

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* В БОЛЬНИЧНЫХ УСЛОВИЯХ

Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макаrchук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. В течение последнего десятилетия частота инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, увеличилась во всем мире – как в популяции, так и в замкнутых коллективах. До последнего времени основной причиной этой инфекции считалось применение антибиотиков. Повышение заболеваемости и смертности от внебольничной и внутрибольничной клостридиальной инфекции обусловлено новыми высоковирулентными штаммами и сопряжено с тяжелым течением заболевания и увеличением государственных расходов на госпитализацию и лечение.

Цель – изучить частоту инфекции *Clostridium difficile* у больных в гастроэнтерологическом стационаре.

Материал и методы. В отделение гастроэнтерологии МОНКИ было обследовано 238 больных язвенным колитом, болезнью Крона, хроническим панкреатитом с экскреторной недостаточностью и другими заболеваниями с патогенетически обусловленным синдромом диареи, не получавших антибактериальную терапию в течение последних 6 месяцев. Инфекцию *Clostridium difficile* выявляли с помощью иммунохроматографического теста с определением в кале больных токсинов А и В *Clostridium difficile*.

Результаты. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в исследуемой группе составила 39,1%. При этом частота обнаружения токсинов при разных заболеваниях достоверно не отличалась друг от друга и варьировала в интервале 31,6–37,2%. После проведенного этиотропного лечения у большинства больных диарея была купирована, токсины А и В не были выявлены ни в одном случае.

Заключение. Учитывая высокую частоту инфекции *Clostridium difficile* в гастроэнтерологическом отделении среди больных с диареей, авторы предлагают в обязательном порядке включать в алгоритм обследования стационарных больных с диарейным синдромом исследование кала на токсины *Clostridium difficile*.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, инфекция, токсины, диарея, гастроэнтерологический стационар.

PREVALENCE OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION IN HOSPITALIZED PATIENTS

Volchkova E.V., Belousova E.A., Makarchuk P.A., Rusanova E.V., Velikanov E.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: Over the past decade, the epidemiology of *Clostridium difficile* infection has shown a remarkable increase in incidence in both hospital and community settings. Up to the last time, inappropriate antibiotic usage was considered as the main cause of the infection. The growth of morbidity and mortality rate of *C. difficile* infection is partly due to the worldwide dissemination of new and more virulent *C. difficile* strains, and is associated with increase in severity and related health care costs.

Aim: To study the prevalence of *C. difficile* infection in the department of gastroenterology.

Materials and methods: The prevalence of *C. difficile* infection in patients with gastrointestinal diseases with diarrheal syndrome who has not received antibiotics within the previous 6 months was investigated. The studied group included 238 diarrheal patients with an inflammatory bowel disease, chronic pancreatitis with excretory pancreas insufficiency, and several other diseases. To identify *C. difficile* infection, A and B toxins in patients' stool were determined using immunochromatography method.

Results: The prevalence of *C. difficile* infection in the group studied was found to be 39.1% and didn't significantly differ from that of patients with different diseases (ulcerative colitis – 37.2%, Crohn's disease – 31.6%, chronic pancreatitis – 36.2%). After etiotropic therapy, complete resolution of diarrhea was obtained in majority of patients, none of them tested positive for A and B toxins.

Conclusion: Taking into account high frequency of *C. difficile* infection in diarrheal patients in department of gastroenterology authors recommend mandatory detection of *C. difficile* toxins in all hospitalized patients with diarrhea in gastroenterology, therapeutic, surgical departments.

Key words: *Clostridium difficile*, infection, toxins, diarrhea, department of gastroenterology.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия частота инфекции, вызванной *Clostridium difficile* (CD), увеличилась во всем мире – как в популяции, так и в замкнутых коллективах. Ранее эту инфекцию связывали только с приемом антибактериальной терапии и развитием антибиотикассоциированных поражений кишечника. Так, развитие антибиотикассоциированной диареи в 10-30% случаев вызвано CD. Псевдомембранозный колит всегда обусловлен инфекцией CD (CD-I) [1]. Сейчас выявлены новые высоковирулентные штаммы CD: риботипы NAP1/BI/027 и ПЦР078. Именно они стали причиной повышения заболеваемости и смертности от клостридиальной инфекции. Эти штаммы выявлялись у больных, как правило, не получавших антибактериальной терапии в течение последних 6 месяцев. Выявление новых штаммов CD и увеличение заболеваемости CD-I, не связанное с приемом антибиотиков, позволили ввести новое понятие community-associated CD-infection, то есть инфекция CD, распространенная в обществе. ПЦР-риботип 078 штамма CD-I стал причиной вспышки внебольничной клостридиальной инфекции в Европе. Гипервирулентный штамм NAP1/BI/027 ассоциирован с тяжелым течением заболевания и увеличением государственных расходов на госпитализацию и лечение [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ CD-ИНФЕКЦИИ

Клостридиальная инфекция – одна из самых распространенных в развитых странах, заболеваемость ею значительно выросла с 1993 по 2005 г. [3, 4]. В США заболеваемость CD-I составляет от 6,9 до 46 на 100 тыс. жителей в год [5, 6]. В Великобритании на 100 тыс. жителей приходится 20-30 случаев [7]. В Нидерландах CD-I выявляется у 1,5% больных с диареей [8]. Особое внимание следует обратить на рост CD-I, не связанной с антибактериальной терапией: сейчас она составляет 40-60% от всех случаев CD-I [5, 6, 7].

C. difficile – наиболее распространенная причина инфекционной диареи в медицинских учреждениях любого профиля [9, 10, 11, 12]. Например, в США регистрируется в год около 500 тыс. случаев CD-I в больницах и домах престарелых [13]. В Канаде частота CD-I составляет около 4,6 случая на 10 тыс. пациентов [14, 15]. По результатам недавно завершившегося европейского исследования, частота CD-I составляет 4,1 на 10 тыс. пациенто-дней в год [16]. В Великобритании за период с 2007 по 2010 г. частота CD-I сократилась на 54% (с 8,8 до 3,8 случая на 10 тыс. койко-дней), что в значительной степени связано с профилактикой этого заболевания. Истинную частоту CD-I оценить трудно. Отчасти это связано с низкой частотой тестирования пациентов на CD и различиями в методах диагностики. Установленными факторами риска для развития CD-I считаются:

- применение антибиотиков;
- детский возраст (в США ежегодно регистрируется увеличение числа госпитализаций детей с CD-I: в 1997 г. их было 7,24 на 10 тыс. госпитализаций, в 2006 – 12,8 [17]);
- пожилой возраст;
- воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Пациенты с тотальным и левосторонним поражением при язвенном колите подвержены большому риску развития CD-I, чем пациенты с проктитом [18, 19, 20]. При этом клиническая и эндоскопическая картина у пациентов с рецидивом ВЗК с CD-I и без нее практически не различается;
- тяжесть основного заболевания, на фоне которого развилась CD-I;
- сопутствующие заболевания;
- длительность госпитализации, контакты с другими пациентами и медицинским персоналом.

Путь заражения CD – алиментарный, фекально-оральный. Источниками возбудителя являются инфицированные люди и животные. Около 70% детей

Волчкова Елена Вячеславовна – науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ. **Макарчук Павел Александрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ. **Белуосова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ, главный гастроэнтеролог Московской области. **Русанова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, руководитель лаборатории микробиологии МОНИКИ. **Великанов Евгений Викторович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения эндоскопии МОНИКИ.

Для корреспонденции: Белуосова Елена Александровна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

Volchkova Elena Vyacheslavovna – MD, researcher of the Department of Gastroenterology and Hepatology, MONIKI. **Makarchuk Pavel Aleksandrovich** – MD, PhD, senior researcher of the Department of Gastroenterology and Hepatology, MONIKI. **Belousova Elena Aleksandrovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of the Chair of Gastroenterology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; Principal Gastroenterologist of the Moscow Region. **Rusanova Elena Vladimirovna** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Microbiology, MONIKI. **Velikanov Evgeniy Viktorovich** – MD, PhD, leading researcher of the Department of Endoscopy, MONIKI.

Correspondence to: Belousova Elena Aleksandrovna – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

инфицируются в постнатальном периоде. У взрослых эта цифра ниже вследствие приобретенного иммунитета. Субстраты передачи возбудителя при внутрибольничной инфекции включают: фекалии, гастроэнтероскопическую аппаратуру, системы кормления новорожденных, контаминированные объекты внешней среды, особенно в медицинских стационарах (одежда и руки медперсонала).

ДИАГНОСТИКА CD-ИНФЕКЦИИ

Среди методов диагностики CD-И наиболее широко применяются иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохроматографический тест (ИХТ), реакция латексной агглютинации (РЛА). Эти методы высокоспецифичны, позволяют выявить токсины А и В, глутаматдегидрогеназу CD (основной антиген микроба), достаточно просты в проведении и дают быстрый ответ. Однако чувствительность ИФА и РЛА составляет всего 60-65%, чувствительность ИХТ – 87% [21, 22]. К сожалению, невысокая чувствительность указанных методов не позволяет исключить CD-И в отсутствие токсинов в кале.

Наиболее перспективным методом, имеющим самую высокую чувствительность и специфичность, является ПЦР-диагностика, позволяющая определять в кале антигены CD. Однако в России этот метод пока малодоступен. «Золотым стандартом» остается бактериологическое исследование с выделением токсигенной культуры CD, но в мире этот метод практически не используется из-за высокой стоимости и длительности проведения [23]. Эндоскопическое исследование целесообразно и информативно только в случаях заболевания псевдомембранозным колитом. Исследование на CD в настоящее время показано всем пациентам с диареей, не прекращающейся в течение 2 дней, при отрицательных результатах анализов на другие основные энтеропатогены и всем госпитализированным пациентам, у которых диарея не прекращается 72 часа независимо от их общего клинического состояния.

Учитывая данные зарубежных исследователей, свидетельствующие о высоком уровне внутрибольничной CD-И, и отсутствие статистических данных, касающихся CD-И в России, в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» совместно с отделением микробиологии было проведено исследование, целью которого являлось установление частоты CD-И у больных в гастроэнтерологическом стационаре.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За 2 года в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» было госпитализировано 2468 пациентов в возрасте от 18

до 72 лет. Из них у 238 выявлен диарейный синдром различной степени выраженности. Мужчин было 109, женщин – 129. Это были пациенты с гастроэнтерологическими заболеваниями, сопровождающимися патогенетически обусловленным диарейным синдромом. У них были диагностированы язвенный колит, болезнь Крона, хронический панкреатит с экскреторной недостаточностью и ряд других заболеваний, объединенных термином «прочие», включая синдром раздраженного кишечника, рак толстой кишки, ишемический колит, целиакию и др.

Всем 238 больным, включенным в исследование, проводилась идентификация токсинов А и В CD в кале методом ИХТ, выполнялась колоноскопия или сигмоскопия. При обследовании учитывались все факторы, способствующие развитию диареи, в том числе исключались ее вирусная природа и острые кишечные инфекции, вызванные другими микроорганизмами. Кроме того, были учтены все факторы повышенного риска развития CD-И (наличие антибактериальной терапии в течение последних 6 месяцев, возраст больных, диагноз ВЗК, длительность госпитализации и др.). При положительном результате ИХТ все больные получали этиотропное лечение: ванкомицин 1 г 2 раза в день перорально, метронидазол 500 мг 3 раза в день 10-14 дней или рифаксимин 400 мг 2 раза в день 10-14 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 238 пациентов с диареей токсины CD были выявлены у 93 (39,2%), что составило по отношению к общему числу госпитализированных в отделение больных 3,8%. При этом токсин А был обнаружен у 20% больных, токсин В – также у 20%, а их сочетание – у 60%. Ниже представлено соотношение частоты различных заболеваний среди пациентов с установленной CD-И в гастроэнтерологическом стационаре.

Язвенный колит	43 больных (46,2%)
Болезнь Крона	12 “-“ (12,9%)
Хронический панкреатит	21 “-“ (22,6%)
Прочие заболевания	17 “-“ (18,3%)

Распределение больных по нозологиям в исследуемой группе пациентов с диареей и частота выявления у них CD-И отражены в таблице. Следует подчеркнуть, что при всех приведенных заболеваниях диарея патогенетически обусловлена и с клинической точки зрения закономерна. В группах больных язвенным колитом, болезнью Крона и хроническим панкреатитом частота выявления токсинов CD составляла от 31,6 до 37,2% и не отличалась от таковой среди всех пациентов с диареей (39,1%). Однако в группе больных с «прочими заболеваниями», сопровождавшимися диареей, CD-И была вы-

явлена в 65% случаев, что в 2 раза выше, чем в других группах (см. рисунок).

Антибактериальную терапию по поводу основного заболевания (хотя бы один курс) получали в течение последних 6 месяцев только больные ВЗК, но не пациенты с хроническим панкреатитом и другими заболеваниями. Характерные для основного заболевания изменения эндоскопической картины были обнаружены только у больных ВЗК, у других пациентов изменений слизистой оболочки толстой кишки отмечено не было, в том числе ни в одном случае не выявлено признаков псевдомембранозного колита. У большинства больных после проведения курса этиотропных для CD антибиотиков диарея исчезла или ее интенсивность значительно уменьшилась. Исключение составили несколько пациентов с тяжелыми формами ВЗК, имеющие смешанный механизм диарейного синдрома. Токсины CD в кале после лечения не были выявлены ни в одном случае.

Таким образом, исследование показало высокую частоту выявления (почти 40%) CD-И у больных с синдромом диареи в гастроэнтерологическом стационаре. Инфекция присутствовала у пациентов с заболеваниями, патогенетически сопровождающимися диареей, поэтому не была ранее заподозрена. При этом частота выявления инфекции не различалась достоверно у больных язвенным колитом, болезнью Крона и хроническим панкреатитом.

ОБСУЖДЕНИЕ

C. difficile – анаэробная грамположительная палочка, продуцирующая четыре вида токсинов. В развитии CD-И главную роль играют токсины А и В. Ток-

Сравнительная частота CD-И при разных гастроэнтерологических заболеваниях, сопровождающихся диареей, n

Заболевание	Число больных с диареей	Число больных с положительными токсинами CD
Язвенный колит	116	43
Болезнь Крона	38	12
Хронический панкреатит	58	21
Прочие заболевания	26	17
Всего	238	93

син А является энтеротоксином, он оказывает прямое токсическое и повреждающее действие на кишечный эпителий и обычно продуцируется в 3-4 раза больше, чем токсин В [24]. Токсин В значительно более токсичен по сравнению с токсином А, он обладает не энтеротоксичностью, а преимущественно цитотоксичностью [25].

Независимыми факторами риска для развития CD-И являются применение антибиотиков, детский и пожилой возраст, ВЗК с использованием стероидов и иммуносупрессоров, а также тяжесть основного заболевания, на фоне которого развивается инфекция, сопутствующие заболевания, длительность госпитализации и контакт с другими пациентами-носителями CD.

Применение современных диагностических методов и выявление новых штаммов CD позволи-



Сравнительная частота CD-И при разных гастроэнтерологических заболеваниях, сопровождающихся диареей, %; * разница достоверна по сравнению с другими группами

ли пересмотреть эпидемическую ситуацию с CD-И. Оказалось, что ее распространенность гораздо выше, чем предполагалось. Намного чаще CD-И встречается у детей и у больных ВЗК. Среди причин, вызывающих диарею путешественников, на долю CD приходится 14% случаев. Отсутствие в кале токсинов А и В, факторов риска и диарейного синдрома не означает, что CD-И нет, поскольку ни один метод не обладает 100%-й чувствительностью [21, 22].

Мы посвятили свое исследование изучению частоты CD-И в гастроэнтерологическом стационаре. Выбор темы был обусловлен отсутствием статистических данных о распространенности этой инфекции в России, в то время как за рубежом опубликовано большое число статей, содержащих сведения о частоте CD-И как в популяции, так и в замкнутых коллективах, в том числе в виде внутрибольничной инфекции.

Отметим, что в настоящее время наиболее приемлемым методом диагностики CD-И для гастроэнтерологического стационара в России является ИХТ. Этот выбор объясняется достаточной чувствительностью метода, относительной дешевизной и быстротой получения результатов.

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту выявления CD-И у больных с разными патологиями, сопровождающимися диарейным синдромом (30-40%). Этот факт, в частности, у больных язвенным колитом и болезнью Крона, можно объяснить тем, что у этих пациентов имеются как минимум два, а часто и три фактора риска развития CD-И:

- иммунодефицит при основном заболевании;
- усугубление иммунодефицита базисной терапией иммуносупрессорами и стероидами;
- антибактериальная терапия (у применявших ее пациентов CD-И является оппортунистической инфекцией).

После лечения CD-И этиотропными средствами у большинства больных диарея если и не исчезала полностью, то интенсивность ее значительно уменьшалась. Это подтверждает наличие инфекционного компонента в ее патогенезе у наблюдавшихся больных ВЗК.

Хронический панкреатит является одной из основных нозологий в гастроэнтерологических стационарах. В нашем отделении эти больные составляют более трети всех пациентов. Именно поэтому в исследовании это заболевание было выделено в отдельную группу, при этом обследовались только те пациенты с диареей, у которых этот симптом, как мы полагали, развивался вследствие выраженной экскреторной недостаточности поджелудочной железы. Однако диарейный синдром у этих паци-

ентов не купировался адекватной дозой ферментных препаратов. В этой связи следовало предположить дополнительную причину диареи. Таковой оказалась CD-И.

Больных с «прочими заболеваниями» было немного, поэтому их объединили в одну группу. Очень высокая частота выявления в этой группе токсинов CD (65%) пока не нашла своего объяснения, следовательно, ситуация требует детального анализа. В контексте данного сообщения важен сам факт наличия CD-И у этих пациентов, а не причины ее развития. Объяснить наличие CD-И как при хроническом панкреатите, так и при других заболеваниях в отсутствие антибактериальной терапии достаточно сложно, тем не менее следует иметь в виду тяжелый характер их течения, развитие синдромов избыточного бактериального роста или мальабсорбции. У больных раком толстой кишки, которые вошли в группу «прочие заболевания», в качестве факторов риска следует учитывать пожилой возраст, возрастную несостоятельность иммунной системы и наличие сопутствующих патологий.

Все приведенные факторы считаются независимыми для развития CD-И [20]. Не исключено, что пациенты были носителями латентной CD-И вследствие проводимых ранее курсов антибактериальной терапии, и инфекция активизировалась в неблагоприятных условиях при обострении основного заболевания. Так, бессимптомное носительство CD в разных странах определялось у 1-3% здоровых людей, в Японии – у 15% жителей, однако неизвестно, как это связано с предыдущим приемом антибиотиков.

В нашем исследовании применялся только один метод диагностики CD-И, хотя сегодня рекомендуется использовать два метода, подтверждающих друг друга, и сопоставлять их результаты с данными истории болезни пациента. Кроме того, ни один из методов не обладает 100%-й чувствительностью и специфичностью [20]. Поэтому истинная частота CD-И в исследуемой группе могла быть выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы. Диарейный синдром у гастроэнтерологических больных не всегда можно расценивать только как проявление основного заболевания или следствия антибактериальной терапии. У больных с диареей в гастроэнтерологическом стационаре отмечена высокая частота CD-И (до 40%), что, как правило, не учитывается при обследовании и лечении пациентов, имеющих патогенетические механизмы диареи при основном заболевании.

В этой связи авторами рекомендовано включение в алгоритм обследования стационарных больных с диарейным синдромом исследования кала на токсины CD, независимо от основного диагноза. Это особенно важно для больных, которым планируется назначение стероидов, иммуносупрессоров

или антибактериальной терапии. Следует иметь в виду: вовремя не диагностированная CD-И может стать причиной внутрибольничной эпидемии. Имеются данные о том, что в лечебных учреждениях число случаев псевдомембранозного колита увеличивается по экспоненте.

Литература

- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med. 1994;330(4):257-62.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2005;353(23):2433-41.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med. 2000;342(6):390-7.
- Elixhauser A, Jhung M. *Clostridium Difficile*-Associated Disease in U.S. Hospitals, 1993–2005: Statistical Brief #50. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 2006-2008 Apr.
- Kutty PK, Woods CW, Sena AC, Benoit SR, Naggie S, Frederick J, Evans S, Engel J, McDonald LC. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. Emerg Infect Dis. 2010;16(2):197-204.
- Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, Lee ML, Platt R. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Infect Dis. 1994;169(1):127-33.
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother. 2008;62(2):388-96.
- Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. Clin Microbiol Infect. 2009;15(12):1087-92.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med. 2000;342(6):390-7.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated colitis. Dis Mon. 1984;30(15):1-54.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002;346(5):334-9.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. N Engl J Med. 2008;359(18):1932-40.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009;7(7):526-36.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M; Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23(3):137-40.
- Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, Hutchinson J, Moore D, Kelly S, Boyd D, Mulvey M; the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health Care-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults Admitted to Acute Care Hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. Clin Infect Dis. 2009;48(5):568-76.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377(9759):63-73.
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis. 2010;16(4):604-9.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol. 2008;103(6):1443-50.
- Powell N, Jung SE, Krishnan B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a marker for disease extent? Gut. 2008;57(8):1183-4.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigeat N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68.
- Лобзин ЮВ, Захаренко СМ, Иванов ГА. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(3):200-32. (Lobzin YuV, Zakharenko SM, Ivanov GA. [*Clostridium difficile* infection: contemporary views]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2002;4(3):200-32. Russian).
- Vanpoucke H, De Baere T, Claeys G, Vaneechoutte M, Verschraegen G. Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of *Clostridium difficile* toxin and/or antigen in stool specimens. Clin Microbiol Infect. 2001;7(2):55-64.
- Ananthakrishnan AN. Detecting and treating *Clostridium difficile* infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41(2):339-53.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005;366(9491):1079-84.
- Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):247-63.