DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-58-63

Клинические аспекты нозокомиальной диареи, ассоциированной с *Clostridium (Clostridioides) difficile* у колопроктологических пациентов

Ачкасов С. И., Сухина М. А., Сушков О. И., Фролов С. А., Кашников В. Н., Сафин А. Л., Егоркин М. А.

ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, 123423, Москва, Россия, ул. Саяма Адила, 2

Clinical aspects of nosocomial diarrhea associated with *Clostridium (Clostridioides) difficile* in coloproctologic patients

S. I. Achkasov, M. A. Sukhina, O. I. Sushkov, S. A. Frolov, V. N. Kashnikov, A. L. Safin, M. A. Egorkin

State Scientific Center of Coloproctology, 123423 Moscow, Russia, st. Salam Adil 2

Для цитирования: Ачкасов С. И., Сухина М. А., Сушков О. И., Фролов С. А., Кашников В. Н., Сафин А. Л., Егоркин М. А. Клинические аспекты нозокомиальной диареи, ассоциированной с *Clostridium (Clostridioides) difficile* у колопроктологических пациентов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;160(12): 58–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-58-63

For citation: Achkasov S. I., Sukhina M. A., Sushkov O. I., Frolov S. A., Kashnikov V. N., Safin A. L., Egorkin M. A. Clinical aspects of nosocomial diarrhea associated with *Clostridium (Clostridioides) difficile* in coloproctologic patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;160(12): 58–63. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-58-63

✉ Corresponding author:

Сухина Марина Алексеевна
Marina A. Sukhina
marinamari272015@gmail.com

Ачкасов Сергей Иванович, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки

Сухина Марина Алексеевна, кандидат биологических наук, руководитель отдела микробиологических и иммунологических исследований

Фролов Сергей Алексеевич, заместитель директора по научной работе

Кашников Владимир Николаевич, заместитель директора по лечебной работе

Сушков Олег Иванович, старший научный сотрудник отдела онкологии и хирургии ободочной кишки

Сафин Антон Люнерович, научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследований

Егоркин Михаил Александрович, старший научный сотрудник отделения хирургии неотложной проктологии

Sergey I. Achkasov, MD, professor, head of department oncology and colon surgery, *Scopus Author ID 6603349645*,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Marina A. Sukhina, PhD, head of department of microbiological and immunological researches, *Scopus Author ID 57192270856*,
36622384800, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>

Oleg I. Sushkov, PhD, senior researcher of department oncology and colon surgery, *Scopus Author ID 7006068988*,
<https://orcid.org/0000-0001-9780-7916>

Sergey A. Frolov, MD, deputy director for Science, *Scopus Author ID 710906664*, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9780-7916>

Vladimir N. Kashnikov, MD, deputy director for clinical work, *Scopus Author ID 6506942235*

Anton L. Safin, researcher of department of microbiological and immunological researches

Michail A. Egorkin, Researcher, Department of Surgery, Emergency Proctology, *Scopus Author ID 6506516594*

Резюме

Цель. Анализ этиологического фактора клостридиальной инфекции и его влияния на клиническую картину заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 549 пациентов, находящихся на стационарном лечении. В ходе работы оценивались клинические и биохимические показатели крови, частота стула или интенсивность функционирования стомы, объем кишечного содержимого за сутки, длительность госпитализации. Исследование кала проводилось три раза: в течение 48 часов после поступления в стационар, при возникновении диареи и перед

выпиской. В просветных фекалиях пациентов определяли присутствие глутаматдегидрогеназы (ГДГ), токсинов А и В *Clostridium difficile* (*C. difficile*) иммунологическими методами. Все образцы подвергались культуральному исследованию в анаэробных условиях.

Результаты. Анализ этиологического фактора клостридиальной инфекции показал, что в 38 (17,9%) случаях этиологическим фактором развития клостридиальной диареи были другие представители этого рода. Так, у 32 (84%) пациентов обнаружена *Clostridium perfringens*, у 5 (13%) больных — *Clostridium novyi*, у 1 (3%) пациента — *Clostridium hathewayi*.

При клостридиальной инфекции различной этиологии тяжесть диарейного синдрома и клинико-лабораторные показатели воспаления достоверно не изменялись в зависимости от выделенного этиологического агента и его титра.

Развитие клостридиальной инфекции достоверно увеличивало койко-день после оперативного вмешательства на 4 дня ($p < 0,01$).

Закключение. Возникновение симптомов *C. difficile*-ассоциированной инфекции связано не только с персистенцией *C. difficile*, но и с другими представителями рода *Clostridium*. Клинические проявления *C. difficile*-ассоциированной инфекции увеличивают сроки госпитализации.

Ключевые слова: Антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, клостридиальный колит

Summary

Aim. To assess etiologic factor of *Clostridium* genus associated infection and its influence on the disease clinical course.

Materials and methods. 549 in-hospital patients participated in the study. We evaluated clinical and biochemical parameters of blood, stool frequency or stoma function intensity, feces volume per day and length of in-hospital stay. We performed stool sampling three times: during 48 hours after admission, in case of diarrhea and prior discharge. We evaluated glutamate-dehydrogenase (GDH) and *Clostridium difficile* toxins A and B by means of immunological assays. All samples underwent cultivation in anaerobic conditions.

Results. Analysis of clostridial infection etiologic factor has revealed 38 (17,9%) cases of clostridial diarrhea associated with another *Clostridium* species. We discovered *Clostridium perfringens* in 32 (84%) cases, *Clostridium novyi* in 5 (13%) cases and *Clostridium hathewayi* in 1 (3%) patient. Diarrhea severity, clinical and laboratory inflammation markers did not differ significantly depending on the isolated etiological agent of clostridial infection and its titer. *Clostridial* infection significantly increased in-hospital post-surgery length of stay by 4 days ($p < 0,01$).

Conclusions. Symptoms *C. difficile*-associated infection could occur not only in case of persisting *C. difficile* but also in cases of other *Clostridium* species. Clinical manifestation of *C. difficile*-associated infection increase in-hospital stay.

Key words: Antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, clostridial colitis

Введение

Ведущим возбудителем нозокомиальной диареи считается микроорганизм *Clostridium (Clostridioides) difficile* [1, 2]. Применение антибактериальных препаратов является одним из основных факторов риска возникновения клостридиального колита, наступающего вследствие изменения качественного и количественного состава нормальной микрофлоры кишки [3, 4]. Развитие и степень выраженности клинических проявлений определяется вирулентностью микроорганизма, способностью продуцировать токсины А, В и бинарный токсин, формированием резистентности к применяемым антибактериальным препаратам [5]. Клинически развитие клостридиальной инфекции варьируется от легкой диареи до fulminantного псевдомембранозного колита.

По данным зарубежных авторов неуклонно увеличивается частота встречаемости *C. difficile* – ассоциированной диареи. В США, с 2001 по 2012 год заболеваемость увеличилась с 0,4408 до 0,6289

(42,7%) случаев на 1000 чел/год, а для форм с множественными рецидивами – с 0,0107 до 0,0309 (188,8%) случаев на 1000 чел/год [6]. По данным исследования Lübbert С. (2016) первый рецидив клостридиального колита наблюдался в 18,2% случаев, при этом риск возникновения второго и третьего эпизода, достигал 28,4% ($p < 0,001$) и 30,2% ($p = 0,017$) соответственно. Однако, по данным Aguado J. M. (2015) 25% пациентов, переболевших клостридиальным колитом, имели повторный эпизод заболевания в течение 1 месяца, а при последующих рецидивах риск возникновения этого осложнения достигал 60% [7] its incidence and severity are increasing in many European countries. \n\nAIM\n\nWe developed a series of consensus statements to identify unmet clinical needs in the recognition and management of CDI. \n\nMETHODS\n\nA consortium of European experts prepared a series of 29 statements representing their collective views on the diagnosis and management of CDI in Europe. The

statements were grouped into the following six broad themes: diagnosis; definitions of severity; treatment failure, recurrence and its consequences; infection prevention and control interventions; education and antimicrobial stewardship; and National CDI clinical guidance and policy. These statements were reviewed using questionnaires by 1047 clinicians involved in managing CDI, who indicated their level of agreement with each statement. FINDINGS Levels of agreement exceeded the 66% threshold for consensus for 27 out of 29 statements (93.1%). В российском проспективном многоцентровом исследовании, проведенном в 2017 году, в котором оценивалась распространенность *C. difficile*-ассоциированной диареи у госпитализированных больных с антибиотик-ассоциированной диареей в целом и в подгруппах пациентов, распределённых в соответствии с видом и профилем оказываемой медицинской помощи. Исследовались образцы кала в иммунохроматографическом экспресс-тесте на присутствие глутаматдегидрогеназы, токсина А и токсина В *C. difficile*. Распространённость *C. difficile*-ассоциированной диареи среди пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей,

находящихся в стационаре, составила 21,7% (скорректированный с учётом эффекта дизайна 95% ДИ: 14,8%, 28,7%). Отмечались выраженные различия в распространённости *C. difficile*-ассоциированной диареи между стационарами (от 0% до 44,3%) и группами пациентов, распределённых в соответствии с видом и профилем оказываемой медицинской помощи [8].

В связи с высоким уровнем распространения *C. difficile* и необходимостью использовать антибактериальные препараты в мире наблюдается увеличение количества резистентных штаммов *C. difficile* к используемым антибиотикам [9].

Лечение клостридиального колита сопряжено с большими финансовыми затратами. Так Heimann S.M. (2015) показал, что суммарные затраты на терапию одного пациента в Германии при первичной инфекции составляло 18460 евро, а при рецидивирующих формах – 73900 евро ($p \leq 0,001$) [10].

Целью настоящего исследования являлось определение возможной полиэтиологической структуры клостридиального колита у колопроктологических пациентов.

Материалы и методы

В настоящее одноцентровое проспективное исследование включено 549 пациентов, которые находились на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России с декабря 2015 по декабрь 2016 года. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- возраст старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- возникновение нозокомиальной диареи.

Критериями исключения были:

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе;
- смерть пациента.

В ходе работы у всех пациентов оценивалось общее состояние, клинические и биохимические показатели крови (гемоглобин, лейкоциты, С-реактивный белок, альбумин, общий белок, креатинин, калий), частота стула или интенсивность функционирования стомы и объем кишечного содержимого за сутки.

Все пациенты, включенные в работу, сдавали анализ кала в течение 48 часов после госпитализации, а при наличии у больных стомы для исследования забиралось кишечное содержимое в специальный маркированный стерильный контейнер в количестве не менее 1 грамма. Собранный биоматериал доставляли в микробиологическую лабораторию в течение 30 минут, где он сразу же подвергался микробиологическому исследованию.

В просветных фекалиях этих пациентов определяли присутствие глутаматдегидрогеназы (ГДГ), токсинов А и В *C. difficile* иммунологическими методами. Все образцы подвергались культуральному исследованию. Выделение культуры возбудителя

проводили в анаэробных условиях на базе рабочей анаэробной станции Bactron (США), анаэробная атмосфера создавалась с помощью бескислородной газовой смесью (5%CO₂, 10%H₂, 85%N₂). Идентификацию бактерий проводили с использованием матрично – активированной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс – спектрометрии на платформе MALDI-TOF MS (Bruker Daltonic, USA).

У всех 549 человек проводилось исследование кала или кишечного содержимого на наличие токсигенной *C. difficile*. В 1 группу (основную) включено 212 пациентов с положительными тестами на ГДГ, токсины А и Б и/или признаками *C. difficile*-ассоциированной инфекции, а во 2 группу (контрольную) – 337 больных, у которых они не отмечались за весь период нахождения в стационаре.

В мировой литературе имеется ограниченное количество публикаций о выявлении *C. difficile* в тонкой кишке, исходя из локализации воспалительного процесса, возникающего в толстой кишке. Однако в нашем исследовании мы отмечали увеличение количества кишечного отделяемого по илеостоме за сутки и изменение его консистенции в сторону разжижения. Мы трактовали данную ситуацию как манифестацию *C. difficile* – ассоциированной инфекции, при этом в подавляющем большинстве случаев у пациентов с подобной клинической симптоматикой обнаруживали *C. difficile* в кишечном содержимом.

Клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной инфекции характеризуется наличием водянистого, жидкого стула небольшими порциями, с частотой 3 и более раз в сутки, а у пациентов с кишечными стомами, данная симптоматика проявлялась увеличением количества кишечного отделяемого по илеостоме более 1000 мл или по

колостоме – свыше 500 мл. При возникновении диареи пациенты повторно сдавали анализ кала или кишечного содержимого.

Специфическая антибактериальная терапия назначалась после получения предварительных результатов серологического исследования кала на

наличие токсинов *C. difficile* до выделения и идентификации самого возбудителя.

Перед выпиской из стационара всем пациентам повторно выполнялось исследование фекалий и кишечного содержимого на наличие токсигенной *C. difficile* (рисунок 1).

Результаты и обсуждение

Из 212 больных 1 группы 203 (96%) были оперированы, а 9 (4%) пациентов находились на обследовании. Из 203 больных носителями илеостомы и колостомы были 80 (38%) и 41 (19%) больных, соответственно. У всех больных отмечалась диарея, что клинически проявлялось увеличением количества кишечного отделяемого по илеостоме – более 1000 мл или колостоме – более 500 мл или учащением стула до 3 и более раз в сутки. Гипертермия, как симптом, говорящий о системной воспалительной реакции, выявлялась у 165 (78%) больных. Другой важный признак *C. difficile*-ассоциированной инфекции – это метеоризм, он определялся у 95 (45%) из 212 пациентов (табл. 1).

Был проведен анализ клинических и биохимических показателей крови у пациентов с клинической

картиной *C. difficile* – ассоциированной инфекции. Так, у 124 (58%) больных определялись анемия (гемоглобин ниже 120 г/л). Известно, что в патогенезе клостридиальной инфекции и клостридиального колита присутствует воспаление кишечной стенки, поэтому нас интересовала величина маркеров воспаления. Так медиана содержания лейкоцитов в периферической крови составляла $8,82 \times 10^9$ ($6,49 \times 10^9$; $11,3 \times 10^9$) клеток/л; медиана уровня С-реактивного белка – 62,7 (24,65; 121,75) мг/л. У 101 (48%) больного зарегистрирована гипоальбуминемия ниже 35 г/л. Гипопроотеинемия отмечалась у 127 (60%) пациентов. Высокий уровень креатинина определялся у 40 (19%) больных. Низкое значение содержания калия в сыворотке крови обнаружено у 17 (8%) пациентов (табл. 2).

Симптомы	n=212 (100%)
Диарея	212 (100%)
Гипертермия	165 (78%)
Метеоризм	95 (45%)
Рвота	34 (16%)
Боли в животе	23 (11%)

Таблица 1.
Клинические проявления *C. difficile*-ассоциированной инфекции у пациентов 1 группы.

Лабораторные показатели	n=212 (100%)
Анемия (гемоглобин ниже 120 г/л)	123 (58%)
Гипопроотеинемия (общий белок ниже 66 г/л)	127 (60%)
Гипоальбуминемия (альбумин ниже 35 г/л)	102 (48%)
Гипокалиемия (калий ниже 3,8 г/л)	17 (8%)
Высокий уровень креатинина (выше 104 мкмоль/л)	40 (19%)
Высокий уровень С-реактивного белка (выше 5,0 мг/л)	184 (87%)

Таблица 2.
Лабораторные показатели крови у пациентов 1 группы.

У 52 (65%) из 80 больных в 1 группе с илеостомой общее количество тонкокишечного содержимого колебалось от 1000 до 2000 мл за сутки, а медиана этого показателя 1500 (1400; 2000) мл/сутки.

У 41 (19%) из 212 больных 1 группы с колостомой отмечено увеличение количества и появление более жидкого кишечного отделяемого по стоме. Медиана потерь составила 725 (600; 800) мл/сутки.

При сохраненной анальной дефекации медиана частоты стула составила 8 (5; 10) раз/сутки.

В научной литературе, посвященной клостридиальному колиту, чаще всего в роли этиологического агента описывается бактерия *C. difficile*. В нашей работе при анализе результатов мы ориентировались на эти данные [11].

Проведенный корреляционный анализ не выявил влияния титра обсемененности *C. difficile* на частоту стула ($r_1 = 0,06$), объем кишечного

отделяемого по илео- ($r_2 = -0,13$), колостоме ($r_3 = 0,11$). Таким образом, нами не установлено связи между степенью выраженности клинической симптоматики *C. difficile*-ассоциированной инфекции с определяемым в кале титром *C. difficile*.

У 38 (18%) из 212 больных клиническая картина была обусловлена другими представителями рода *Clostridium* (у 32 (84%) пациентов обнаружена *Clostridium perfringens*, у 5 (13%) больных – *Clostridium novyi*, у 1 (3%) пациента – *Clostridium hathewayi*).

Анализ клинической картины *C. difficile*-ассоциированной инфекции выявил ее схожесть вне зависимости от определяемого этиологически значимого микроорганизма. При *C. difficile* – ассоциированной инфекции в 100% случаев имел место диарейный синдром, в 82% – гипертермия, в 42% – метеоризм, в 13% – рвота, в 11% – боль в животе. Степень выраженности диареи, обусловленной

Таблица 3.
Характеристика диарейного синдрома у больных 1 группы в зависимости от этиологического фактора.

Примечание:
* t – критерий Стьюдента.

Признак	C. difficile, n=163	Clostridium spp., n=38	p
Стул, медиана (квартили), раз/сутки	8 (5; 10)	10 (5; 14)	0,4*
Отделяемое по илеостоме, медиана (квартили), мл/сутки	1500 (1400; 2000)	1750 (1500; 2300)	> 0,1*
Отделяемое по колостоме, медиана (квартили), мл/сутки	725 (600; 800)	750 (550; 1000)	> 0,1*

Таблица 4.
Общий, предоперационный и послеоперационный койко-день в 1 и 2 группе.

Примечание:
* t – критерий Стьюдента.

Период	1 группа (n=212)	2 группа (n=337)
Общий койко-день, медиана (квартили)	15 (11; 21,5)	11 (7; 14)
p < 0,01*		
Оперировано больных		
Предоперационный койко-день, медиана (квартили)	n=203 2 (1; 5)	n=299 3 (1; 5)
p > 0,05*		
Послеоперационный койко-день, медиана (квартили)	11 (8; 15)	7 (6; 11)
p < 0,01*		

Рисунок 1.
Схема включения пациентов в исследование.

Примечание:
* Иммунохроматографическим и иммуноферментным методами определялось присутствие глутаматдегидрогеназы и токсинов А и В *C. difficile*. Также проводилось бактериологическое исследование фекалий с выделением токсигенной культуры *C. difficile* и оценка состава микробиоты кишки.

Clostridium spp., варьировалась в широких пределах. Так, у 19 (50%) из 38 больных с сохраненной анальной дефекацией медиана частота стула составила 10 (5; 14) раз/сутки. У 14 (37%) пациентов с илеостомой медиана количества кишечного содержимого была 1750 (1500; 2300) мл/сутки, что сопоставимо с данными полученными при инфекции, вызванной *C. difficile*. У 5 (13%) пациентов с наличием колостомы был проанализирован объем потерь кишечного содержимого, при этом медиана этого показателя составила 750 (550; 1000) мл/сутки (табл. 3).

В ходе работы оценивалось влияние факта возникновения *C. difficile*-ассоциированной ин-

фекции на продолжительность госпитализации пациента в стационаре. При этом медиана общего койко-дня в основной группе была 15 (12; 21), а в контрольной – 11 (7; 14) дней ($p < 0,01$). Также изучался предоперационный и послеоперационный койко-день у оперированных пациентов в 1 и 2 группе. При анализе длительности предоперационного периода статистически значимых различий в сроках госпитализации не получено ($p > 0,05$), однако при оценке нахождения больных после оперативного вмешательства койко-день был больше в основной группе на 4 ($p < 0,01$) (табл. 4).

Выводы

При изучении клинических проявлений *C. difficile*-ассоциированной инфекции мы можем утверждать, что возникновение данного осложнения связано не только с персистенцией *C. difficile*, но и с другими представителями рода *Clostridium*.

Анализ этиологического фактора в развитии клостридиальной инфекции показал, что в 38 (17,9%) случаях этиологическим фактором развития клостридиальной диареи были другие представители этого рода. Так, у 32 (84%) пациентов

обнаружена *Clostridium perfringens*, у 5 (13%) больных – *Clostridium novyi*, у 1 (3%) пациента – *Clostridium hathewayi*.

Клиническая картина клостридиальной инфекции достоверно не меняется в зависимости от определяемого этиологически значимого микро-организма и его титра.

Возникновение клостридиальной инфекции достоверно увеличивает сроки госпитализации колопроктологических пациентов на 4 дня.

Литература | References

- Захаренко А. А., Суворов А. Н., Шлык И. В. и соавт. Нарушение микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции (обзор литературы) // Колопроктология. – 2016. – № 2. – С. 48–56.
Zakharenko A. A., Suvorov A. N., Shlyk I. V., Ten O. A., et al. Disorders of a microbiocenosis of intestines at patients with a colorectal cancer and ways of their correction (review). Koloproktologia. 2016, no. 2 (56), pp. 48–56.
- Сафин А., Ачкасов С., Сухина М. и соавт. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у колопроктологических больных (обзор литературы) // Колопроктология. – 2017. – № 1. – С. 59–67.
Safin A. L., Achkasov S. I., Sukhina M. A., Sushkov O. I. Risk factors for diarrhea associated with clostridium difficile, in coloproctological patients (review). Koloproktologia. 2017, no. 1, pp. 59–67.
- Rupnik M., Wilcox M. H., Gerding D. N. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis // Nature Reviews Microbiology. – 2009. – Т. 7. – № 7. – С. 526.
- Пилиев Д. В., Ачкасов С. И., Корнева Т. К., Сушков О. И. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2014. – № 5. – С. 54–61.
Piliyev D. V., Achkasov S. I., Korneva T. K., Sushkov O. I. Antibiotic-associated diarrhea: state-of-the-art. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014, no. 5, pp. 54–61.
- Gerding D. N., Johnson S., Rupnik M. et al. Clostridium difficile binary toxin CDT // Gut microbes. – 2014. – Т. 5. – № 1. – С. 15–27.
- Ma G. K., Brensinger C. M., Wu Q. et al. Increasing Incidence of Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection in the United States // Annals of internal medicine. – 2017. – Т. 167. – № 3. – С. 152–158.
- Aguado J. M., Anttila V. J., Galperine T. et al. Highlighting clinical needs in Clostridium difficile infection: the views of European healthcare professionals at the front line // Journal of Hospital Infection. – 2015. – Т. 90. – № 2. – С. 117–125.
- Дмитриева Н. В., Клясова Г. А., Бакулина Н. В. и соавт. Распространенность Clostridium difficile-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (Результаты Российского проспективного многоцентрового исследования). // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 268–274.
Dmitrieva N. V., Klyasova G. A., Bakulina N. V. et al. A prevalence of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (CMAC). 2018, Vol. 19, no. 3, pp. 268–274.
- Berger F. K., Rasheed S. S., Araj G. F. et al. Molecular characterization, toxin detection and resistance testing of human clinical Clostridium difficile isolates from Lebanon // International Journal of Medical Microbiology. – 2018. – Т. 308. – № 3. – С. 358–363.
- Heimann S. M., Vehreschild J. J., Cornely O. A. et al. Economic burden of Clostridium difficile associated diarrhoea: a cost-of-illness study from a German tertiary care hospital. // Infection. – 2015. – Т. 43. – № 6. – С. 707–714.
- Surawicz C. M., Brandt L. J., Binion D. G. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections // The American journal of gastroenterology. – 2013. – Т. 108. – № 4. – С. 478.