

## Полирезистентность токсигенных клинических штаммов *Clostridium difficile* в детском онкологическом стационаре

М. Г. Швыдкая<sup>\*1</sup>, А. М. Затевалов<sup>1</sup>, Д. Т. Джандарова<sup>2</sup>, С. Д. Митрохин<sup>3</sup>, О. Е Орлова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора

<sup>2</sup>ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1», Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы

### Резюме

**Актуальность.** В детском онкологическом стационаре при лечении пациентов используют несколько групп антибиотиков одновременно, что может провоцировать формирование полирезистентных штаммов *Clostridium difficile*, имеющих селективное преимущество для развития *Clostridium difficile* инфекции, увеличения тяжести ее течения, а также вызывания вспышки клостридиальной инфекции. **Цель.** Определить тенденцию антибиотикорезистентности токсигенных клинических штаммов *C. difficile* и динамику заболеваемости *Clostridium difficile* инфекцией в детском онкологическом стационаре. **Результаты.** Среди детей в детском онкологическом стационаре проведено исследование резистентности штаммов *Clostridium difficile*. Из 143 токсигенных штаммов устойчивы к моксифлоксацину 72,41%, клиндамицину – 63,72%, рифампицину – 35,54%, тетрациклину – 26,45%, тигециклину – 11,42%, ванкомицину – 4,4%, метронидазолу – 3,9%. При этом увеличение доли полирезистентных штаммов отмечалось на уровне 3–4 % в год. В то же время заболеваемость клостридиальной инфекцией среди детей онкологического стационара оставалась на уровне от 0,4% до 3,1% с тенденцией к снижению. Статистические расчеты показали отсутствие корреляционной связи между ростом полирезистентности к антибиотикам и заболеваемостью. **Выводы.** Выявление полирезистентных к антибиотикам токсигенных штаммов *Clostridium difficile* доказывает необходимость дальнейшего изучения и мониторинга заболеваемости клостридиальной инфекции, а также полирезистентности к антибиотикам штаммов *Clostridium difficile* в детских онкологических стационарах.

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*, клостридиальная инфекция, полирезистентные штаммы, детская онкология

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Швыдкая М. Г., Затевалов А. М., Джандарова Д. Т. и др. Полирезистентность токсигенных клинических штаммов *Clostridium difficile* в детском онкологическом стационаре. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 26–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-26-31>.

### Assessment of the Effect of Multidrug Resistance *Clostridium difficile* Clinical Strains on the Dynamics of *Clostridium difficile* Infection Rate at Pediatric Oncological Hospital

MG Shvydkaya<sup>\*\*1</sup>, AM Zatevalov<sup>1</sup>, DT Dzhandarova<sup>2</sup>, SD Mitrokhin<sup>3</sup>, OE Orlova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor

<sup>2</sup>Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobova, Moscow, Russia

### Abstract

**Relevance.** At the children's oncological hospital guidelines to treat patients with several groups of antibiotics at the same time, which ensures the formation of multi-resistant strains of *Clostridium difficile*, which have a selective advantage for the *Clostridium difficile* infection developing, and also cause epidemics and / or in associating with an increase in the severity of *Clostridium difficile* – infection. **Aims.** Multidrug resistance *Clostridium difficile* strains and *Clostridium difficile* infection rate at pediatric oncological hospital. **Results.** An investigation of the *Clostridium difficile* resistance strains carried out among children at the children's oncological hospital. 143 toxigenic strains are resistant to moxifloxacin 72.41%, clindamycin 63.72%, rifampicin 35.54%, tetracycline 26.45%, tigecycline 11.42%, vancomycin 4.4%, metronidazole 3.9%. At the same time, the increase multidrug-resistant strains proportion note at the level

\* Для переписки: Швыдкая Мария Геннадьевна, аспирант, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, +7(915) 166-30-77, e-mail: mshvydkaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>. ©Швыдкая М. Г. и др.

\*\* For correspondence: Shvydkaya Maria G, postgraduate student, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor, Moscow, 125212, Russia, +7(915) 166-30-77, e-mail: mshvydkaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>. ©Shvydkaya MG et al.

of 3–4% per year. However, the rate of *Clostridium difficile* infection among children at the oncological hospital remained at the level of 0.4% to 3.1% with a downward trend. As a result, statistical calculations showed the absence of correlation between multidrug resistance and morbidity. **Conclusions.** Detection of multidrug-resistant microorganisms among toxigenic *Clostridium difficile* strains proves the need for further study of this problem in Russia and the advisability of monitoring *Clostridium difficile* infection rate and multidrug resistance *Clostridium difficile* strains at pediatric oncological hospitals.

**Keywords:** *Clostridium difficile* infection, multidrug-resistant strains, pediatric oncology

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Shvydkaya MG, Zatevalov AM, Dzhandarova DT, et al. Assessment of the Effect of Multidrug Resistance *Clostridium difficile* Clinical Strains on the Dynamics of *Clostridium difficile* Infection Rate at Pediatric Oncological Hospital. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 26–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-26-31>.

## Введение

Особое место в структуре осложнений, связанных с лекарственной терапией, которая приводит к дисбалансу нормальной микрофлоры кишечника, занимает клостридиальная инфекция (*Clostridium difficile* ассоциированный энтероколит) [1]. Проблема клостридиальной инфекции особенно остро стоит в онкологических стационарах, так как пациентам могут назначаться при иммуносупрессивной, гормональной терапии и при высокодозном радиационном облучении одновременно несколько классов антибиотиков [2]. По данным литературы, в европейских странах отмечается рост заболеваемости клостридиальной инфекцией среди пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары длительного пребывания [3]. Это явление связывают с появлением новых штаммов, устойчивых к цефалоспорином, фторхинолонам и метронидазолу [4]. Данные препараты наиболее часто используются в клинической практике стационаров, что способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов *Cl. difficile*.

Для определения антибиотикорезистентности микроорганизмов наибольшее распространение в лабораториях получили методы серийных разведений и диско-диффузионный. Первый метод является наиболее точным и воспроизводимым, а диско-диффузионный – более простым [5]. Между данными, полученными методом серийных разведений и диско-диффузионным методом, есть корреляционная связь, что позволяет использовать диско-диффузионный метод для определения антибиотикочувствительности штаммов *C. difficile* [6–7].

Штаммы *C. difficile*, резистентные к нескольким классам антибиотиков, имеют селективное преимущество для развития клостридиальной инфекции [8]. Мало того, они усугубляют тяжесть течения инфекции и/или вызывают вспышки [9]. Все это делает актуальным регулярное динамическое наблюдение за распространением антибиотикостойчивых штаммов *Cl. difficile* и является важной эпидемиологической задачей.

Наибольшее значение в клинической практике имеет антибиотикорезистентность *C. difficile* к препаратам, применяемым для лечения данной инфекции (ванкомицин, метронидазол). Антибиотикорезистентность *C. difficile* к клиндамицину,

эритромицину, моксифлоксацину, рифампицину, тетрациклину, тигециклину в первую очередь имеет значение для эпидемиологического наблюдения как у пациентов с клиническими проявлениями клостридиальной инфекции, так и у бессимптомных носителей.

**Цель настоящего исследования** – определить тенденцию антибиотикорезистентности токсигенных клинических штаммов *C. difficile* и проследить динамику заболеваемости *Clostridium difficile* инфекцией в детском онкологическом стационаре.

## Задачи исследования:

1. Изучение заболеваемости детей клостридиальной инфекцией в детском онкологическом стационаре г. Москвы.
2. Оценка показателей антибиотикочувствительности штаммов *C. difficile*, выделенных от пациентов детского онкологического центра, диско-диффузионным методом.

## Материалы и методы

На базе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им Д. Рогачева) изучалась общая заболеваемость клостридиальной инфекцией с января 2012 г. по июль 2015 г. Всего методом ИФА было исследовано с профилактической и диагностической целью 2930 проб фекалий на наличие токсина A/B *C. difficile* иммуноферментным анализом (RIDASCREEN R-Biopharm, Германия). Положительный результат ИФА был у 146 пациентов, у трех из них пробы были взяты повторно, и эти пациенты были исключены из данного исследования. У оставшихся в исследовании 143 пациентов имелись клинические симптомы поражения кишечника. Все образцы сдавались с диагностической целью. Далее 143 пробы фекалий подверглись микробиологическому исследованию и было выделено 143 токсигенных штамма *C. difficile*. Штаммы *C. difficile* были изолированы из кала бактериологическим методом посева на жидкие и твердые питательные среды. Для получения чистой культуры использовали анаэробный агар с добавкой нитроцефина (Oxoid, Великобритания). Последующая идентификация чистой культуры до вида *C. difficile*

проводилась с помощью MALDI-TOF спектрометрии по протоколу компании производителя (Bruker Daltonic, Германия). Антибиотикорезистентность изолированных культур определяли диско-диффузионным методом на анаэробном агаре (Oxoid, Великобритания) к клиндамицину, метронидазолу, ванкомицину, моксифлоксацину, тетрациклину, рифампицину, цефепиму. Исследование антибиотикорезистентности проводилось в соответствии с американскими клиническими рекомендациями CLSI, с применением системы расчета BIOMIC V3 (Giles Scientific Inc, USA), и интерпретации по критериям европейского руководства комитета клинических микробиологов (EUCAST) [10–11]. Все идентифицированные штаммы были сохранены в криобанке (Oxoid, Великобритания).

Анализ данных осуществлялся с использованием лабораторно-информационной системы (SGM Analytix, Швеция) и программы QlikView Personal Edition (SGM Analytix Explorer, Швеция).

Статистическая обработка показателей проводилась методами простой описательной статистики, с оценкой разницы средних значений по критерию достоверности Стьюдента и оценки линейного тренда с помощью метода наименьших квадратов алгоритмами программы Ms. Excel 2010. Качество аппроксимации оценивали по значению квадрата коэффициента аппроксимации.

### Результаты и обсуждение

На базе ФНКЦ ДГОИ им Д. Рогачева с января 2012 г. по июль 2015 г. от пациентов было взято 2930 проб фекалий, исследованных методом ИФА. В кале пациентов определяли наличие клостридиального токсина А/В. В 143 пробах (4,9%) был обнаружен токсин А/В. Из проб фекалий с положительной реакцией на клостридиальный токсин были изолированы штаммы *C. difficile* для последующего изучения антибиотикорезистентности этих культур. Известно, что в европейском протоколе

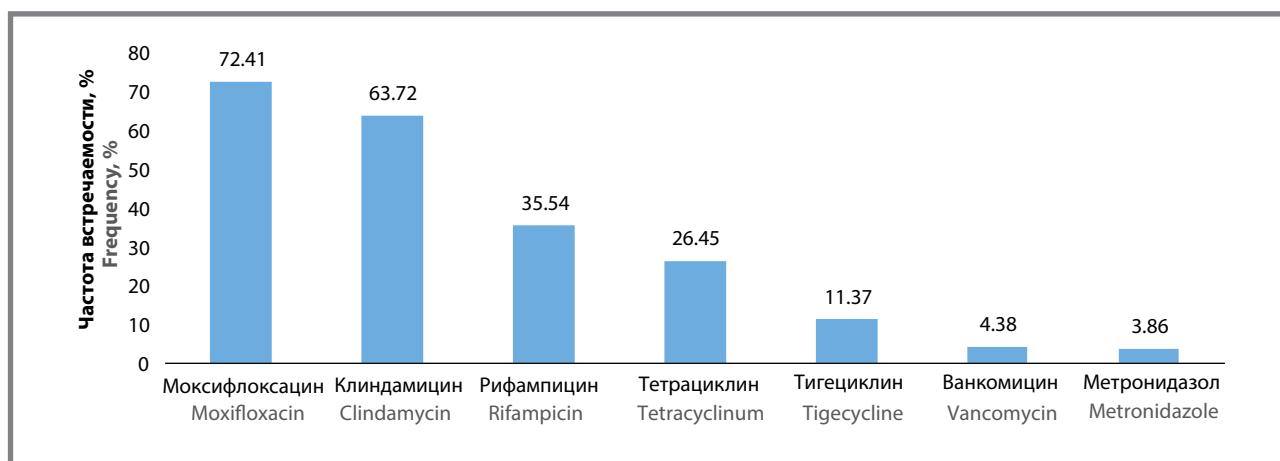
есть рекомендации по определению токсигенных штаммов *C. difficile* на основании двух параллельных исследований, что позволяет улучшить диагностический метод [12]. Перед нами стояла задача охарактеризовать антибиотикорезистентность штаммов *C. difficile*, поэтому мы ограничились только одним тестом и исследовали меньшее число проб.

Для оценки антибиотикорезистентности штаммов использовали метронидазол и ванкомицин, которые применяют для лечения клостридиальной инфекции, а также антибиотики: клиндамицин, моксифлоксацин, тетрациклин, рифампицин, цефепим. Для оценки антибиотикорезистентности штаммов использовали антибиотики 1 группы выбора: метронидазол и ванкомицин, которые используют для лечения клостридиальной инфекции, и антибиотики 2 группы выбора: клиндамицин, моксифлоксацин, тетрациклин, рифампицин, цефепим. Доля антибиотикорезистентных культур *C. difficile* в образцах фекалий с положительным тестом на клостридиальный токсин ( $n = 143$ ) представлены на рисунке 1.

На рисунке 1 показано, что наиболее часто резистентность у штаммов *C. difficile* развивается к моксифлоксацину (72,41%), клиндамицину (63,72%). Менее половины изолированных штаммов резистентны к рифампицину (35,54%), тетрациклину (26,45%) и тигециклину (11,42%). Менее 10% изолированных штаммов *C. difficile* резистентны к ванкомицину и метронидазолу (4,4% и 3,9% соответственно).

По данным Spigaglia P с соавт. для европейского региона уровень антибиотикорезистентности *C. difficile* к рифампицину достигает 57–64%, что несколько расходится с нашими данными (35,54%) [13]. Среди возможных причин можно отметить более частое использование этого антибиотика для лечения онкобольных в европейском регионе. В России в условиях лечения в онкостационаре рифампицин редко используют в детском онкологическом

**Рисунок 1. Доля *C. difficile* штаммов с устойчивостью к различным антибиотикам в кале пациентов, проходивших лечение в 2013–2015 гг. в онкологическом стационаре**  
**Figure 1. *C. difficile* strains proportion with antibiotic resistance in the feces of pediatric oncological hospital patients treated in 2013–2015**



стационаре, возможно поэтому есть расхождения с европейскими данными. В исследовании Banawas S. S. с соавт. установлена резистентность к моксифлоксацину в США и Германии в пределах 68–72% и клиндамицину в Швеции 65% [14], что сопоставимо с нашими данными (72,41% и 63,72%).

В структуре резистентных штаммов можно выделить: частично резистентные штаммы – устойчивые к одному или двум классам антибиотиков; мультирезистентные (MDR) микроорганизмы – устойчивые к трем классам антибиотиков и более; с широкой резистентностью (XDR) – штаммы, устойчивые к 5 и более классам антибиотиков; панрезистентные (PDR) – устойчивы ко всем классам антибиотиков [15]. В результате нашего исследования получены следующие данные: резистентность к 1–2 классам антибиотиков составила 60,7%; *C. difficile* MDR – 32,8%; *C. difficile* XDR и PDR штаммы обнаружены не были. Штаммы *C. difficile*, чувствительные ко всем классам исследуемых антибиотиков, составили 6,3 %. По данным Spigaglia P., большинство клинических изолятов *C. difficile* в настоящее время характеризуются как MDR: от 30% до 100% в европейском регионе, что соотносится с нашими данными [13].

Судя по научным публикациям, во многих стационарах по всему миру отмечается тенденция роста полирезистентности штаммов *C. difficile*, что играет важную роль в патогенезе клостридиальной инфекции и влияет на тяжесть течения данного заболевания [16–17]. В исследовании, которое проводилось нами в детском онкологическом стационаре были выявлены штаммы *C. difficile*,

устойчивые к большинству антибиотиков, наиболее часто назначаемых для лечения. На рисунке 1 показано, что доля резистентных штаммов к ванкомицину составила 4,38%, к метронидазолу – 3,86%. Проблема полирезистентности штаммов *C. difficile* является важной еще и потому, что практикующие врачи ограничены в выборе антимикробного препарата, так как в России на сегодняшний день не зарегистрированы другие препараты для лечения клостридиальной инфекции в онкостационаре. Это приводит к постепенной селекции штаммов *C. difficile* с преобладанием резистентности к ванкомицину и метронидазолу. Европейские коллеги также отмечают увеличение в онкологических стационарах резистентных штаммов *C. difficile* к ванкомицину и метронидазолу [14,18],

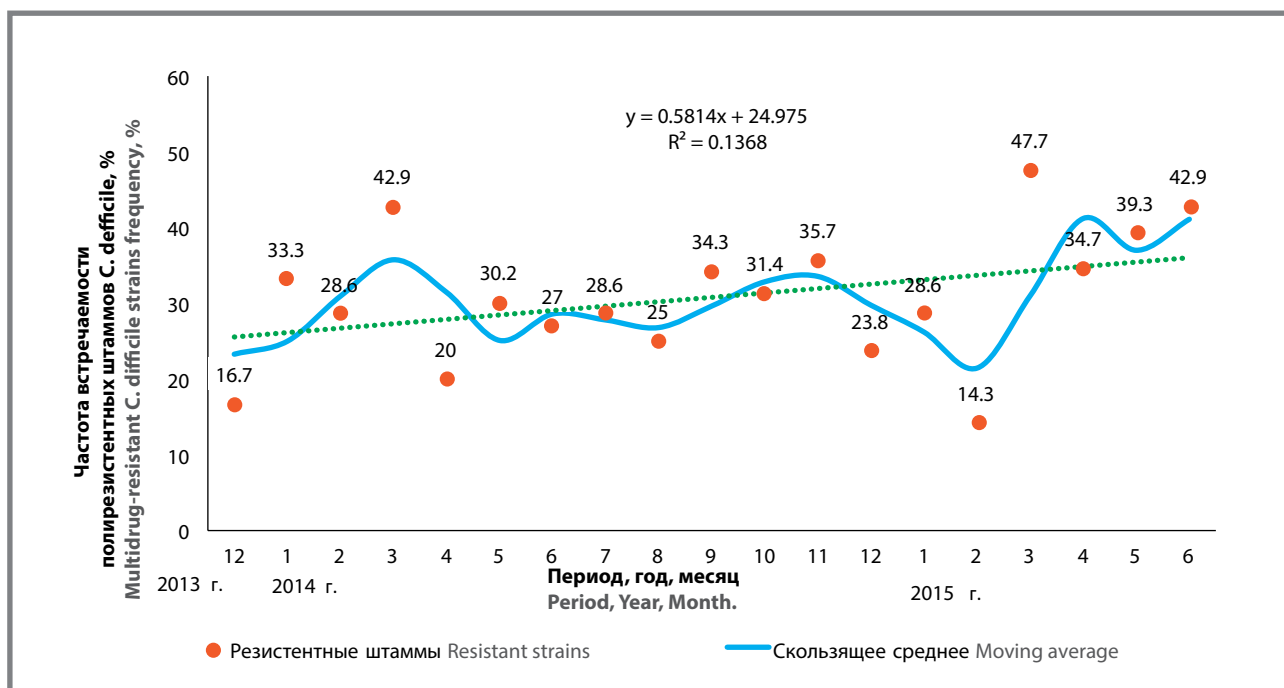
Доля полирезистентных штаммов *C. difficile* среди всех выделяемых штаммов из кала пациентов детского онкологического стационара представлена на рисунке 2.

На рисунке 2 показано, что увеличение доли полирезистентных штаммов подтверждается высоким коэффициентом достоверности аппроксимации ( $R^2$ ). Обработка данных с помощью скользящей средней показывает отсутствие сезонных колебаний. Линия тренда описывается линейным уравнением, в котором отмечается положительный коэффициент, указывающий на рост доли полирезистентных штаммов в среднем на 3–4% в год.

Рассмотрим динамику выявления полирезистентных штаммов и доли заболевших клостридиальной инфекцией в данном стационаре за исследуемый период (см. рис. 2, рис. 3).

**Рисунок 2. Доля полирезистентных штаммов *C. difficile* среди всех выделяемых штаммов из кала пациентов онкологического стационара в 2013–2015 гг.**

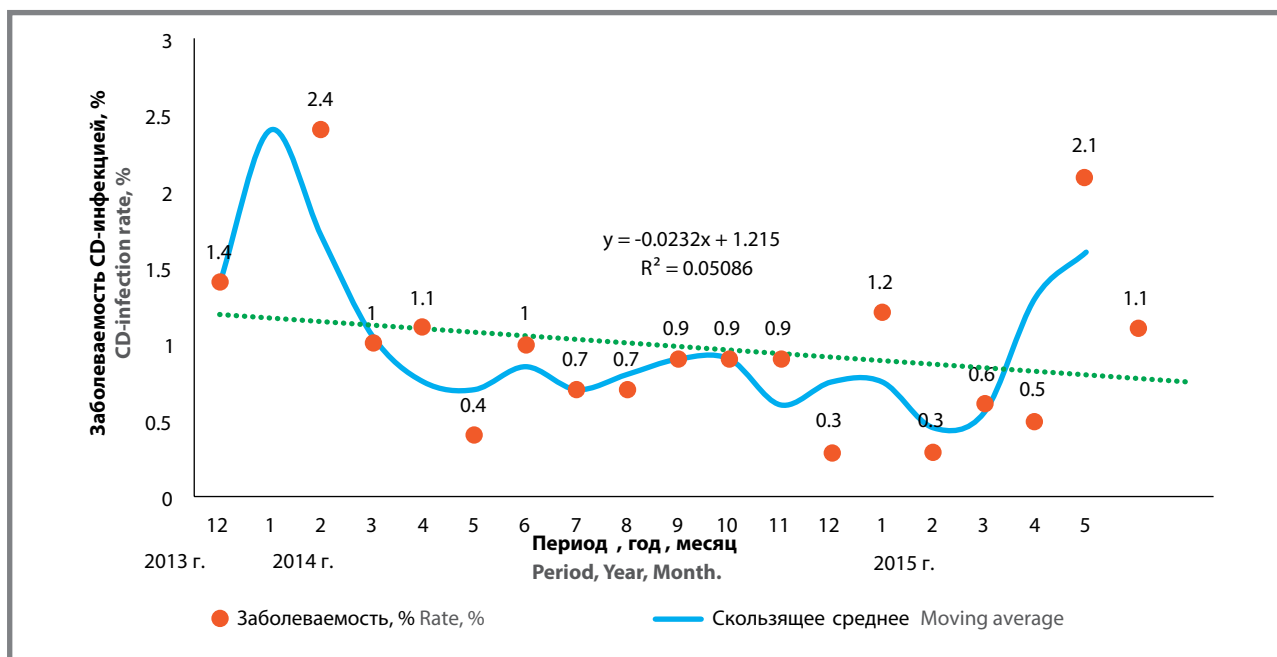
**Figure 2. The multidrug-resistant *C. difficile* strains proportion among all isolated strains from the patient s feces at pediatric oncological hospital in 2013–2015**





**Рисунок 3. Заболеваемость клостридиальной инфекцией среди пациентов детского онкологического стационара в 2013–2015 гг.**

**Figure 3. *C. difficile* infection rate among pediatric oncology hospital patients in 2013–2015.**



На рисунке 3 показано что доля заболевших клостридиальной инфекцией среди пациентов онкологического стационара остается на невысоком уровне – от 0,4 до 3,1% и отмечается тенденция к ее снижению. Корреляционный анализ распространенности клостридиальной инфекции и полирезистентных штаммов *C. difficile* показал отсутствие линейной (коэффициент корреляции Пирсона  $r = -0,339$  ( $p = 0,156$ )) и нелинейной (коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r = -0,060$  ( $p = 0,78$ )) корреляционной связи. Таким образом, в рассматриваемый период не обнаружено общей тенденции между распространенностью клостридиальной инфекции и выявляемостью полирезистентных штаммов *C. difficile*. Полученные данные находят подтверждение в исследованиях других ученых, которые также отмечают отсутствие корреляции между ростом полирезистентности штаммов *C. difficile* и заболеваемостью *C. difficile* энтероколитом [8].

Данные по распространенности клостридиальной инфекции в изучаемом нами онкологическом стационаре указывают на то, что рост числа случаев этой инфекции в рассмотренный период колебался от 0,4 до 3,1%, что значительно ниже, чем в других стационарах – 8,5–11,8% [20].

В то время как заболеваемость клостридиальной инфекцией изменяется незначительно, то выявляемость полирезистентных штаммов *Cl. difficile* ежегодно увеличивается.

Появление полирезистентных микроорганизмов среди токсигенных штаммов *C. difficile* доказывает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы в России и целесообразности пересмотра протокола сбора и изучения результатов мониторинга заболеваемости клостридиальной инфекцией и полирезистентности штаммов *C. difficile* для онкологических стационаров.

## Литература

1. Saavedra P. H. V., Huang L., Ghazavi F., et al. Apoptosis of intestinal epithelial cells restricts *Clostridium difficile* infection in a model of pseudomembranous colitis // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. P. 48–46. doi: 10.1038/s41467-018-07386-5.
2. McFarland L. V., Ozen M., Dinleyici E. C., et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, № 11. P. 3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
3. Vindigni S. M., Surawicz C. M. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. // *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2015. Vol. 6, № 7. P. e99. doi: 10.1038/ctg.2015.24.
4. Lynch T., Chong P., Zhang J., et al. Characterization of a Stable, Metronidazole-Resistant *Clostridium Difficile* Clinical Isolate. // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 1. P. e53757. doi: 10.1371/journal.pone.0053757.
5. Гончар Н. В., Лазарева И. В., Рычкова С. В. и др. Заболеваемость детей сальмонеллезом и уровень резистентности клинических штаммов сальмонелл к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге. // *Журнал инфектологии*. 2015, Т. 7, № 1. С. 80–86.
6. Erikstrup L. T., Danielsen T. K., Hall V., et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Clostridium difficile* using EUCAST epidemiological cut-off values and disk diffusion correlates // *Clin Microbiol Infect*. 2012. Vol. 18, № 8. P. E266–272. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03907.x
7. Fraga EG, Nicodemo AC, Sampaio JLM, et al. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion. // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 20, № 5. P. 476–81. doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004
8. Rupnik M., Wilcox M. H., Gerding D. N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. // *Nature Reviews Microbiology*. 2009. Vol. 7, № 7. P. 526–36. doi: 10.1038/nrmicro2164.
9. Isidro J., Mendes A. L., Serrano M., et al. Overview of *Clostridium difficile* Infection: Life Cycle, Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment. *Clostridium Difficile – A Comprehensive Overview*. // *Immunology and Microbiology*. Доступно на: <https://www.intechopen.com/books/clostridium-difficile-a-comprehensive-overview/overview-of-clostridium-difficile-infection-life-cycle-epidemiology-antimicrobial-resistance-and-tre> Ссылка активна на 26 августа 2020.
10. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Eighth Edition. CLSI document M11-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute. 2012. Доступно на: [https://clsi.org/media/1468/m11a8\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1468/m11a8_sample.pdf). Ссылка активна на 26 августа 2020.

11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2020. Доступно на: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Ссылка активна на 26 августа 2020.
12. Gateau C., Couturier J., Coia J., et al. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile* // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24, № 5. P. 463–468. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.005.
13. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection // *Therapeutic advances in infection disease*. 2016. Vol. 3, №1. P. 23–42. doi: 10.1177/2049936115622891.
14. Banawas S. S. *Clostridium difficile* Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms // *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018. P. 1–9. doi: 10.1155/2018/8414257.
15. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. // *Clin Microbiol Infect*. 2012. Vol. 18, P. 268–281.
16. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). // *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2010. Vol. 31, №5. P. 431–455. doi: <https://doi.org/10.1086/651706>.
17. Freeman, J., Vernon, J., Pilling, S., et al. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended ClosER study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 39, P. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03708-7>.
18. Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolates in Israel // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017. Vol. 10. P. 161–164. doi:10.1016/j.jgar.2017.04.005.
19. Goudarzi M., Goudarzi H., Alebouyeh M., et al. Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium Difficile* Clinical Isolates in Iran // *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013. Vol. 15, №8. P. 704–711 doi: 10.5812/ircmj.5189.
20. Salamonowicz, M., Ociepa, T., Frączkiewicz, J., et al. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018. Vol. 37, P. 1805–1812. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3316-5>.

## References

1. Saavedra PHV, Huang L, Ghazavi F, et al. Apoptosis of intestinal epithelial cells restricts *Clostridium difficile* infection in a model of pseudomembranous colitis. *Nature Communications*. 2018;9:48–46. doi: 10.1038/s41467-018-07386-5.
2. McFarland L V, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(11):3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
3. Vindigni SM, Surawicz CM. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2015;6(7):e99. doi: 10.1038/ctg.2015.24.
4. Lynch T, Chong P, Zhang J, et al. Characterization of a Stable, Metronidazole-Resistant *Clostridium Difficile* Clinical Isolate. *PLoS One*. 2013;8(1):e53757. doi: 10.1371/journal.pone.0053757.
5. Gonchar NV, Lazareva IV, Rychkova SV, et al. Zabolevayemost' detey sal'monellezom i uroven' rezistentnosti klinicheskikh shtammov sal'monell k antibakterial'nym preparatam v Sankt-Peterburge. *Zhurnal infektologii*. 2015;7(1):80–86. (In Russ).
6. Erikstrup LT, Danielsen TK, Hall V, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Clostridium difficile* using EUCAST epidemiological cut-off values and disk diffusion correlates. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(8):E266–E272. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03907x.
7. Fraga EG, Nicodemo AC, Sampaio JLM, et al. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 20, №5. P. 476–81. doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004.
8. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. // *Nature Reviews Microbiology*. 2009. Vol. 7, №7. P. 526–36. doi: 10.1038/nrmicro2164.
9. Isidro J, Mendes AL, Serrano M., et al. Overview of *Clostridium difficile* Infection: Life Cycle, Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment. *Clostridium Difficile - A Comprehensive Overview. Immunology and Microbiology*. 2017. Available at: <https://www.intechopen.com/books/clostridium-difficile-a-comprehensive-overview/overview-of-clostridium-difficile-infection-life-cycle-epidemiology-antimicrobial-resistance-and-tre> Accessed: 26 Aug 2020.
10. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Eighth Edition. CLSI document M11-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute. 2012. Available at: [https://clsi.org/media/1468/m11a8\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1468/m11a8_sample.pdf) Accessed: 26 Aug 2020.
11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2020. Available at: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) Accessed: 26 Aug 2020.
12. Gateau C., Couturier J., Coia J., et al. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile* // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24, №5. P. 463–468. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.005.
13. Spigaglia P, Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection // *Therapeutic advances in infection disease*. 2016. Vol. 3, №1. P. 23–42. doi: 10.1177/2049936115622891.
14. Banawas S. S. *Clostridium difficile* Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms // *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018. P. 1–9. doi: 10.1155/2018/8414257.
15. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R. B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. // *Clin Microbiol Infect*. 2012; Vol. 18, P. 268–281
16. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). // *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2010. Vol. 31, №5. P. 431–455. doi: <https://doi.org/10.1086/651706>.
17. Freeman, J., Vernon, J., Pilling, S., et al. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended ClosER study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 39, P. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03708-7>.
18. Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolates in Israel // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017. Vol. 10. P. 161–164 doi: 10.1016/j.jgar.2017.04.005.
19. Goudarzi M., Goudarzi H., Alebouyeh M., et al. Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium Difficile* Clinical Isolates in Iran. // *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013. Vol. 15, №8. P.704–711 doi: 10.5812/ircmj.5189.
20. Salamonowicz, M., Ociepa, T., Frączkiewicz, J., et al. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018. Vol. 37, P. 1805–1812. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3316-5>.

## Об авторах

- **Мария Геннадьевна Швыдкая** – аспирант Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7(915) 166-30-77, [mshvidkaya@mail.ru](mailto:mshvidkaya@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>.
- **Александр Михайлович Затевалов** – главный научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (495) 452-08-96, [zatevalov@mail.ru](mailto:zatevalov@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-1460-4362>.
- **Джамиля Темирлановна Джандарова** – заведующая микробиологической лабораторией Диагностического клинического центра № 1 ДЗМ. +7(499) 372-11-77, [djamad@yandex.ru](mailto:djamad@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4140-4784>.
- **Сергей Дмитриевич Митрохин** – руководитель Центра клинических исследований Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова. +7(495) 530-32-03, [s\\_mitrokhin@mail.ru](mailto:s_mitrokhin@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0001-5127-1060>.
- **Ольга Евгеньевна Орлова** – заведующая микробиологической лабораторией Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова. +7 (495) 530-31-86, [o.orlova@67gkb.ru](mailto:o.orlova@67gkb.ru). <https://orcid.org/0000-0001-7210-1116>.

Поступила: 20.09.2020. Принята к печати: 20.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Maria G. Shvydkaya** – postgraduate student of G. N. Gabrichevsky research institute of epidemiology and microbiology. +7(915) 166-30-77, [mshvidkaya@mail.ru](mailto:mshvidkaya@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>.
- **Alexander M. Zatevalov** – Chief Researcher of Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases of G. N. Gabrichevsky research institute of epidemiology and microbiology. +7(495) 452-08-96, [zatevalov@mail.ru](mailto:zatevalov@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-1460-4362>.
- **Dzhamilya T. Dzhandarova** – Head of the Microbiological Laboratory of Diagnostic Clinical Center № 1. +7(499) 372-11-77, [djamad@yandex.ru](mailto:djamad@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4140-4784>.
- **Sergey D. Mitrokhin** – Head of Clinical Research Center of City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobova. +7(495) 530-32-03, [s\\_mitrokhin@mail.ru](mailto:s_mitrokhin@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0001-5127-1060>.
- **Olga E. Orlova** – Head of the Microbiological Laboratory of City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobova. +7(495) 530-31-86, [o.orlova@67gkb.ru](mailto:o.orlova@67gkb.ru). <https://orcid.org/0000-0001-7210-1116>.

Received: 20.09.2020. Accepted: 20.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.