов. Антибиотико-ассоциированная *C. difficile*-инфекция отличается патогенетическими и иммунными особенностями развития и течения у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Важно отметить, что, несмотря на высокий уровень бактериальной колонизации, клинические признаки инфекции у детей встречаются редко. Сочетание особенностей кишечного и желчного метаболизма, формирование микробиоты и иммунотолерантности организма детей раннего возраста (новорожденных и детей 1-го года жизни) позволяет предположить мультифакториальность процесса развития *C. difficile*-инфекции у данной возрастной группы. А незрелость иммунных ответов

и ослабленные реакции провоспалительных цитокинов у новорожденных и детей первых месяцев жизни вероятнее всего играют ключевую роль в небольшом проценте развития тяжелых форм *C. difficile*-инфекции [84, 85].

Своевременная диагностика заболевания при наличии факторов риска имеет большое значение для проведения рационального лечения. Необходимы дальнейшие исследования с расширением диагностического алгоритма, который может пролить свет на механизм развития заболевания и разработки тактики ведения больных с *C. difficile*-инфекцией и профилактики.

Однако, с точки зрения доказательной медицины исследований на уровне популяции по данной проблеме в настоящее время недостаточно, чтобы понять механизм носительства токсигенных штаммов в высоких концентрациях в ЖКТ у одних новорожденных и активного влияния этих же штаммов на развитие инфекционного заболевания у других. Возможно обсуждение влияния иммунобиологических процессов, обусловленных состоянием микробиоты кишечника.

Существует бимодальное распределение заболеваемости *C. difficile*-инфекцией в детском возрасте с пиками в раннем детстве и в позднем подростковом возрасте [86, 87]. На основании исследования гуморального ответа есть предположение, что «естественная иммунизация» токсинами А и В (TcdA/TcdB) в младенчестве на фоне колонизации токсигенными штаммами *C. difficile* может защищать от *C. difficile*-инфекции до позднего подросткового возраста за счет высокого титра нейтрализующих антител IgA, IgG к токсину В [88]. Однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения. Понимание связи между «антитоксиновым» гуморальным иммунным ответом против *C. difficile*, приобретенным в младенчестве/детстве, и последующей профилактикой *C. difficile*-инфекции важно из-за роста заболеваемости данной инфекции у детей [89].

До тех пор, пока не будут раскрыты сложные механизмы взаимоотношений клеток *C. difficile* и других представителей микробиоты на молекулярно-генетическом уровне вряд ли будет окончательно решен вопрос о том, почему новорожденные чаще бессимптомно колонизированы этим патогеном, тогда как у детей старшего возраста и у взрослых развивается тяжелое инфекционное заболевание. Благодаря более детальному изучению свойств *C. difficile* молекулярно-генетическими методами и определению маркера, который позволит отличить инфицирование пациентов токсигенными штаммами от развития заболевания с участием этого возбудителя возможно будет усовершенствовать диагностику, тактику лечения и профилактику *C. difficile*-инфекции у детей с учетом комплексной оценки факторов риска пациента и лабораторных критериев патогенности, с ограничением показаний к антибактериальной терапии и своевременному назначению пробиотиков с иммунобиологическими свойствами.

Литература/References:

1. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:336. [Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. *Microdisbiosis and Endogenous Infections: A Guide for Physicians*. M.: GEOTAR-Media, 2018:336. (In Russ.)]
2. Lawson P.A., Citron D.M., Tyrrell K.L., and Finegold S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) *Prevot* 1938. *Anaerobe*, 2016; 40:95–99.
3. Yutin N., Galperin M.Y. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ. Microbiol.* 2013; 15:2631–2641.
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>
5. Lopetuso LR, Scalfaferrri F, Petito V, Gasbarrini A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathog*, 5:23, 2013. doi:10.1186/1757-4749-5-23.
6. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*, 2004; 53:1388–1389.
7. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника: Методические рекомендации. М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2007:86. [Bondarenko V.M., Likhoded V.G. *Microbiological diagnosis of intestinal dysbiosis: Methodical recommendations*. M.: NIIEМ im. N.F. Gamalei RAMN, 2007:86. (In Russ.)]
8. McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr*, 2000; 31:220–31. [Accessed 14 September, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997362>.
9. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. 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). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19; 66(7):987–994. doi: 10.1093/cid/ciy149. PMID:29562266
10. Enad D, Meislich D, Brodsky NL, Hurt H. Is *Clostridium difficile* a pathogen in the newborn intensive care unit? A prospective evaluation. *J Perinatol*. 2015;17:355–9 [Accessed 14 September, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9373839>.
11. Schutze GE, Willoughby RE. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013;131:196–200. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2992>.
12. Adlerberth I, Huang H, Lindberg E, Åberg N, Hesselmar B, Saalman R, et al. Toxin-producing *Clostridium difficile* strains as long-term gut colonizers in healthy infants. *J Clin Microbiol*. 2014; 52:173–9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01701-1713>.
13. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51:2–7. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d29767>.
14. Morelli L. Postnatal development of intestinal microflora as influenced by infant nutrition. *J Nutr*. 2008; 138(9):1791–1795.
15. Palmer C., Bik E. M., DiGiulio D. B., Relman D. A., and Brown P. O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, vol. 5, no. 7, article e177, 2007.
16. Николаева И.В. Формирование кишечной микрофлоры ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Детские инфекции*. 2011; 10(3). [Nikolaeva I.V. Formation of the intestinal microflora of the child and factors affecting this process. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2011; 10(3). (In Russ.)]
17. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2003; 2:30–33. [Samsygina G.A. Features of the formation of intestinal biocenosis and intestinal dysbiosis. *Pediatriya. Consilium Medicum. Supplement*. 2003; 2: 30–33. (In Russ.)]
18. Урсова Н.И. Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum*. 2005; 7(2): 56–59. [Ursova N.I. Features of the formation of microbiocenosis in infants and intestinal dysbiosis. *Pediatriya. Consilium medicum. Supplement*. 2005; 7(2): 56–59. (In Russ.)]
19. Буланов Р. Л., Г. Н. Чумакова, Т. А. Бажукова, О. В. Лебедева. Особенности формирования микроэкологии новорожденного при абдоминальном родоразрешении. *Экология человека*. 2008; 9:37–41. [Bulanov R.L., G.N. Chumakova, T.A. Bazhukova, O.V. Lebedeva. Features of the formation of the microecology of a newborn with abdominal delivery. *Ekologiya Cheloveka*. 2008; 9:37–41. (In Russ.)]
20. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006; 118(2):511–21.10.
21. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(1):19–25. doi: 10.1097/00005176-199901000-00007.
22. Kabeerdoss J, Ferdous S, Balamurugan R, Mechenro J, Vidya R, Santhanam S, Jana AK, Ramakrishna BS. Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis. *J Nutr Sci*. 2013; 2:e18. doi: 10.1017/jns.2013.6.
23. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrne S, Orfei L, Åberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(2):343–350. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018.
24. Pandey PK, Verma P, Kumar H, Bavdekar A, Patole MS, Shouche YS. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp prevalence in vaginally born infants. *J Biosci*. 2012; 37(6):989–998. doi:10.1007/s12038-012-9268-5.
25. Кафарская Л.И., Шуникова М.Л., Ефимов Б.А. и др. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков. *Педиатрическая фармакология*, 2011; 2(8): 94–8. [Kafarskaya L.I., Shunikova M.L., Efimov B.A. and other Features of the formation of microflora in young children and the ways of its correction using probiotics. *Pediatric Pharmacology*, 2011; 2(8): 94–8/ (In Russ.)]
26. Favier CF, de Vos WM, Akkermans ADL. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe*. 2003; 9:219–22.
27. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*, 1998; 26. [Accessed 21 October, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597221> 1027-34–6.
28. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel EJ, O'Keane CJ, Gong D, et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest*, 1992; 90:822–9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI115957>.
29. Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev*, 1988; 1:1–18. [Accessed 18 September, 2015].

30. Pant C, Deshpande A, Altaf MA, Minocha A, Sfera TJ. *Clostridium difficile* infection in children: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(8):967–984. doi:10.1185/03007995.2013.803058.
31. Hammerschmidt S, Talay SR, Brandtzaeg P, Chhatwal GS. SpsA, a novel pneumococcal surface protein with specific binding to secretory immunoglobulin A and secretory component. *Mol Microbiol.* 1997; 25(6): 1113–24.
32. Dabard J, Bridonneau C, Phillippe C, Anglade P, Molle D, Nardi M, Ladiré M, Girardin H, Marcille F, Gomez A, Fons M. Ruminococcin A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2001 Sep; 67(9):4111–8.
33. Lönnerdal, B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun; 77(6):1537S–1543S. Review.
34. Macpherson, A.J.; Yilmaz, B.; Limenitakis, J.P.; Ganai-Vonarburg, S.C. IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota. *Annu. Rev. Immunol.* 2018, 36:359–381.
35. Wang, M.; Li, M.; Wu, S.; Lebrilla, C.B.; Chapkin, R.S.; Ivanov, I.; Donovan, S.M. Fecal Microbiota Composition of Breast-Fed Infants is Correlated With Human Milk Oligosaccharides Consumed. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, 60, 825–833. [CrossRef] [PubMed]
36. Newburg D.S.; Walker W.A. Protection of the Neonate by the Innate Immune System of Developing Gut and of Human Milk. *Pediatr. Res.* 2007, 61:2–8.
37. Stefka AT. et al. Commensal bacteria protect against food-allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Sep 9; 111(36): 13145–50. doi:10.1073/pnas.1412008111. Epub 2014 Aug 25.
38. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, McKenzie AN, Huffnagle GB. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen and interleukin-13. *Infect Immun.* 2005 Jan; 73(1):30–8.
39. Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, et al. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol.* 2016 May 1; 196(9): 3768–79. doi:10.4049/jimmunol.1502322.
40. Beura LK, Hamilton SE, Bi K, et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. *Nature.* 2016 Apr 28; 532(7600):512–6. doi: 10.1038/nature17655.
41. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol.* 2010 Jan; 11(1):28–35. doi: 10.1038/ni.1801. Epub 2009 Dec 17. Review.
42. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun 8; 336(6086): 1268–73. doi: 10.1126/science.1223490. Epub 2012 Jun 6. Review.
43. Favier CF, de Vos WM, Akkermans ADL. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe.* 2003; 9:219–22.
44. Barbara L, Lazzari R, Roda A, et al. Serum bile acids in newborns and children. *Pediatr Res.* 14: 222–225, 1980. doi:10.1203/00006450-198011000-00014.
45. Suchy FJ, Balistreri WF, Heubi JE, Searcy JE, Levin RS. Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology.* 80:1037–1041, 1981. doi:10.1016/0016-5085(81)90078-0.
46. Encrantsz JC, Sjovall J. On the bile acids in duodenal contents of infants and children. Bile acids and steroids 72. *Clin Chim Acta.* 4:793–799, 1959. doi:10.1016/0009-8981(59)90030-0.
47. Huang CT, Rodriguez JT, Woodward WE, Nichols BL. Comparison of patterns of fecal bile acid and neutral sterol between children and adults. *Am J Clin Nutr.* 29:1196–1203, 1976. doi:10.1093/ajcn/29.11.1196.
48. Kitahara M, Takamine F, Imamura T, Benno Y. *Clostridium hiranonis* sp. nov., a human intestinal bacterium with bile acid 7 α -dehydroxylating activity. *Int J Syst Evol Microbiol.* 51:39–44, 2001. doi:10.1099/00207713-51-1-39.
49. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 7:22–39, 2016. doi:10.1080/19490976.2015.1127483.
50. Reed AD, Theriot CM. Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition for Nutrients to Colonization Resistance against *Clostridioides difficile* by Commensal *Clostridium*. *Microorganisms.* 2021 Feb 12; 9(2):371. DOI:10.3390/microorganisms9020371.
51. Studer N, Desharnais L, Beutler M, Brugiroux S, Terrazos MA, Menin L, Schürch CM, McCoy KD, Kuehne SA, Minton NP, Stecher B, Bernier-Latmani R, Hapfelmeier S. Functional intestinal bile acid 7-dehydroxylation by *Clostridium scindens* associated with protection from *Clostridium difficile* infection in a gnotobiotic mouse model. *Front Cell Infect Microbiol.* 6:191, 2016. doi:10.3389/fcimb.2016.00191.
52. Bartlett JG. *Clostridium difficile* infection: pathophysiology and diagnosis. *Semin Gastrointest Dis.* 8:12–21, 1997.
53. Cheng S, Zhu L, Faden HS. Interactions of bile acids and the gut microbiota: learning from the differences in *Clostridium difficile* infection between children and adults. *Physiol Genomics.* 2019 Jun 1; 51(6):218–223. doi:10.1152/physiolgenomics.00034.2019.
54. Martinez de Tejada B. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(8): 7993–8009.
55. Ledger WJ, Blaser MJ. Are we using too many antibiotics during pregnancy. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2013; 120(12):1450–2.
56. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(11): 1052–62.
57. Dierikx TH, Visser DH, Benninga MA, et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *J Infect.* 2020 Aug; 81(2):190–204. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.002. Epub 2020 May 7.
58. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, Binda C, Gasbarrini A. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 9351507.
59. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(suppl 1): S81–S92 pmid: 18840091
60. Morinville V, McDonald J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 200 Canadian children. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:497–501 [Accessed 15 September, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107901>.
61. Samady W, Bush R, Pong A, Andrews A, Fisher ES. Predictors of *Clostridium difficile* infections in hospitalized children. *J Hosp Med.* 2014; 9:94–8. <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.2135>.
62. Duleba K, Pawłowska M, Wietlicka-Piszcz M. *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33:201–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1946-1>.
63. Vesikari T, Isolauri E, Mäki M, Grönroos P. *Clostridium difficile* in young children. Association with antibiotic usage. *Acta Paediatr Scand.*

- 1984; 73:86–91 [Accessed 15 September, 2015].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6702456>.
64. Ferreira CEA, Nakano V, Durigon EL, Avila-Campos MJ. Prevalence of *Clostridium* spp. and *Clostridium difficile* in children with acute diarrhea in São Paulo city, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98:444–51. [Accessed 12 September, 2015].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12937752>.
65. Pai S, Aliyu SH, Enoch DA, Karas JA. Five years experience of *Clostridium difficile* infection in children at a UK tertiary hospital: proposed criteria for diagnosis and management. *PLoS One*. 2012; 7:e51728.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051728>.
66. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a populationbased study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1401–6.
[http://dx.doi.org/10.1093/cid/ cit075](http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit075).
67. Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, Carrol ED, et al. The role of *Clostridium difficile* in the paediatric and neonatal gut – a narrative review. *Review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jul; 35(7): 1047–57.
 doi: 10.1007/s10096-016-2639-3
68. Lishman AH, Al Jumaili U, Elshibly E. *Clostridium difficile* isolation in neonates in a special care unit. Lack of correlation with necrotizing enterocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1984; 19(3): 441–444.
69. Han VK, Sayed H, Chance GW. An outbreak of *Clostridium difficile* necrotizing enterocolitis: a case for oral vancomycin therapy. *Pediatrics*. 1983; 71(6): 935–941.
70. Mathew OP, Bhatia JS, Richardson CJ. An outbreak of *Clostridium difficile* necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1984; 73(2):265–266.
71. Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der Hardt H, Poets CF. Necrotizing enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr*. 1999; 158: 67–70.
72. Alfa MJ, Robson D, Davi M, Bernard K, Van Caesele P, Harding GK. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel *Clostridium* species in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2002; 35:S101–S105.
73. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80:F167–F173.
74. Schwartz A, Gruhl B, Lobnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res*. 2003; 54: 393–399.
75. Millar MR, Linton CJ, Cade A, Glancy D, Hall M, Jalal H. Application of 16S rRNA gene PCR to study bowel flora of preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol*. 1996; 34:2506–2510.
76. Wilson KH, Sheagren JN. Antagonism of toxigenic *Clostridium difficile* by nontoxigenic *C. difficile*. *J Infect Dis*. 1983; 147: 733–6.
77. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptoms colonization by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhea. *Lancet*. 1998; 351:633–6.
78. Fardou H, Heida, Anne G. J. F. van Zoonen, et al. A Necrotizing Enterocolitis-Associated Gut Microbiota Is Present in the Meconium: Results of a Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases*, April 2016; 62(7), 1:863–870.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw016>.
79. Мазанкова Л.Н., Юнес Б., Горбунов С.Г., Курохтина И.С. Эпидемиология и клинические варианты *Clostridium difficile*-инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2012. 3:39–42. [Mazankova L.N., B. Yunes, S.G. Gorbunov, I.S. Kurokhtina. Epidemiology and clinical variants of *Clostridium difficile* infection on the background of antimicrobial therapy in children. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2012. 3:39–42. (In Russ.)]
80. Юнес Б. Роль *Clostridium difficile* в формировании антибиотик-ассоциированной диареи у детей: автореферат. М., 2013:25. [Yunes B. Role *Clostridium difficile* in the formation of antibiotic-associated diarrhea in children: Abstract. ... PhD. M., 2013:25. (In Russ.)]
81. Мазанкова Л.Н., С.Г. Перловская, И.С. Курохтина, С.В. Лебедева. Особенности течения *Clostridia difficile*-инфекции у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2016; 95(6):122–130. [Mazankova L.N., S.G. Perlovskaya, I.S. Kurokhtina, S.V. Lebedev. Features of the course of *Clostridia difficile* infection in young children. *Pediatriya*. 2016; 95(6):122–130. (In Russ.)]
82. Xie X, Xiang B, Wu Y, Zhao Y, Wang Q, Jiang X. Infant progressive colonic stenosis caused by antibiotic-related *Clostridium difficile* colitis – a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2018 Oct 9; 18(1):320.
 doi: 10.1186/s12887-018-1302-9.
83. Tibesar E. *Clostridium difficile* Infection in a Very Young Infant with Pseudomembranous Colitis Noted on Endoscopy. *Case Rep Gastroenterol*. 2020 Oct 27; 14(3):522–526.
 doi: 10.1159/000508916. eCollection 2020 Sep-Dec.PMID: 33250692
84. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., Belzer C., Knol, J. The first thousand days—Intestinal microbiology of early life: Establishing a symbiosis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2014, 25:428–438.
85. Kamada N., Chen G.Y., Inohara N., Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat. Immunol*. 2013, 14: 685–690.
86. Khanna S., Baddour L.M., Huskins W.C., et al. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(10):1401–6.
87. Wendt J.M., Cohen J.A., Mu Y., et al. *Clostridium difficile* Infection Among Children Across Diverse US Geographic Locations. *Pediatrics*. 2014; 133(4): 651–8.
88. Larry K. Kocielek, Robyn O. Espinosa, Dale N. Gerding et al. Natural *Clostridioides difficile* Toxin Immunization in Colonized Infants. *Clinical Infectious Diseases*, 15 May 2020, 70(10): 2095–2102.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz582>
89. Tamma P.D., Sandora T.J. *Clostridium difficile* Infection in Children: Current State and Unanswered Questions. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012; 1(3): 230–43.

Статья поступила 02.07.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
 Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.