

ДИАРЕЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С CLOSTRIDIUM DIFFICILE, В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

И.А. Ключникова¹, Д.А. Попов², И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹, И.В. Терещенко¹, Н.В. Дмитриева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

Diarrhea associated with Clostridium difficile in the oncology clinic

I.A. Klyuchnikova¹, D.A. Popov², I.N. Petukhova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, N.S. Bagirova¹, I.V. Tereshchenko¹, N.V. Dmitrieva¹

¹National Medical Research Cancer Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Провести типирование токсигенных штаммов Clostridium difficile, полученных от онкологических больных, находящихся в стационаре.

Материалы и методы. В исследование было включено 130 пациентов с Clostridium difficile ассоциированной диареей из хирургических и терапевтических отделений. Сначала методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе miniVidas фирмы «BioMérieux SA» (Франция) определяли наличие в кале токсинов A+B+. Для скрининга с помощью метода ПЦР в реальном времени было отобрано 26 токсигенных Clostridium difficile. Для исследования использовали систему GeneXpert фирмы «Cepheid» (Швеция).

Результаты. Из 1287 пациентов с диареей, проходивших лечение в стационаре НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, положительный результат на токсин A+B+ Clostridium difficile оказался у 130 пациентов (10,1%). Для исследования с помощью метода ПЦР в реальном времени было взято 26 образцов. Средний возраст больных — 57 лет. 10 (38,5%) токсигенных штаммов определили как гипервирулентный риботип. 7/10 штаммов были выделены в течение 3 последовательных месяцев. Средний возраст пациентов с гипервирулентным штаммом составил 45 лет. Пациенты, участвовавшие в исследовании, в большинстве случаев были из хирургических отделений (61,5%), из терапевтических — 34,7%.

Заключение. Исследование показало, что распространенность Clostridium difficile инфекции в нашей клинике ниже, чем в других странах. Несмотря на то, что гипервирулентные штаммы составили 1/3 от всех типированных Clostridium difficile, на них надо обратить особое внимание. Несвоевременная диагностика, запаздывание с началом специфической терапии у онкологических пациентов может привести к ухудшению качества жизни и в отдельных случаях привести к летальному исходу. ПЦР-диагностика позволяет определить гипервирулентный риботип и провести эпидемиологические мероприятия, направленные на предотвращение локальных вспышек в стационаре.

Abstract

Purpose of the study. To conduct typing of toxigenic strains of Clostridium difficile, obtained from oncological patients who are in hospital.

Material and Methods. The study included 130 patients with Clostridium difficile — associated diarrhea. First, the presence of toxins A+B+ in the feces was determined by enzyme immunoassay on an automatic miniVidas analyzer from BioMérieux SA (France). For screening using real-time PCR, 26 toxigenic Clostridium difficile were selected. For the study used the system GeneXpert company «Cepheid» (Sweden).

Results. Of the 1287 patients with diarrhea who were treated in an oncologic hospital, 130 (10,1%) tested positive for toxin A+B+ Clostridium difficile. For the study using real-time PCR, 26 samples were taken. The average age of patients is 57 years. 10 (38,5%) toxigenic strains were identified as hypervirulent ribotype. 7/10 strains were isolated for 3 consecutive month. The average age of patients with hypervirulent strains was 45 years. Patients participating in the study, in most cases were from the surgical departments — 61,5%, from the therapeutic — 34,7%.

Conclusion. The study showed that the prevalence of Clostridium difficile infection in our clinic is lower than in other countries. Although hypervirulent strains accounted for 1/3 of all typed Clostridium difficile, special attention should be paid to them. Delayed diagnosis, delay in the onset of specific therapy in cancer patients can lead to a deterioration in the quality of life and in some cases be fatal. PCR diagnostics can determine the hypervirulent ribotype and carry out epidemiological measures aimed at preventing local outbreaks in the hospital.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, токсины А и В, бинарный токсин, гипервирулентный риботип, онкологические больные, антибиотик-ассоциированная диарея.

Введение

Clostridium (Clostridioides) difficile – анаэробная грамположительная спорообразующая палочка, является наиболее частой причиной внутрибольничной антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) [1,2]. Пациенты со злокачественными опухолями особенно восприимчивы к инфекции, вызванной *C.difficile* (КДИ), вследствие многих факторов риска, включая госпитализацию, воздействие антибиотиков и химиотерапию. Диарея является частым побочным эффектом противоопухолевых препаратов. У онкологических пациентов, получающих химиотерапию, трудно отличить диарею, связанную с введением цитостатиков, от ААД, обусловленной *C.difficile* [3].

Согласно общепринятому определению, ААД – это три и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, развившихся на фоне или после применения антибактериальных средств, а также через 48 ч с момента поступления пациента в больницу [4]. В развитых странах это один из ведущих внутрибольничных патогенов, связанных с диареей. По данным Европейского центра распространённости и контроля заболеваемости (ECDC), 48% желудочно-кишечных инфекций в больницах были вызваны *Clostridium difficile*, она является восьмым в списке патогенов, вызывающих внутрибольничные инфекции [5]. Увеличение заболеваемости и тяжести КДИ привело к серьёзной экономической нагрузке на здравоохранение из-за затрат, связанных с лечением и длительным пребыванием пациентов в стационаре. Затраты оцениваются в 725 миллионов долларов в год в Северной Америке [2, 6]. С 2000 г. отмечалось увеличение частоты инфекций, вызванных *C.difficile*. Ученые выявили новый вирулентный штамм возбудителя, ставший причиной вспышек в Северной Америке, – B1/NAP1/027, который затем распространился из Северной Америки в Европу. Этот штамм характеризуется более высоким показателем заболеваемости и смертности [7,8]. Впоследствии эпидемии, вызванные RT 027, наблюдались во многих больницах Европы. Появление и быстрое распространение этого эпидемического штамма было связано с его устойчивостью к часто используемым фторхинолонам с антианаэробной активностью [5]. И антибиотикоустойчивость, и связь с более тяжёлым течением заболевания позволили назвать этот штамм «гипервирулентный» RT 027 [2].

Основными факторами вирулентности энтеропатогенных штаммов *C.difficile* являются: токсин А

Key words: *Clostridium difficile*, toxins A and B *Clostridium difficile*, binary toxin, hypervirulent ribotype, cancer patients, antibiotic-associated diarrhea.

(tcdA) и токсин В (tcdB). Энтеротоксин А повреждает слизистую оболочку кишечника, вызывает развитие воспалительного процесса и усиливает секрецию жидкости. Цитотоксин В необходим для окончательного развития заболевания. Исследования на животных показали, что токсины разрушают цитоскелет и плотные соединения эпителиальных клеток и вызывают апоптоз, а также являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов. Около 20% токсигенных *C.difficile* продуцируют бинарный токсин (CDT) [9–11]. Он вызывает деполимеризацию F-актина и перегруппировку актинового цитоскелета. Таким образом, нарушается динамический баланс между актином и микротрубочками в клетках-мишенях и усиливается воспаление, вызванное Tcd A и Tcd B [12].

Более 90% случаев инфекции, вызванной *C. Difficile*, связано с приемом антибактериальных препаратов [13]. Основными причинами назначения антибиотиков являются респираторные инфекции, сепсис, фебрильная нейтропения, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные раневые инфекции [6, 14]. Механизм, посредством которого антибиотики вызывают повреждение кишечника, обусловлен угнетением резидентной интестинальной микрофлоры и размножением условно-патогенных микроорганизмов [4]. Изменения могут быть как краткосрочными, так и долгосрочными. Восстановление состава микрофлоры может быть неполным и зависит от возраста, питания, а уменьшение разнообразия микроорганизмов кишечника связано с процессом старения. Различия также наблюдаются между здоровыми носителями и заболевшими [15]. Произошедшие изменения позволяют спорам *C.difficile* переходить в вегетативные клетки и продуцировать токсины [16]. Споры могут сохраняться в течение нескольких месяцев в больнице на различных поверхностях и предметах [17]. Споры с кожи носителей легко перемещаются на руки. 87% штаммов с кожи и 58% с объектов окружающей среды совпадают со штаммом в кале [18]. Сами пациенты также играют немаловажную роль в передаче инфекции. Они реже соблюдают правила гигиены рук в больнице, чем дома, из-за ограничения мобильности и восприятия чистоты медицинского учреждения [19].

Цель исследования – учитывая отсутствие информации о типировании штаммов *C. difficile* в российских больницах, это исследование было направлено на определение молекулярной харак-

теристики *C.difficile*, выделенных от онкологических больных, проходящих лечение в стационаре. Типирование штаммов является важным моментом для понимания различных аспектов эпидемиологии и предотвращения вспышек заболевания.

Задачи исследования

1. Определить частоту заболеваемости *C.difficile* у онкологических больных, проходящих лечение в стационаре.
2. Провести молекулярное типирование токсигенных штаммов.
3. Характеристика пациентов с *C.difficile* ассоциированной диареей.

Материалы и методы

В исследование было включено 130 пациентов из хирургических и терапевтических отделений с диареей и положительным результатом на токсины А и В *C.difficile*, которые проходили лечение в онкологической клинике. Сначала методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе miniVidas фирмы «BioMérieux SA» (Франция) определяли наличие токсинов А+В+ *C.difficile*. Затем 26 образцов *C.difficile* были подвергнуты скринингу с помощью системы GeneXpert фирмы «Cepheid» (Швеция). Это автоматизированная полимеразная цепная реакция в реальном времени. Анализ представляет собой качественный диагностический тест *in vitro* для обнаружения последовательностей токсина В (tcdB), бинарного токсина (CDT) и наличие мутированного гена tcdC в образцах, а также позволяет предположительно идентифицировать высоковирулентный эпидемический штамм *C.difficile* 027/NAP1/B1. Картриджи являются автономными, поэтому перекрестное загрязнение между образцами исключается.

Варианты интерпретации результатов:

Обнаружены последовательности ДНК-мишени токсигенной *C. difficile*

| | | |
|-------|------------|------|
| Tox B | Binary tox | TcdC |
| Pos | Neg | Neg |

Обнаружены последовательности ДНК-мишени 027/NAP1/B1 у токсигенной *C.difficile*. – гипервирулентный риботип

| | | |
|-------|------------|------|
| Tox B | Binary tox | TcdC |
| Pos | Pos | Pos |

Последовательности ДНК-мишени токсигенной *C.difficile* не обнаружены.

| | | |
|-------|------------|------|
| Tox B | Binary tox | TcdC |
| Neg | Neg | Neg |

Результаты и обсуждение

Из 1287 пациентов с диареей, проходивших лечение в стационаре онкологической клиники, положительный результат на токсины А и В *C.difficile* оказался у 130 пациентов (10,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность КДИ среди онкологических пациентов в период 2016–2018 гг.

| Период наблюдения | Количество обследованных | Положительные случаи n = 130 |
|-------------------|--------------------------|------------------------------|
| 2016 | 358 | 41 (11,5%) |
| 2017 | 577 | 53 (9,2%) |
| 2018 | 352 | 36 (10,2%) |
| Всего | 1287 | 130 (10,1%) |

Заболеваемость КДИ за последние 3 года существенно не менялась.

Для исследования с помощью метода ПЦР в реальном времени было взято 26 образцов в порядке их поступления в лабораторию с доказанной инфекцией *C.difficile*. Женщины составили 16 (61,5%), мужчины 10 (38,5%). Средний возраст – 57 лет (от 18 до 80 лет).

Пациенты, участвовавшие в исследовании, в большинстве случаев были из хирургических отделений (61,5%), из терапевтических – 34,7%. Хирургические больные преимущественно находились в отделении онкопроктологии – 15,4% и опухолей головы и шеи – 15,4%, а терапевтические – в онкогематологии – 15,4% и отделении химиотерапии – 19,3% (табл. 2).

Метод ИФА позволил определить наличие в стуле токсинов А+В+ *C.difficile* у 130 из 1287 пациентов с диареей. С помощью ПЦР-типирования 26 образцов были исследованы на наличие бинарного токсина (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, бинарный токсин был выявлен в 10/26 (38,5%) случаев. 7 (26,9%) гипервирулентных риботипов из 10 были выделены в течение 3 месяцев подряд. Средний возраст пациентов составил 45 лет, мужчины и женщины – по 5 (19,25%).

Таблица 2

Распространенность КДИ среди пациентов в зависимости от вида и профиля оказываемой медицинской помощи

| Вид помощи | Профиль онкологического отделения | Доля пациентов с КДИ (%) | |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------|
| Хирургическая | Проктологический | 15,4% | |
| | Урологический | 7,7% | |
| | Опухоли области головы и шеи | 15,4% | |
| | Гинекологический | 7,7% | |
| | Печени и поджелудочной железы | 3,8% | |
| | Диагностический | 3,8% | |
| | Сосудистый | 7,7% | |
| | Итого | 61,5% | |
| | Реаниматологическая | | 3,8% |
| | Терапевтическая | Химиотерапевтический | 19,3% |
| Онкогематологический | | 15,4% | |
| Итого | | 34,7% | |
| Итого | 10 | 100% | |

В нашем исследовании у 10,1% онкологических пациентов развивается диарея, ассоциированная с *C.difficile*. В одной из больниц Бразилии заболеваемость составила 31,8%, из них 37,1% наблюдались у онкологических пациентов [6], по другим данным, заболеваемость была на уровне 12,7%

[20]. В Пекине заболеваемость среди онкологических пациентов, проходивших лечение в больнице, составила 15% [3], в США заболеваемость была на уровне 12,1% [19]. Различия в заболеваемости КДИ также зависят от профиля оказываемой медицинской помощи [14]. По данным результатов российского проспективного многоцентрового исследования, большинство пациентов с КДИ были из хирургических отделений – 56,5%, меньше из терапевтических – 35,9%, доля онкологических пациентов составила 12% [14]. Чаще КДИ наблюдается у женщин (61%) [5, 20–22].

Основным фактором риска является возраст старше 65 лет. Средний возраст онкологических пациентов, по данным различных источников, составляет от 57 до 63 лет [20–23], что сопоставимо с результатами нашего исследования.

Заболеваемость, обусловленная гипервирулентным штаммом *C.difficile* 027/NAP1/B1, варьирует в зависимости от географического положения. По данным исследований, проведенных в Америке и Европе, диарея, вызванная гипервирулентным штаммом, колеблется от 5% до 62% в различные периоды [5]. В нашей клинике 38,5%, по данным ПЦР, составили предположительно гипервирулентные штаммы. Несмотря на то, что они составили 1/3 от всех типированных *C.difficile* ($p>0,05$), отсутствие связи между отделениями и распределение по времени выявления этих штам-

Таблица 3

Результаты молекулярного типирования

| Мишень | Результат | Отделения | Число выделенных штаммов (n = 26) |
|------------------------------|--|--|-----------------------------------|
| Tox B Binary tox Tcd C | Pos Neg Neg | Гинекологии Проктологии Урологии Опухолей печени и поджелудочной железы Онкогематологии Опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей Пластической хирургии Химиотерапии № 2 | 16 (61,5%) |
| Tox B Binary tox Tcd C | Pos Pos Pos Предположительно гипервирулентный штамм 027 | Диагностическое Опухолей печени и поджелудочной железы Урологии Химиотерапии № 3 Опухолей головы и шеи Проктологии Химиотерапии № 2 | 10 (38,5%) $p>0,05$ |

мов среди пациентов позволяет предположить отсутствие формирования в нашем лечебном учреждении предположительно нозокомиально-го высоковирулентного штамма *C.difficile* 027/NAP1/V1B. В Польше в 2013 г. среди токсигенных штаммов *C.difficile* преобладал гипервирулентный риботип – 62% [5]. В Сербии методом ПЦР-типирования было исследовано 96 изолятов, и 85 (88,54%) принадлежали к RT 027. По данным результатов Национального института инфекционных заболеваний в Бухаресте, RT 027 встречался в 68% [23].

Заключение

Наши результаты показывают, что распространенность *C.difficile* инфекции в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ниже (10,1%), чем в других странах (12–31%), что говорит о хорошем санитарно-гигиеническом состоянии больницы в отношении *C.difficile*, являющейся нозокомиальной инфекцией. Выделение предположительно гипервирулентных штаммов заставляет обратить на них особое внимание. Несвоевременная диагностика, запаздывание с началом специфической терапии у онкологических пациентов может привести к ухудшению качества жизни и в отдельных случаях привести к летальному исходу. Кроме того, ПЦР-диагностика позволяет выявить гипервирулентные штаммы *C.difficile* и провести эпидемиологические мероприятия, направленные на предотвращение локальных вспышек в стационаре.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Soto L.U., Avila S.G., Alonso A.I.C., Mesones M.P.R., Garcia A.M.A., Lamadrid M.C.V.D. Clostridium difficile associated diarrhea: An increased problem. J Med.Clin.- 2016;147(12):543-546 doi:10.1016/j.medcle.2016.12.043
- Elliott B., Androga G.O., Knight D.R., Riley T.V. Clostridium difficile infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. Infection, Genetics and Evolution, 49 (2017) 1-11 doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018
- Costa L.C., Carvalho G.B.M., Gonzalez R.H., Gifoni M.A.C., Albuquerque Ribeiro R., Quesado-Gomez C., Castro Brito G.A. Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in a Brazilian cancer hospital. Anaerobe,48 (2017) 232-236 doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.10.001
- Белоусова, Е.А. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника / Е.А. Белоусова // Руководство по медицинской микробиологии. Т. 2 / ред. А.С. Лабинская, Е.Г. Волина, Е.П. Ковалева. – М., 2014. – С. 284–289.
- Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of Clostridioides (Clostridium) difficile

infection in Europe? /E.Nagy//J.Infect Chemother, 24(2018) 164-170 doi: 10.1016/j.jiac.2017.12.003

- Cancado G.G.L., Silva R.O.S., Rupnik M., Nader A.P., Carvalho J.S., Mattos Paixao C.M., Resende B.A.M., Lobato F.C.F., Vileva E.G. Clinical epidemiology of Clostridium difficile infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. Anaerobe, 54 (2018) 65-71 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.08.005
- Janoir C. Virulence factors of Clostridium difficile and their role during infection. Anaerobe, 37 (2016) 13-24 doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.10.009 [http://www.antibiotic.ru/index.php?article=1302]
- Шильникова И.И. Инфекции, ассоциированные с Clostridium difficile / И.И. Шильникова, Н.В. Дмитриева, И.А. Ключникова // Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций / ред. Н.В. Дмитриева, И.И. Петухова. – М., 2015. – С. 304–311.
- Swati B., Dubberke E.R. Reprint of: Overview and changing epidemiology of Clostridium difficile infection. Seminars in Colon and Rectal Surgery, 29 (2018) 206-2011 doi: 10.1053/j.scrs.2018.11.001
- Singh N., Klontz K. Clostridium difficile. In: Long S., Prober C., Fischer M., editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed.; 2018; ISBN: 9780323461320 doi: 10.1016/B 978-0-323-4018
- Aktories K., Papatheodorou P., Schwan C. Binary Clostridium difficile toxin (CDT) – A virulence factor disturbing the cytoskeleton. Anaerobe, 53 (2018) 21-29 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.03.001
- Lai C., Lin S., Tan C., Huang Y., Hsueh P. Clinical manifestations of Clostridium difficile infection in a medical center in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect, 47(2014) 491-496 doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.007
- Дмитриева, Н.В. Распространенность Clostridium difficile-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования) / Н.В. Дмитриева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 19(4). – С. 268–274.
- Lagier J. Gut microbiota and Clostridium difficile infections. Human Microbiome Journal, 2 (2016) 10-14. doi: 10.1016/j.humic.2016.10.003
- Daniel A., Rapose A. The evaluation of Clostridium difficile infection (CDI) in a community hospital. Journal of Infection and Public Health, 8 (2015) 155-160 doi: 10.1016/j.jiph.2014.08.002
- Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., Brodsky D., Jackson K., Peretz A. Antimicrobial susceptibility of Clostridium difficile isolates in Israel. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 10 (2017) 161-164 doi: 10.1016/j.jgar.2017.04.005
- Hung Y., Lee J., Lin H., Liu H., Wu Y., Tsai P., Ko W. Clinical impact of Clostridium difficile colonization. J Microbiol Immunol Infect, 48 (2015) 241-248 doi: 10.1016/j.jmii.2014.04.011
- Barker A.K., Zellmer C., Tischenorlf J., Duster M., Valentine S., Wright M.O., Safdar N. On the hands of patients with Clostridium difficile: A study of spore prevalence and effect of hand hygiene on C.difficile removal. American Journal of Infection Control, 45 (2017) 1154-1156 doi: 10.1016/j.ajic.2017.03.005
- Fraga E.G., Nicodemo A.C., Sampaio J.L.M. Antimicrobial susceptibility of Brazilian Clostridium difficile strains determined by agar dilution and disk diffusion. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2016; 20(5); 476-481 doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004
- Hensgens M.P.M., Dekkers O.M., Demeulemeester A., Buiting A.G.M., Bloembergen P., van Benthem B.H.B., Le Cessie S., Kuijper E.J. Diarrhoea in general practice: when should a Clostridium difficile infection be considered? Results

of a rested case-control study. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2014) 01067-01074 doi: 10.1111/1469-0691.12758

21. Chang G.Y., Dembry L.M., Banach D.B. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in hospitalized oncology patients. *American Journal of Infection Control*, 44(2016) 1408-1410 doi: 10.1016/j.ajic.2016.04.210

22. Jovanovic M., Drakulovic M., Tosic T., Stosovic R., Jovanovic S. Occurrence of *Clostridium difficile* infections in Serbia and high proportion of PCR ribotype 027 strains in two hospitals in Belgrade. *Anaerobe*, 51(2018) 64-67 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.04.005

References

1. Soto L.U., Avila S.G., Alonso A.I.C., Mesones M.P.R., Garcia A.M.A., Lamadrid M.C.V.D. *Clostridium difficile* associated diarrhea: An increased problem. *J Med.Clin.* - 2016;147(12):543-546 doi:10.1016/j.medcle.2016.12.043

2. Elliott B., Androga G.O., Knight D.R., Riley T.V. *Clostridium difficile* infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*, 49 (2017) 1-11 doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018

3. Costa L.C., Carvalho G.B.M., Gonzalez R.H., Gifoni M.A.C., Albuquerque Ribeiro R., Quesado-Gomez C., Castro Brito G.A. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in a Brazilian cancer hospital. *Anaerobe*, 48 (2017) 232-236 doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.10.001

4. Belousova E.A. Antibiotiko-associirovanny'e porazheniya kishechnika/E.A. Belousova// Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii Tom 2/ red. A.S. Labinskaya, E.G.Volina, E.P. Kovaleva.- Moskva, 2014. — S. 284 — 289. (in Russian)

5. Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? /E.Nagy//*J.Infect Chemother*, 24(2018) 164-170 doi: 10.1016/j.jiac.2017.12.003

6. Cancado G.G.L., Silva R.O.S., Rupnik M., Nader A.P., Carvalho J.S., Mattos Paixao C.M., Resende B.A.M., Lobato F.C.F., Vileva E.G. Clinical epidemiology of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. *Anaerobe*, 54 (2018) 65-71 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.08.005

7. Janoir C. Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe*, 37 (2016) 13-24 doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.10.009[http://www.antibiotic.ru/index.php?article=1302]

8. Shil'nikova I.I. Infekcii, associirovanny'e s *Clostridium difficile* /I.I. Shil'nikova, N.V. Dmitrieva, I.A. Klyuchnikova// Antimikrobnaya ximioterapiya vnutribol'nichny'x infekcij/ red.N.V. Dmitrieva, I.I. Petuxova. — Moskva, 2015. — S. 304 — 311. (in Russian)

9. Swati B., Dubberke E.R. Reprint of: Overview and changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 29 (2018) 206-211 doi: 10.1053/j.scrs.2018.11.001

10. Singh N., Klontz K. *Clostridium difficile*. In: Long S., Prober C., Fischer M., editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed.; 2018; ISBN: 9780323461320 doi: 10.1016/B 978-0-323-4018

11. Aktories K., Papatheodorou P., Schwan C. Binary *Clostridium difficile* toxin (CDT) — A virulence factor disturbing the cytoskeleton. *Anaerobe*, 53 (2018) 21-29 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.03.001

12. Lai C., Lin S., Tan C., Huang Y., Hsueh P. Clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection in a medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 47(2014) 491-496 doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.007

13. Dmitrieva N.V. Rasprostranennost' *Clostridium difficile* — associirovannoj diarei u gositalizirovanny'x bol'ny'x (rezul'taty' rossijskogo prospektivnogo mnogocentrovogo issledovaniya) /N.V. Dmitrieva [i dr.]// *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya*. 2017; 19(4). S.268-274 (in Russian)

14. Lagier J. Gut microbiota and *Clostridium difficile* infections. *Human Microbiome Journal*, 2 (2016) 10-14. doi: 10.1016/j.humic.2016.10.003

15. Daniel A., Rapose A. The evaluation of *Clostridium difficile* infection (CDI) in a community hospital. *Journal of Infection and Public Health*, 8 (2015) 155-160 doi: 10.1016/j.jiph.2014.08.002

16. Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., Brodsky D., Jackson K., Peretz A. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolates in Israel. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10 (2017) 161-164 doi: 10.1016/j.jgar.2017.04.005

17. Hung Y., Lee J., Lin H., Liu H., Wu Y., Tsai P., Ko W. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect*, 48 (2015) 241-248 doi: 10.1016/j.jmii.2014.04.011

18. Barker A.K., Zellmer C., Tischenorlf J., Duster M., Valentine S., Wright M.O., Safdar N. On the hands of patients with *Clostridium difficile*: A study of spore prevalence and effect of hand hygiene on *C.difficile* removal. *American Journal of Infection Control*, 45 (2017) 1154-1156 doi: 10.1016/j.ajic.2017.03.005

19. Fraga E.G., Nicodem A.C., Sampaio J.L.M. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dillution and disk diffusion. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2016; 20(5); 476-481 doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004

20. Hensgens M.P.M., Dekkers O.M., Demeulemeester A., Buiting A.G.M., Bloembergen P., van Benthem B.H.B., Le Cessie S., Kuijper E.J. Diarrhoea in general practice: when should a *Clostridium difficile* infection be considered? Results of a rested case-control study. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2014) 01067-01074 doi: 10.1111/1469-0691.12758

21. Chang G.Y., Dembry L.M., Banach D.B. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in hospitalized oncology patients. *American Journal of Infection Control*, 44(2016) 1408-1410 doi: 10.1016/j.ajic.2016.04.210

22. Jovanovic M., Drakulovic M., Tosic T., Stosovic R., Jovanovic S. Occurrence of *Clostridium difficile* infections in Serbia and high proportion of PCR ribotype 027 strains in two hospitals in Belgrade. *Anaerobe*, 51(2018) 64-67 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.04.005

Авторский коллектив:

Ключникова Ирина Александровна — врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: dr.klyuchnikova@yandex.ru

Попов Дмитрий Александрович — заведующий лабораторией клинической микробиологии (бактериологии) и антимикробной терапии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, д.м.н.; e-mail: da_popov@inbox.ru

Петухова Ирина Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; e-mail: irinapet@list.ru

Григорьевская Злата Валерьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; e-mail: zlatadoc@list.ru

Багирова Наталья Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; e-mail: nbagirova@mail.ru

Терещенко Инна Васильевна — научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: in.ter68@inbox.ru
Дмитриева Наталья Владимировна — заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор; e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Дмитриева Наталья Владимировна — заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru