

## ВЫЯВЛЕНИЕ *C. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРОВ ФТИЗИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.И. Исакова, М.А. Краснова, Ю.Ю. Гармаш, Т.В. Ванеева, Е.Ю. Носова, Д.К. Кремерова, С.Г. Сафонова  
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»

## DETECTION OF THE *C. DIFFICILE* INFECTION IN PATIENTS OF TB IN-PATIENT CLINIC

A.I. Isakova, M.A. Krasnova, Yu.Yu. Garmash, T.V. Vaneeva, E.Yu. Nosova, D.K. Kremerova, S.G. Safonova

По данным российских исследований, доля *C. difficile*-ассоциированной инфекции (КДИ) среди антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) составляет от 28,7 до 51,5%, однако КДИ, вызванная штаммами *C. difficile* гипервирулентного типа 027/NAP1/BI мало изучена. Несмотря на то что основными факторами развития заболевания являются прием антибактериальных препаратов и госпитализация, имеется мало работ, изучающих КДИ среди больных туберкулезом на фоне лечения ПТП. С помощью тест-системы Xpert *C. difficile* (Cepheid, США) исследовано 57 образцов кала, полученных от 57 пациентов с подозрением на КДИ, находящихся на стационарном лечении в отделениях ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Среди обследованных пациентов КДИ была обнаружена в 40,4%, из них в 91% случаев этиологическую роль в развитии заболевания играли штаммы *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI.

**Ключевые слова:** *C. difficile*-ассоциированная инфекция, *C. difficile* тип 027/NAP1/BI, диарея, противотуберкулезная терапия, антибиотико-ассоциированная диарея

### Введение

В настоящее время отмечается рост заболеваемости *C. difficile*-ассоциированной инфекцией (КДИ). Так, в США число случаев КДИ в период с 2001 по 2010 гг. выросло с 45 до 82 на 100 тыс. населения [19]. В середине 2000-х гг. в странах Северной Америки [18], Англии [22], регионах континентальной Европы [16] и Азии [15] были зарегистрированы вспышки КДИ, вызванные штаммами *C. difficile* типа 027/NAP1/BI, характеризующегося гипервирулентностью и устойчивостью к фторхинолонам.

К особенностям штаммов *C. difficile* типа 027/NAP1/BI относят неконтролируемый синтез токсинов А и В, вызванный делецией в регуляторном гене *tcdCA117*, и продукцию дополнительного бинарного токсина [6, 22]. Штаммы *C. difficile* типа 027/NAP1/BI связаны с более тяжелым течением заболевания, высокой долей рецидивов и неблагоприятных исходов, таких как колэктомия и смерть [20].

Токсигенные штаммы *C. difficile* являются причиной как внебольничных, так и внутрибольничных вспышек КДИ. Ис-

According to Russian researches, the rate of *C. difficile* infection (CDI) is 28,7–51,5% among patients with the antibiotic-associated diarrhea, but the CDI caused by hyper-virulent strain 027/NAP1/BI is less researched. The main factors of CDI are following: using antibacterial drugs and staying at a hospital. In spite of this, there are not many researches about emerging of CDI among patients which take antitubercular chemotherapy. We investigated 57 stool samples obtained from 57 TB patients admitted at Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis control of the Moscow Government Health Department. The samples were tested by Xpert *C. difficile* assay (Cepheid, USA). The rate of CDI among TB patients was 40,4%. In our investigation we detected CDI caused by strains of *C. difficile* presumptive type 027/NAP1/BI in 90% TB patients.

**Keywords:** *C. difficile* infection, *C. difficile* type 027/NAP1/BI, diarrhea, antitubercular chemotherapy, antibiotic-associated diarrhea

точники и факторы риска внебольничной КДИ до конца не определены [7]. В случае нозокомиальной инфекции передача возбудителя осуществляется не только напрямую от инфицированного пациента, но и посредством загрязненных поверхностей и медицинского инвентаря. Способность *C. difficile* к образованию спор является причиной длительного сохранения бактерий в окружающей среде, что в конечном счете создает неблагоприятную санитарно-эпидемиологическую ситуацию в стационаре [5].

Помимо госпитализации к основным факторам риска развития КДИ относятся прием антибактериальных препаратов, пожилой возраст и перенесенные операции; использование цефалоспоринов III и IV поколений [13], фторхинолонов [18], карбапенемов [13] и клиндамицина [21] сопряжено с наиболее высоким риском. По данным российских исследований, доля КДИ среди антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) составляет от 28,7 до 51,5% [2, 8].

В настоящее время заболеваемость КДИ на фоне приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) остается неясной.

Некоторые исследователи связывают развитие КДИ с последствием приема рифампицина. Данные предположения были сделаны на основании отмеченного исчезновения диареи, вызванной *C. difficile* у больного туберкулезом (ТБ) после исключения рифампицина из режима ПТТ и рецидива КДИ после повторного включения рифампицина в схему лечения ТБ [10]. В то же время существует мнение, что возникновение КДИ не коррелирует с противотуберкулезной терапией (ПТТ) [4].

Согласно клиническим рекомендациям национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, диагностика КДИ должна быть основана на сборе анамнеза (недавнее применение антибиотиков), клинической картине (диарея) и результатах лабораторного исследования [9]. Авторы предлагают использовать трехэтапный алгоритм лабораторной диагностики КДИ, включающий в себя определение в просветных образцах кала глутаматдегидрогеназы (ГДГ), выявление токсинов А и В и выделение токсигенной культуры с последующим определением ее чувствительности к антибактериальным препаратам [9]. Наравне с этим существует двухэтапный алгоритм, основанный на определении в просветных образцах кала ГДГ, в случае получения положительного результата пробы далее необходимо исследовать на наличие специфичных токсинов [5, 9, 14]. Несмотря на многообразие имеющихся методов лабораторной диагностики КДИ, «золотой стандарт» до сих пор не определен и ни один из лабораторных тестов не может быть использован в качестве самостоятельного метода [5, 9].

Накопление знаний в области биологии *C. difficile* способствовало разработке новых более чувствительных и быстрых тестов, основанных на методе амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) (ПЦР, риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле, мультилокусный анализ и др.), что в конечном счете привело к увеличению выявления случаев КДИ [7]. Тем не менее вследствие описанной в литературе возможности носительства токсигенных штаммов, без клинических проявлений заболевания, место МАНК в лабораторной диагностике КДИ остается спорным [12]. Некоторые исследователи предлагают включить МАНК в алгоритм как один из этапов, другие оценивают эффективность и последствия перехода от двухэтапного алгоритма к применению МАНК как независимого метода для диагностики КДИ [14].

Согласно обзору обновленных практических рекомендаций IDSA и SHEA, быстрые и точные тесты, основанные на МАНК, могут применяться в качестве самостоятельного диагностического метода у пациентов с диареей [7].

В настоящее время в литературе имеется мало работ, посвященных исследованию заболеваемости КДИ в Российской Федерации в целом и среди пациентов, получающих ПТТ [1, 4, 8].

### Цель исследования

Выявить ДНК *C. difficile* у пациентов стационаров фтизиатрического профиля с подозрением на КДИ и оценить вклад штаммов *C. difficile* гипервирулентного типа 027/NAP1/BI в развитие КДИ.

### Материалы и методы исследования

В период с мая 2017 г. по октябрь 2018 г. исследовано 57 проб кала, полученных от 57 пациентов с подозрением на КДИ, находящихся на стационарном лечении в отделениях ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Критерии включения в исследование: наличие диареи более одного дня, нахождение в стационаре на момент начала диареи более чем 7 дней. Критерий исключения: диагноз КДИ в стадии осложнений. Больные были разделены на две группы.

Группу больных с диагнозом *C. difficile*-ассоциированная инфекция составили 23 пациента в возрасте от 19 до 72 лет (медиана 34 года, ИКР 29-52), среди которых было 11 мужчин и 12 женщин. Критерием постановки диагноза было увеличение привычной частоты опорожнения кишечника более чем на три раза в сутки с неоформленным стулом более одного дня и обнаружение в исследуемом образце кала ДНК токсигенного штамма *C. difficile*. В таблице 1. представлены данные о диагнозах пациентов с КДИ в отношении основного заболевания.

В группу больных с диагнозом антибиотико-ассоциированная диарея или колит были включены 34 пациента в возрасте от 19 до 75 лет (Med 32,5 года, ИКР 25,5-44), 13 мужчин и 21 женщина. Критерием постановки диагноза было увеличение привычной частоты опорожнения кишечника более чем на три раза в сутки с неоформленным стулом более одного дня и отрицательный результат лабораторного тестирования на ДНК токсигенного штамма *C. difficile*.

Образцы кала собирали в стерильные контейнеры в отделениях стационара, затем с помощью стерильного тампона материал переносили в стерильные промаркированные пробирки с транспортной средой. Диагностический материал исследовали с помощью тест-системы Xpert *C. difficile*

Таблица 1. Клинические диагнозы у пациентов с КДИ

Основной диагноз	Количество пациентов (абс.)
Диссеминированный туберкулез легких	2
Инфильтративный туберкулез легких	9
Казеозная пневмония	1
Локальный посттуберкулезный пневмосклероз с бронхоэктазами	1
Туберкулема легких	4
Очаговый туберкулез легких	1
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	1
Туберкулезный менингоэнцефалит	4
<b>Всего</b>	<b>23</b>

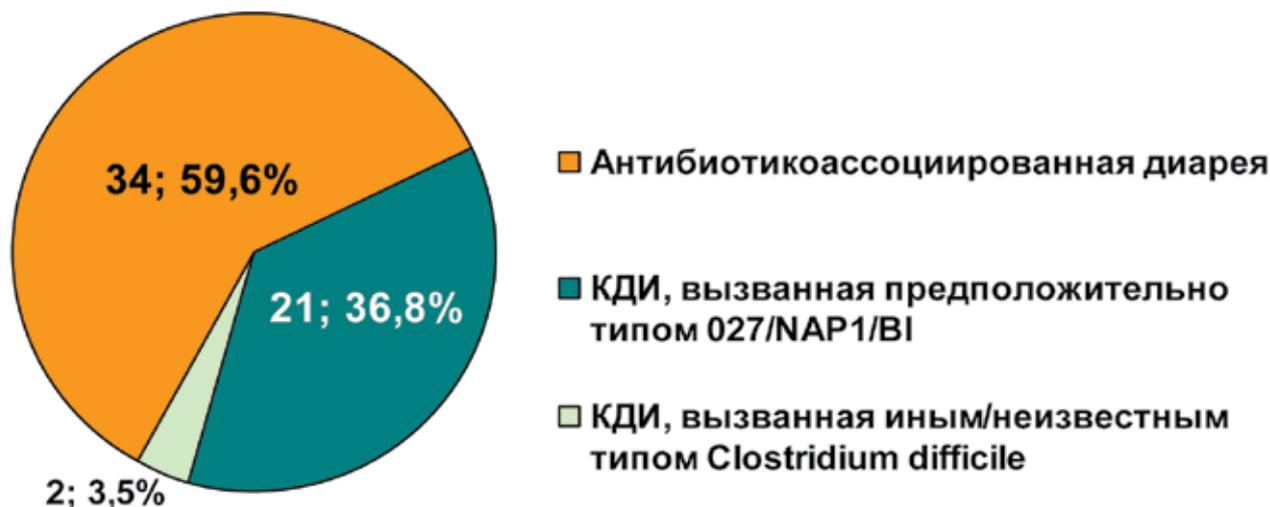


Рисунок. Обнаружение штаммов *C. difficile* среди пациентов с предполагаемой КДИ

(Cepheid, США) согласно инструкции производителя. Картриджный формат молекулярно-генетического исследования Xpert *C. difficile* (Cepheid, США) позволяет в течение 1 часа с высокой чувствительностью выявить в диагностическом материале ДНК токсигенного штамма *C. difficile* и дать ответ, относится ли выявленный штамм предположительно к гипервирулентному типу 027/NAP1/BI. Тест-система Xpert *C. difficile* («Cepheid», США) основана на амплификации в режиме «реального времени» участков генов токсина В (*tcdB*), комбинации токсина (*cdt*) и делеции *tcdC* nt 117 (*tcdCΔ117*). При постановке Xpert *C. difficile* контакт оператора с пробой сводится к минимуму, что снижает вероятность возникновения кросс-контаминации и контаминации инструментов, оборудования и помещения.

Для статистической обработки данных использовали стандартные функции электронных таблиц MS Excel (пакет MS Office 2007). Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные, имеющие непараметрический характер распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР).

### Результаты исследования

Среди 57 обследованных пациентов у 34 (59,6%; 95%ДИ 46,7–71,4%) с диагнозом антибиотико-ассоциированная диарея или колит в образцах стула ДНК токсигенного штамма *C. difficile* не обнаружена. У 23 пациентов (40,4%; 95%ДИ 28,6–53,3%) в образцах стула выявлена ДНК *C. difficile*, продуцирующего токсина, у 21 (91%; 95%ДИ 73,2–97,6%) из которых детектирован предположительно тип 027/NAP1/BI, у двух пациентов (9%; 95%ДИ 2,4–26,8%) с диагнозом КДИ в образцах стула не обнаружены генетические детерминанты, характерные для типа 027/NAP1/BI.

В таблице 2 представлены данные о режимах ПТТ у пациен-

Таблица 2. Режимы противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с КДИ

Режим ПТТ	Количество пациентов (абс.)
I или модифицированный I	20
II	1
IV	1
Индивидуальный режим	1
<b>Всего</b>	<b>23</b>

тов с КДИ. Период развития КДИ от момента начала приема ПТТ варьировал от 7 до 150 дней (медиана – 30 дней, ИКР – 30–75 дней).

В качестве терапии КДИ метронидазол применяли у трех (13%) пациентов из 23, ванкомицин – у двух (8,7%) пациентов и комбинацию ванкомицин + метронидазол – у 18 (78,3%) пациентов. После проведенной терапии КДИ у двух пациентов в период от 4 до 6 недель наблюдали второй эпизод КДИ, подтвержденный выявлением в образцах кала ДНК токсигенного *C. difficile*, предположительно типа 027/NAP1/BI.

### Обсуждение

*C. difficile*, продуцирующий токсины, является одним из основных этиологических факторов развития антибиотико-ассоциированной диареи. Имеется мало данных о заболеваемости КДИ в Российской Федерации. В многоцентровом исследовании по изучению эпидемиологии КДИ, проведенном с апреля 2016 г. по апрель 2017 г. в 12 стационарах Москвы и Санкт-Петербурга среди 1245 пациентов с диагнозом ААД, положительные результаты лабораторных тестов (определение ГДГ и токсинов А и В в образцах стула) получены в 21,7% случаев, доля КДИ среди пациентов с ААД в нефтизиатрических стационарах варьировала от 0 до 44,3% [1]. В нашем

исследовании среди пациентов с подозрением на КДИ доля положительных результатов лабораторных тестов (выявление ДНК токсигенного *C. difficile*) составила 40,4%, что в два раза превышает средний показатель многоцентрового исследования среди стационаров нефтизиатрического профиля [1]. Стоит также принять во внимание тот факт, что в исследование не вошли пациенты с КДИ в стадии осложнений, направленные в стационары хирургического профиля.

Как говорилось ранее, некоторые исследователи считают, что развитие КДИ не коррелирует с ПТТ. Тем не менее многолетние наблюдения показали, что практически каждый антибиотик может быть причиной развития КДИ [7]. Имеется мало данных о встречаемости КДИ среди больных туберкулезом на фоне лечения ПТП. Так, заболеваемость КДИ в Южной Корее с 2008 по 2013 г. среди пациентов, получавших ПТТ, составила 2,83 случая на 1000 больных туберкулезом [17], в то время как, согласно исследованию, проведенному в Москве с 2013 по 2015 г. и включившему 10 675 впервые выявленных больных туберкулезом, заболеваемость только терминальной стадией КДИ составила 3,37 случая на 1000 пациентов [4]. Данные исследования в совокупности с нашими результатами демонстрируют, что развитие КДИ нередко встречается на фоне использования ПТП, что подчеркивает важность тщательного обследования пациентов с подозрением на КДИ.

Эпидемиологические исследования распространенности КДИ включают в себя не только выявление случаев КДИ, но и генетическое типирование штаммов *C. difficile*, вызвавших заболевание. Некоторые ПЦР риботипы *C. difficile* ассоциируют с более тяжелым течением заболевания, обусловленным генетическими особенностями возбудителя. В многочисленных работах, проведенных в странах Европы, продемонстрировано соотношение наиболее часто встречающихся ПЦР риботипов *C. difficile* [11]. Следует подчеркнуть, что наравне с ростом общего количества зарегистрированных случаев КДИ, отмечено увеличение числа вспышек КДИ, вызванных гипервирулентными штаммами *C. difficile* типа 027/NAP1/BI. Исследования, посвященные распространенности КДИ на территории России, редко затрагивают изучение состава циркулирующих ПЦР риботипов *C. difficile*. По данным исследования, проведенного в многопрофильной клинике Санкт-Петербурга, в 47,7% случаев среди пациентов с ААД в образцах кала обнаружена ДНК токсигенной *C. difficile* (Xpert *C. difficile*; Cepheid, США), однако ни в одной из этих проб не обнаружены генетические детерминанты, характерные для *C. difficile* типа 027/NAP1/BI [3]. В нашем исследовании среди пациентов с КДИ, в 91% случаев этиологическую роль в развитии заболевания играли штаммы *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI. Обобщенный опыт противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение распространения КДИ, показал, что для достижения эффективного контроля необходимо не только проводить ра-

боты по обработке помещений, рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами, но также отслеживать случаи КДИ, вызванные тем или иным типом *C. difficile*.

Увеличение заболеваемости, тяжести течения, рецидивирования заболевания и летальности было связано с появлением гипервирулентного штамма *C. difficile* 027/NAP1/BI [7]. В нашем исследовании рецидивы КДИ наблюдались у двух пациентов (8,7%), подтвержденные выявлением в образцах стула ДНК токсигенной *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI. В качестве терапии КДИ у этих пациентов использовали комбинацию ванкомицина и метронидазола.

Вследствие использования комплексной ПТТ невозможно оценить корреляцию между приемом того или иного антибактериального препарата и развитием КДИ. Несмотря на это, внимание исследователей как возможный причинный фактор развития КДИ привлекает рифампицин; впервые взаимосвязь между приемом рифампицина и развитием псевдомембранозного колита была описана в 1980 г. [4]. Согласно нашим данным, доля пациентов с КДИ, в режим химиотерапии которых был включен рифампицин, составила 65,2%. У одного из этих пациентов был зарегистрирован рецидив КДИ, сопровождающийся выявлением в образце кала ДНК токсигенного *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI.

Лабораторная диагностика КДИ включает в себя многообразие методов: культуральное исследование, определение специфических токсинов в образцах кала, детекция ДНК токсигенных штаммов *C. difficile*. К сожалению, оптимальный метод лабораторной диагностики КДИ пока не определен, в связи с этим для достижения наибольшей чувствительности и специфичности предлагается использовать комплекс лабораторных тестов, где ключевым моментом в постановке диагноза является определение в образцах кала токсинов А и В, вызывающих повреждение слизистой оболочки кишечника [5, 7]. Однако чувствительность методов, выявляющих токсины А и В с помощью иммунологических тестов, проигрывает чувствительности методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот *C. difficile*. Возможность носительства токсигенных штаммов ограничивает применение последних, таким образом, некоторые авторы предлагают включить МАНК в алгоритм как один из этапов. Тем не менее, согласно клиническим рекомендациям, тесты, основанные на МАНК, могут быть использованы в качестве самостоятельных методов лабораторной диагностики КДИ только при обследовании пациентов, имеющих клинические проявления заболевания [7]. Клиницисты могут улучшить релевантность лабораторных тестов, обследуя только пациентов, у которых есть вероятность заболевания, обусловленного *C. difficile* [7]. В целом диагноз КДИ должен основываться на клинических признаках и симптомах в комбинации с лабораторными тестами, при этом

решение о необходимости терапии КДИ является клиническим и может быть обоснованным даже в случае отрицательных результатов всех лабораторных тестов [7]. Наравне с этим использование МАНК для диагностики КДИ среди пациентов, не имеющих клинических проявлений заболевания, может привести к гипердиагностике и необоснованной терапии.

## Выводы

1. Применение теста Xpert *C. difficile* (Cepheid, США), предназначенного для определения ДНК токсигенной *C. difficile*, позволило выявить *C. difficile*-ассоциированную инфекцию у 23 (40,4%) из 57 пациентов с подозрением на КДИ, находящихся во фтизиатрическом стационаре.

2. *C. difficile*-ассоциированная инфекция преимущественно была вызвана штаммами токсигенной *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI, связанного с гипервирулентностью и устойчивостью к фторхинолонам. Так, ДНК токсигенной *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI была выявлена у 21 (91%) из 23 пациентов с КДИ.

3. У двух (8,7%) пациентов из 23 с КДИ в течение 2–8 недель отмечены повторные эпизоды диареи, сопровождающиеся выявлением в образцах стула ДНК токсигенного *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI, что можно расценить как рецидив КДИ.

## Литература

1. Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В. и др. 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.
2. Захарова Н.В., Филь Т.С. Антибиотикоассоциированная диарея: стратификация факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile* в многопрофильном стационаре // Фарматека. – 2016. – № 55-16. – С. 60-64.
3. Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile* // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – № 3. – С. 81-85.
4. Зубань О.Н., Решетников М.Н., Скопин М.С. Антибиотикоассоциированный колит у больных туберкулезом в хирургической практике // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 30-35.
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 5. – С. 56-65.
6. Кветная А.С., Макриди П.С., Бехтерева М.К. Современное состояние лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – № 3. – С. 5-12.
7. Козлов Р.С., Шельгин Ю.А., Веселов А.В. и др. Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным *Clostridium difficile* у детей и взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 76-124.
8. Муляр Н.Ф., Верещагина С.А., Фадеева Т.В. и др. *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87). – С. 72-75.
9. Шельгин Ю.А., Алешкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI) // Колопроктология. – 2018. – № 3 (65). – С. 7-23.
10. Boriello S.P., Jones R.H., Phillips I. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis // Br. Med. J. – 1980. – Vol. 281. – P. 1180-1181.
11. Freeman J., Vernon J., Pilling S. et al. // The ClosER Study: results from three-year pan European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014 // Clinical microbiology and infection. – 24. – № 7. – P. 724-731.
12. Gerding D.N., Olson M.M., Peterson L.R. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study // Arch. Intern. Med. – 1986. – Vol. 146. – P. 95-100.
13. Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol. 67. – P. 742-748.
14. Kaltsas A., Simon M., Unruh L.H. et al. Clinical and laboratory characteristics of *Clostridium difficile* infection in patients with discordant diagnostic test results // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – P. 1303-1307.
15. Kato H., Ito Y., van den Berg R. et al. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan // Euro Surveill. – 2007. – 12:EO70111.3.
16. Kuijper E.J., Debast S.B., Van Kregten E. et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in The Netherlands // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2005. – Vol. 149. – P. 2087-2089.
17. Lee Y.M., Huh K.C., Yoon S.M. et al. Incidence and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection after treatment with tuberculosis medication // Gut and liver. – 2016. – Vol. 10. – № 2. – P. 250-254.
18. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – N. 23. – P. 2442-2449.

19. Reveles K.R., Lee G.C., Boyd N.K. et al. The rise in *Clostridium difficile* infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010 // *Am. J. Infect. Control.* – 2014. – Vol. 42. – N. 10. – P. 1028-1032.
20. Sundram F., Guyot A., Carboo I. et al. *Clostridium difficile* ribotypes 027 and 106: clinical outcomes and risk factors // *J. Hosp. Infect.* – 2009. – Vol. 72. – P. 111-118.
21. Thibault A., Miller M.A., Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 345-348.
22. Warny M., Pepin J., Fang A. et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe // *Lancet.* – 2005. – N. 366. – P. 1079-1084.

### Сведения об авторах

**Исакова Александра Ивановна** – врач клинической лабораторной диагностики Централизованной бактериологической лаборатории туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

**Краснова Мария Александровна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики и патоморфологии туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (495) 603-30-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82  
e-mail: dna77@mail.ru

**Гармаш Юлия Юрьевна** – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (499) 268-08-16, тел./факс 8 (499) 785-20-82  
e-mail: ygarmash@mail.ru

**Ванеева Татьяна Валерьевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики и патоморфологии туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (495) 603-30-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

**Носова Елена Юрьевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики и патоморфологии туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. +7 (495) 603-30-33, тел./факс +7 (499) 785-20-82  
e-mail: rna68@rambler.ru

**Кремерова Дарья Константиновна** – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 2 Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3  
Тел. 8 (499) 268-25-20

**Сафонова Светлана Григорьевна** – заведующая отделом лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. +7 (495) 603-30-33  
e-mail: safonova.s.g@inbox.ru