

# ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

---

Под редакцией  
В.П. Венцела

---



# Prevention and Control of Nosocomial Infections

**Edited by**  
**Richard P. Wenzel, M.D.**

*Professor of Medicine and Preventive Medicine*  
*Director, Division of Clinical Epidemiology*  
*Department of Internal Medicine*  
*Director, Hospital Epidemiology Program*  
*University of Iowa Hospitals and Clinics*  
*Iowa City, Iowa*



**WILLIAMS & WILKINS**

Baltimore • London • Los Angeles • Sydney

# Внутрибольничные инфекции

Под редакцией  
**Р. П. Венцела**

*Перевод с английского  
проф. Б. А. Годованного*



Москва·Медицина·1990

ББК 55.1

В60

УДК 616.9-0.22.369

*Издание рекомендовано для перевода  
акад. АМН СССР В. И. Покровским,  
президентом АМН СССР,  
директором ЦНИИЭ МЗ СССР*

**Внутрибольничные инфекции:** Пер. с англ./Под ред.  
В 60 Р. П. Венцела. — М.: Медицина, 1990. — 656 с.: ил.

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

Монография посвящена одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения — внутрибольничным (нозокомиальным) инфекциям. Рассматриваются этиологические факторы этих инфекций, механизмы их распространения и ущерб, наносимый бюджету здравоохранения. Специальные главы посвящены возникновению вспышек внутрибольничных инфекций в терапевтических, хирургических, глазных отделениях, в домах-интернатах для престарелых и инвалидов и т. п. Особое внимание уделяется внутрибольничным инфекциям в родильных домах и педиатрических отделениях. Подробно рассматриваются методы борьбы с внутрибольничными инфекциями в больницах разного профиля.

Для эпидемиологов, инфекционистов, хирургов, терапевтов, педиатров.

В  $\frac{4108060000-249}{039(01)-90}$  127—90

ББК 55.1

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

© 1987 Williams & Wilkins  
© Перевод на русский язык.  
Издательство «Медицина»  
Москва, 1990

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЭФ— встречный иммуноэлектрофорез  
ДС— дифтерийно-столбнячный анатоксин  
ИМП— инфекция мочевыводящих путей  
ИФ— иммунофлюоресценция  
ИФА— иммуноферментный анализ  
КОЕ— колониеобразующая единица  
КУБ— кислотоустойчивые бактерии  
МБК— минимальная бактерицидная концентрация  
МВП— мочевыводящие пути  
ПОЗВП— программа охраны здоровья больничного персонала  
ПМК— псевдомембранозный колит  
РСВ— респираторный синцитиальный вирус  
СПИД— синдром приобретенного иммунодефицита  
ЦББ— Центры по борьбе с болезнями  
ЦМВ— цитомегаловирус  
LT— термолабильный энтеротоксин  
MMR— вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи  
MRSA— метициллин-резистентный штамм  
NANB— гепатит ни А ни В  
NNIS— Национальное изучение проблемы внутрибольничных инфекций  
ST— термостабильный энтеротоксин  
PPD— очищенный белковый дериват туберкулина

**ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ  
ИНФЕКЦИИ**

*Дж. М. Хьюгс, У. Р. Джарвис (J. M. Hughes, W. R. Jarvis)*

**ВВЕДЕНИЕ**

Внутрибольничный гастроэнтерит — это острое инфекционное желудочно-кишечное заболевание, которым больной заражается в стационаре. Эта нозологическая единица может быть точнее определена как: 1) выделение патогенного микроба или диарея неясного происхождения, продолжающаяся в течение двух дней и более или 2) возникновение инфекционной диареи в больнице. При решении вопроса о том, является ли это инфекционное заболевание внутрибольничным, необходимо учитывать продолжительность инкубационного периода при заражении тем или иным возбудителем. Определение понятия «диарея» само по себе в значительной мере варьирует, однако оно, как правило, включает некоторые конкретные элементы, в частности консистенцию стула (жидкий, водянистый и т. п.) или частоту позывов (например, за сутки в 2—3 раза или чаще, чем в норме у этого больного). В настоящее время не существует никакого единого определения диареи, адекватного для использования во всех отделениях стационара; например, при постановке диагноза диареи в родильных отделениях нужно учитывать нормальную частоту и консистенцию стула у новорожденных.

При постановке диагноза внутрибольничного гастроэнтерита необходимо исключить все случаи заболеваний неинфекционной этиологии. Кроме того, что существует ряд самостоятельных заболеваний, при которых диарея является лишь одним из проявлений, диарею могут вызывать лекарства, часто назначаемые стационарным больным (такие как антацидные препараты, слабительные, противокатаральные средства, цитотоксические препараты, питательные жидкие смеси для приема внутрь или лактулоза).

При подозрении на внутрибольничный гастроэнтерит не всегда возможно выявить его возбудителя. Хотя некоторых возбудителей кишечных инфекций (например, *Salmonella*,

*Campylobacter*, *Shigella*) легко идентифицировать в обычных клинических микробиологических лабораториях, выявление других патогенных агентов, таких как энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli* или агент Norwalk, как правило, удается только в контрольных или научно-исследовательских лабораториях.

### МАСШТАБЫ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время имеется лишь ограниченная информация о масштабах проблемы внутрибольничного гастроэнтерита. По материалам больниц, на базе которых было проведено Национальное изучение проблемы внутрибольничных инфекций (NNIS), организованное Центрами по борьбе с болезнями (ЦББ), показатель внутрибольничного заражения гастроэнтеритом в 1980—1984 гг. составлял 1,3 на 10 000 выписавшихся из стационара. Этот показатель варьировал в разных отделениях: максимальные цифры отмечались в детских отделениях (4,2 на 10 000 выписавшихся) и в отделениях для новорожденных (3,3 на 10 000) (табл. 37). Кроме того, дан-

**Т а б л и ц а 37. Показатели заражения внутрибольничным гастроэнтеритом в разных отделениях больниц**  
(по результатам обследований NNIS, 1980—1984 гг.)

Отделение	Число случаев заболеваний	Показатель*
Детское	133	4,2
Родильное	175	3,3
Терапевтическое	188	1,1
Хирургическое	178	1,0
Гинекологическое	15	0,5
Акушерское	15	0,2

\* На 10 000 выписавшихся из стационара.

ный показатель зависел от категории больниц; наиболее высоким он был в крупных больницах — клинических базах медицинских факультетов (1,8 на 10 000 выписавшихся) (табл. 38). Из всех случаев заражения 41% был зарегистрирован у грудных детей (табл. 39). Этиологический фактор заболевания был выявлен у 57% больных; 78% возбудителей имели бактериальную природу. Наиболее часто выделялись *Clostridium difficile*, являвшиеся причиной заболеваний в 45% случаев инфекций установленной этиологии. На втором месте были *Salmonella* (12% заболеваний). Однако, поскольку большинство больниц, участвовавших в проведении этой работы, не имело диагностических вирусологических лаборато-

**Т а б л и ц а 38. Показатели заражения внутрибольничным гастроэнтеритом в зависимости от категории больницы (по материалам обследований NNIS, 1980—1984 гг.)**

Категория больницы*	Число случаев заболеваний	Показатель**
NMSA	88	0,5
SMSA	224	1,5
LMSA	393	1,8

\* NMSA — больницы, не являющиеся клиническими базами медицинских факультетов; SMSA — небольшие (<500 коек) больницы — клинические базы медицинских факультетов; LMSA — крупные (>500 коек) больницы — клинические базы медицинских факультетов.

\*\* На 10 000 выписавшихся из стационара.

**Т а б л и ц а 39. Распределение случаев внутрибольничного гастроэнтерита по возрастным группам больных (по материалам обследований NNIS, 1980—1984 гг.)**

Возрастная группа	Число случаев заболеваний	Процент от общего числа
1 мес	179	25,5
1—11 мес	109	15,5
1—2 года	35	5,0
3—19 лет	38	5,4
20—59 лет	151	21,5
60 лет	190	27,1

рий, относительное значение вирусов в этиологии внутрибольничного гастроэнтерита, отмеченное в данном обследовании, несомненно занижено.

В ходе проспективного исследования, проводившегося в течение 1 года в одной из детских больниц [3], было установлено, что инфекции желудочно-кишечного тракта были на втором месте по частоте внутрибольничных инфекций. Этиология заболевания была выявлена в 65 (56%) из 117 случаев инфекций желудочно-кишечного тракта (во всех подтвержденных случаях возбудителями были вирусы). По данным проспективных обследований в течение 17 мес, больных (взрослых и детей), находившихся в одной больнице (клинической базе медицинского факультета) [4], внутрибольничные вирусные инфекции наиболее часто встречались в детском отделении; при этом большинство случаев внутрибольничных инфекций желудочно-кишечного тракта имело вирусную этиологию.

В материалах обследований вспышек внутрибольничных инфекций, проведенных эпидемиологами Центров по борьбе с болезнями в период с 1956 по 1979 г. [5], указано, что 21%

из 223 эпидемий был связан с инфекциями желудочно-кишечного тракта. Эпидемии внутрибольничного гастроэнтерита составили в период с 1971 по 1979 г. 17% от всех эпидемий, исследованных эпидемиологами ЦББ. В отличие от этого внутрибольничный гастроэнтерит составил менее 1% эндемических внутрибольничных инфекций, выявленных в разных больницах в ходе NNIS [5]. Болезни желудочно-кишечного тракта могут также выявляться при внутрибольничных псевдоэпидемиях. В материалах обследований 20 псевдоэпидемий, проведенных эпидемиологами ЦББ в период с 1956 по 1975 г., было отмечено, что 4 (20%) псевдоэпидемии были связаны с желудочно-кишечным трактом [6].

Детальное изучение заболеваемости и летальности при внутрибольничном гастроэнтерите не проводилось. Точно так же отсутствуют данные о прямом экономическом ущербе, наносимом этими инфекциями.

### ФАКТОРЫ РИСКА

Наибольшему риску возникновения внутрибольничного гастроэнтерита подвергаются новорожденные, пожилые и больные с ахлоргидрией. Факторы риска появления внутрибольничного гастроэнтерита могут быть разделены на две группы — внешние и внутренние. К внутренним факторам риска относятся снижение специфического или неспецифического иммунитета, уменьшение кислотности желудочного сока или кишечной перистальтики, а также подавление нормальной микрофлоры кишечника. Специфический и неспецифический иммунитет, обеспечиваемый гуморальной и клеточной иммунными системами, играет важную роль в защите от желудочно-кишечных инфекций. Больные с нарушенными иммунными функциями (например, реципиенты трансплантатов костного мозга или лица с синдромами резко выраженного иммунодефицита) подвергаются повышенному риску заражения внутрибольничным гастроэнтеритом [7, 8]. Yolken и сотр. [7] показали, что у 40% больных с трансплантатом костного мозга развился внутрибольничный гастроэнтерит; при этом общий показатель летальности составил 55%. Специфический иммунитет, связанный, например, с антителами против ротавирусов, может обеспечить защиту от инфекции, а в случае ее возникновения — ослабить тяжесть болезни. Неспецифические компоненты иммунитета, такие как фагоцитоз, по-видимому, играют большую роль в предупреждении распространения инфекций, вызываемых *Candida spp.* Кислая среда желудка выполняет функцию барьера, препятствующего проникновению патогенных микробов в тонкую и толстую кишку. Больные со сниженной кислотностью желудочного сока (на-

пример, получающие антацидные препараты или перенесшие операцию гастрэктомии) подвергаются повышенному риску заражения внутрибольничным гастроэнтеритом; в случае развития инфекции последняя отличается более тяжелым течением [9, 10]. Значение кишечной перистальтики заключается в том, что она способствует выведению проникших возбудителей; у больных с пониженной перистальтикой течение болезни может быть более тяжелым [11, 12]. Подавление нормальной микрофлоры кишечника (например, под влиянием противомикробных препаратов) также может повышать риск возникновения у больного внутрибольничного гастроэнтерита [13].

Внешними считают такие факторы риска, которые не связаны с организмом хозяина. Хотя для всех стационарных больных существует опасность заражения внутрибольничным гастроэнтеритом, наибольшему риску подвергаются больные, находящиеся в отделениях интенсивной терапии. В ходе одного исследования было установлено, что у 41% больных, поступивших в отделение интенсивной терапии, в течение 1 года развился внутрибольничный гастроэнтерит [9]. Заболевшие достоверно чаще (по сравнению с незаболевшими) находились на режиме искусственного питания (через назогастральный зонд) и принимали циметидин. Таким образом, факторы, которые подавляют или исключают механизмы резистентности хозяина или повышают вероятность колонизации кишечника микробами, обычно увеличивают риск развития внутрибольничного гастроэнтерита.

### **МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ**

Патогенные микробы, вызывающие гастроэнтерит, передаются фекально-оральным путем. Передача внутрибольничного гастроэнтерита обычно происходит путем контактного (прямого или непрямого) распространения от человека к человеку или при посредстве общих (эпидемических) механизмов распространения (табл. 40). Воздушный и трансмиссивный механизмы играют лишь незначительную роль в передаче внутрибольничного гастроэнтерита или вообще не имеют никакого значения. Эпидемический механизм распространения установлен при вспышках внутрибольничного гастроэнтерита; в то же время большинство эндемических случаев заболевания связано с контактным распространением инфекции. Крупным потенциальным резервуаром для передачи внутрибольничного гастроэнтерита является большое количество микробов, выводимое с испражнениями и способное выживать в течение длительного времени на живых и неодушевленных объектах окружающей среды [14]. Недостаточно тщательное мытье рук

**Таблица 40.** Относительное значение различных путей передачи и предметов окружающей среды в распространении отдельных возбудителей эпидемического внутрибольничного гастроэнтерита\*

Возбудитель	Контакт			Общий механизм	Предметы окружающей среды
	прямой	непрямой	воздушно-капельный путь		
Salmonella	++	+	±	++	±
Shigella	++	—	—	—	—
Y. enterocolitica	++	?	—	—	—
E. coli	++	?	—	+	—
C. difficile	?	?	—	—	?
Ротавирус	++	?	?	—	?
Агент Norwalk	++	?	?	?	?
Аденовирус	+	?	?	?	?
Cryptosporidium	+	?	—	—	?

\* Обозначения: ++ часто; + в отдельных случаях; ± редко; — незначительное количество или полное отсутствие данных; ? неизвестно.

медицинским персоналом и неадекватная стерилизация или дезинфекция предметов ухода за больными повышают вероятность обсеменения больных микроорганизмами и опасность развития внутрибольничного гастроэнтерита.

## СИНДРОМЫ

### Некротизирующий энтероколит (НЭК)

В 1891 г. Generisch [15] описал синдром сегментной гангрены кишечника. Впоследствии сходный синдром, обозначенный как enteritis necroticans, был описан в Германии; кроме того, своеобразное заболевание, связанное с обильным потреблением свинины, было описано у жителей Новой Гвинеи [16, 17]. При клиническом обследовании у всех больных отмечалось вздутие живота и рвота. На рентгенограммах было выявлено небольшое количество газа в кишечной стенке, полости брюшины и иногда — в системе воротной вены. В последние годы НЭК наиболее часто встречается у новорожденных — прежде всего недоношенных или имеющих низкий вес при рождении. У этих больных синдром заболевания включает вздутие живота, отказ от кормления, рвоту и примеси крови в стуле. На рентгенограмме видны признаки пневматоза кишечника, иногда с наличием газа в полости брюшины или в области воротной вены [18].

До 1970 г. большинство случаев НЭК были спорадическими, однако в дальнейшем появились сообщения о многочисленных вспышках НЭК. В 1980 г. Ryder и сотр. [19] сообще-

ли о результатах проспективных совместных наблюдений, проведенных в 12 медицинских центрах. Обследовались все больные с некротизирующим энтероколитом; контрольную группу составляли больные из тех же учреждений, сопоставимые по массе тела и сроку госпитализации. Был сделан вывод, что случаи НЭК, вероятно, связаны с такими факторами риска, как низкие оценки по шкале Аргар или асфиксия, наличие незаращенного боталлова протока, лечение противомикробными препаратами, введение растворов, содержащих 10% декстрозы и преждевременный разрыв оболочки плода. Однако Kliegman и сотр. [20], проводившие в дальнейшем исследования сходного типа, не подтвердили эти выводы; по их мнению, фактором риска были только роды через естественные родовые пути (влагалищное родоразрешение). Ввиду того что в ходе многих работ, направленных на выявление факторов риска, обычно не применялись параметры, определенные приблизительно одинаковым образом, сопоставление полученных результатов представляется затруднительным.

Ряд наблюдений указывает на то, что НЭК, по-видимому, имеет инфекционную природу. В частности, показано, что газ, находящийся в воздушных полостях, — это водород, вероятно, микробного происхождения. Об этом же свидетельствует частое выделение микробов из крови и перитонеального экссудата больных НЭК, клиническое сходство НЭК с внутрибольничным гастроэнтеритом и частые вспышки НЭК в учреждениях для детей младшего возраста. Вероятными этиологическими факторами НЭК считают многие виды бактерий и вирусов (табл. 41). Однако проведение большинства исследований было неадекватным: либо использованные микробиологические методы не позволяли выявлять других потенциальных возбудителей, либо авторы не обследовали контрольные группы больных с целью выявления сходных возбудителей. Тем не менее в ходе проведенных исследований были выявлены многочисленные виды патогенных бактерий и вирусов: энтеротоксигенные и неэнтеротоксигенные *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (серотип 26), различные виды *Clostridium*, вирус Коксаки В2, *Enterobacter cloacae*, коронавирусы, ротавирусы, а также токсигенные и нетоксигенные штаммы *C. difficile*. В ходе ряда исследований типа «больной—контроль» [22, 25, 41] было показано, что возбудителями НЭК, по-видимому, являются ротавирусы, *C. difficile* и штаммы *E. coli*, продуцирующие термостабильный энтеротоксин. Однако Ryder и сотр. [42], проводившие исследования такого же типа, не установили связи между НЭК и *E. coli*, вырабатывающими термостабильный энтеротоксин. Сходным же образом Lishman и сотр. и Sheretz, Sarubbi [43, 44] не обнаружили связи между НЭК и *C. difficile* или токсинами, вырабатываемыми этими микро-

Т а б л и ц а 41. Микроорганизмы, выделяющиеся при некротизирующем энтероколите

Микроорганизмы	Страна	Год	Число больных	Источник литературы, № 2
Анаэробные бактерии				
Clostridium sp.	США	1979	1	21
Clostridium sp.	США	1981	8	22
C. butyricum	Англия	1977	9	23
C. butyricum	США	1980	1	24
C. difficile	Канада	1983	13	25
C. perfringens	США	1979	7	26
C. perfringens	США	1984	2	27
Аэробные бактерии				
E. coli NE*	США	1976	7	28
E. coli LT**	США	1983	7	29
E. cloacae	Канада	1980	12	30
E. coli/K. pneumoniae	США	1979	НИ***	31
K. pneumoniae	США	1975	38	32
K. pneumoniae	США	1979	6	33
Salmonella sp.	Англия	1972	6	34
Salmonella, группа C	США	1984	НИ	35
Вирусы				
Коронавирус	Франция	1982	23	36
Коронавирус	США	1983	5	37
Коронавирус	Франция	1984	9	38
Coxsackie	США	1977	1	39
Ротавирус	Израиль	1983	2	40
Ротавирус	США	1983	11	41

\* NE — неэнтеротоксигенный.

\*\* LT — вырабатывающий термолабильный энтеротоксин.

\*\*\* НИ — неизвестно.

бами. Таким образом, нет оснований считать этиологическим фактором НЭК какой-либо один вид микробов.

Патофизиологические механизмы развития НЭК не выяснены. Имеются данные о том, что появлению НЭК почти всегда предшествуют гипоксия или гипотензия, вызывающие ишемические поражения кишечника. Восприимчивость к таким поражениям, по-видимому, связана с «незрелостью» желудочно-кишечного тракта. В таких условиях бактерии, их энтеротоксины или вирусы могут вызывать НЭК.

Для успешной профилактики и борьбы с НЭК требуются повышенное внимание со стороны клиницистов и ранняя диагностика болезни. При подозрении на НЭК следует прекратить пероральное питание и вместо него назначить поддерживающую парентеральную терапию. При спорадических случаях заболеваний должны быть предприняты предосторожности в отношении характера питания. Если появляются групповые заболевания, то наряду с указанными мерами

должны осуществляться обсервационные мероприятия в отношении трех «когорт»: персонала, больных детей, а также детей, подверженных возможному заражению.

### **Диарея, связанная с приемом антибиотиков/ псевдомембранозный колит**

После того как в течение нескольких лет публиковались сообщения о колите, развивающемся после приема клиндамицина и других противомикробных средств, в 1977 г. *C. difficile* был идентифицирован как этиологический фактор псевдомембранозного колита (ПМК), вызываемого приемом антибиотиков [45—47]. Было показано, что штаммы *C. difficile*, выделенные от больных ПМК, вырабатывают *in vitro* токсин, сходный с таковым, обнаруживаемым в испражнениях больных, страдающих ПМК. Наряду с этим было установлено, что при пероральном введении этого токсина хомякам, в рацион которых ранее добавлялся ванкомицин, у животных развивался фатальный энтероколит [45—49]. *C. difficile* или токсин этого микроба обнаруживают в испражнениях 89—96% больных, страдающих ПМК [50—52].

Токсин, содержащийся в испражнениях больных ПМК, вызывает в клетках культуры ткани актиноморфные изменения, которые могут быть нейтрализованы антисыворотками, приготовленными против *Clostridium sordellii*. У животных токсин вызывает патологические изменения, сходные с таковыми, наблюдающимися у больных ПМК. Эти изменения проявляются в виде белых бляшек, состоящих из скоплений лимфоидных клеток в подслизистом слое и в собственной оболочке. Ниже этих бляшек (псевдомембран) располагаются расширенные крипты, заполненные слизью, фибрином, лейкоцитами и клеточным детритом [53]. В ходе дальнейших исследований было обнаружено, что штаммы *C. difficile* фактически продуцируют два токсина (А и В), которые могут быть выявлены иммуноферментным методом (ИФА); эти токсины оказывают неодинаковое действие в культуре ткани [54, 55]. Каким токсинам (А, В или оба) вызывают колит, остается неясным. Оба токсина в экспериментах на животных оказывают цитотоксическое и летальное действие. Токсин А — это энтеротоксин, который вызывает накопление интерстициальной жидкости с последующим некрозом слизистой. Токсин В — цитотоксин, оказывающий в культуре ткани цитопатический эффект путем дезорганизации актинсодержащих пучков мышечных волокон [56—58]. В ходе серологических обследований было показано, что приблизительно у 64% детей старше 2 лет выявляются антитела против токсина А, а у 66% детей старше 6 мес — антитела против токсина В; следова-

Таблица 42. Суммарные данные о зарегистрированных групповых заболеваниях псевдомембранозным колитом, связанным с приемом антибиотиков

Страна	Год	Отделение	Число больных	Длительность заболеваний	Использованный метод типирования	Оценка факторов риска	Источник литературы, №
США	1975	Общее	10	2 мес	—	—	61
Англия	1981	Трансплантационное	10	8 мес	—	+ <sup>1</sup>	62
Новая Зеландия	1982	Терапевтическое	4	НУ <sup>2</sup>	Чувствительность к противомикробным препаратам	—	64
Англия	1981	Терапевтическое	8	11 дней	—	—	63
Швейцария	1982	Хирургическое	15	8 мес	Электрофорез в геле агарозы, белковый профиль, бактериофаготипирование	—	65
Австралия	1982	Интенсивной терапии	3	НУ	Чувствительность к противомикробным препаратам	—	66
США	1982	Общее	10	2 мес	Чувствительность к противомикробным препаратам	+ <sup>3</sup>	60
США	1983	НУ	2	19 дней	—	—	67

<sup>1</sup> Связано с деконтаминацией кишечника.

<sup>2</sup> НУ — не уточнено.

<sup>3</sup> Связано с манипуляциями в области желудочно-кишечного тракта (назогастральные зонды, клизмы и т. п.).

тельно, воздействие токсинов отмечается уже в раннем детском возрасте [59]. Кроме того, у больных, страдающих колитом, вызванным *S. difficile*, выявляются в повышенных титрах IgM-антитела против токсинов А и В. Остается неизвестным, играют ли эти антитела какую-либо защитную роль. Вначале существовало мнение о том, что ПМК развивается в результате выработки токсинов эндогенными *S. difficile* в желудочно-кишечном тракте больных при проведении им противомикробной терапии. Однако после того, как появились первые сообщения о групповых заболеваниях ПМК, возникло предположение о внутрибольничной передаче ПМК [60]. Впоследствии было опубликовано несколько сообщений о внутрибольничных вспышках ПМК (табл. 42). Ни в одном из этих случаев не был обнаружен общий источник инфекции, однако возбудителя удалось выделить с поверхности неодушевленных предметов (пола, стен, суден и т. п.). В ряде случаев *S. difficile* обнаруживались на кистях рук и в испражнениях медицинских работников. Во многих случаях возникало подозрение на передачу инфекции от человека человеку, однако эта гипотеза не была подтверждена. При обследовании двух вспышек предпринимались попытки типировать выделенные штаммы *S. difficile*. В одном случае при помощи электрофореза в полиакриламидном геле с последующим анализом методом электроблоттинга было показано сходство девяти из десяти изученных штаммов [68]. Другая группа исследователей использовала для демонстрации сходства выделенных штаммов метод анализа сульфур-метионированных протеинов с радиоактивной меткой [69]. Полученные данные четко указывали на возможность передачи *S. difficile* в условиях больницы; однако требуются тщательные исследования для того, чтобы установить механизм передачи микробов от одного больного другому. Ряд исследований показал, что места госпитализации больных ПМК были инфицированными, что *S. difficile* может выживать на объектах окружающей среды до 5 мес и что медицинские работники чаще заражаются, если они ухаживают за больными ПМК. В связи с этим можно утверждать, что внутрибольничная передача ПМК является вполне возможной [70—73].

После того как поставлен диагноз ПМК, проводят следующее лечение: отменяют препарат, предположительно вызвавший ПМК; назначают ванкомицин внутрь и проводят поддерживающую терапию. Больным с диареей назначают специальную диету. Некоторые исследования показали, что ванкомицин может быть заменен метронидазолом, бацитрацином или рифампицином; однако для доказательства эффективности этих препаратов требуются более широкие исследования [74—76]. Приблизительно у 14—24% больных ПМК

после отмены ванкомицина наступает рецидив [75, 77, 78]; второй курс лечения ванкомицином может в этих случаях оказаться эффективным в смысле очищения организма от возбудителя.

После обнаружения связи между *C. difficile* и ПМК были проведены дополнительные исследования, которые продемонстрировали связь между *C. difficile* и диареей, обусловленной приемом антибиотиков, у взрослых и детей [52, 79, 80]. В то время как *C. difficile* редко выделяют из испражнений здоровых взрослых, этот возбудитель обнаруживается в 29—56% случаев у взрослых, страдающих диареей, связанной с приемом антибиотиков. Симптомы и признаки диареи, вызванной *C. difficile*, широко варьируют; наиболее легкая форма болезни заключается в небольшом послаблении стула, в то время как при тяжело протекающем заболевании могут отмечаться высокий подъем температуры, лейкоцитоз, резкие схваткообразные боли в животе, выраженное ослабление тонуса мышц живота и профузный понос. ПМК и гастроэнтерит, связанный с приемом антибиотиков, возникают после лечения разнообразными противомикробными средствами.

Что касается детей грудного и младшего возраста, то у этих контингентов значительно труднее определить роль *C. difficile* в возникновении диареи, связанной с антибиотиками, поскольку данные микробы часто выделяются из испражнений грудных детей и дошкольников. Токсигенные штаммы *C. difficile* выделяются из испражнений 2—30% здоровых новорожденных, поступающих в отделения интенсивной терапии при детских больничных учреждениях [81—83]. Имеются данные о том, что грудные дети заражаются *C. difficile* в первые дни жизни, и что степень носительства, появляющегося в раннем детском возрасте, в дальнейшем увеличивается [84]. В некоторых случаях колонизация кишечника может наступить в период госпитализации [43, 81, 85]. В одном из детских учреждений (ясли) заражение *C. difficile* было выявлено у 65 (71%) из 92 грудных детей [85]. Ввиду того что из испражнений матерей этих детей *C. difficile* не выделялись, можно предположить, что грудные дети заразились в данном учреждении после родов. Это предположение подкрепляется также следующим фактом: в момент поступления детей в ясли бактерии *C. difficile* не выделялись ни у одного ребенка; заражение наступило только через 6—35 дней после госпитализации. Такой высокий уровень колонизации у грудных детей, не имеющих симптомов болезни, затрудняет определение роли *C. difficile* при диареях, связанных с антибиотиками, среди указанных детских контингентов. В ходе исследований, посвященных изучению данного фактора, не было выявлено никакой связи между *C. difficile*

и диареей, вызванной антибиотиками, у грудных детей [86]. Для того чтобы выяснить этот вопрос, требуются дополнительные тщательно спланированные исследования.

Больные с гематологическими заболеваниями злокачественного характера, по-видимому, составляют группу повышенного риска заражения бактериями *C. difficile* и развития ПМК.

В ряде работ описаны случаи возникновения ПМК у подобных больных после лечения противоопухолевыми препаратами [71, 87, 88]. Однако в ходе проспективного обследования больных с гематологическими заболеваниями злокачественного характера было обнаружено, что колонизация бактериями *C. difficile*, выявленная при поступлении в больницу, была связана с предшествующей противомикробной терапией. При этом не было установлено никакой связи между противоопухолевой терапией и колонизацией кишечника бактериями *C. difficile* или возникновением ПМК [89].

Диагноз ПМК, вызванного *C. difficile*, или диареи, связанной с приемом антибиотиков, ставят при обнаружении *C. difficile* в испражнениях или при выявлении цитотоксического действия фильтратов фекалий или выделенного штамма в культуре ткани. В настоящее время разработаны экспресс-методы выявления токсина *C. difficile*, однако ни один из них не является достаточно чувствительным или специфическим для того, чтобы он мог заменить метод бактериологического исследования или тесты по определению токсина в культуре ткани.

Хотя некоторые авторы сообщают о высокой чувствительности и специфичности метода встречного иммуноэлектрофореза (ВИЭФ) [90—92], другие исследователи придерживаются противоположного мнения и считают, что этот тест обладает недостаточной прогностической ценностью [93—96].

### **Пищевые отравления**

Синдром пищевого отравления может быть вызван различными микроорганизмами, в том числе бактериями, вирусами и простейшими, а также разнообразными токсинами химической природы. При решении вопроса об этиологии вспышек пищевых отравлений, имеющих общий источник, учитываются симптомы заболеваний и длительность инкубационного периода [97, 98]. При рассмотрении симптоматологии заболеваний выясняют, в частности, имеют ли большинство заболевших симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (например, тошноту и рвоту), симптомы поражения нижних отделов пищеварительного тракта (схваткообразные боли в животе, диарею, тенезмы) или не-

врологические симптомы, свидетельствующие о нарушении чувствительности и двигательной функции. Кроме того, выявление полиморфно-ядерных лейкоцитов в нативных испражнениях может послужить важным диагностическим критерием, свидетельствующим о наличии инвазивных патогенных возбудителей (таких как *Campylobacter* и *Shigella*). В этой главе не рассматриваются такие алиментарные (передаваемые через пищу) заболевания, при которых основные поражения локализуются вне пределов желудочно-кишечного тракта (гепатит А, трихинеллез и т. п.).

Истинная частота вспышек пищевых отравлений в больницах и в различных закрытых пансионатах остается неизвестной. Однако результаты обследований, проведенных в США [99] и Великобритании [100—102], свидетельствуют о том, что такие вспышки возникают достаточно часто. В обзоре, посвященном результатам обследования случаев пищевых токсикоинфекций в США [99], отмечается, что большинство подобных вспышек, возникающих в медицинских учреждениях, вызывается бактериями, передаваемыми через пищу. Этиологически ми факторами заболеваний в этих случаях чаще всего бывают *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* и *Clostridium perfringens*. При этом наиболее частым нарушением правил обращения с пищевыми продуктами, способствующим возникновению вспышек бактериальных отравлений в медицинских учреждениях, является несоблюдение температурного режима хранения пищи [99, 103].

Ввиду того что стационарные больные больше подвержены риску заболевания при попадании в их организм потенциальных возбудителей пищевых токсикоинфекций, а также в связи с постоянной большой нагрузкой больничных продовольственных служб, обеспечивающих больных разнообразными диетами, чрезвычайно важно, чтобы в больницах соблюдался правильный режим работы с пищевыми продуктами. Если возникает вспышка пищевых отравлений, то опасности подвергаются не только больные, употреблявшие зараженную пищу, но и другие больные, а также медицинские работники, которые могут стать жертвами вторичной передачи инфекции [104]. При некоторых крупных вспышках пищевых отравлений в больницах возникали трудности с персоналом, так как заболевали и многие медицинские работники [105, 106].

Подтвердить роль определенных микробов (таких как *Salmonella* или *Campylobacter*) как этиологических факторов конкретных вспышек пищевых токсикоинфекций могут обычные клинические микробиологические лаборатории. Однако идентификация некоторых других этиологических агентов (например, энтеротоксигенных *E. coli* или агента Norwalk)

может быть произведена только в специализированных лабораториях.

Ввиду того что небольшой процент всех вспышек пищевых отравлений бывает связан с инфицированными коммерческими продуктами, а также в связи с тем, что подобные вспышки иногда происходят в условиях больниц [107, 108], в случае возникновения каждой такой вспышки необходимо ставить в известность соответствующие органы здравоохранения.

### Диарея у больных с ослабленным иммунитетом

Больные с ослабленным иммунитетом подвергаются большему риску развития не только внутрибольничного гастроэнтерита, но и системных осложнений, включая бактериемию (в случаях возникновения подобных инфекций). Эти лица подвергаются риску заражения всеми энтеропатогенными агентами, упомянутыми в данной главе, включая *Cryptosporidium* [109]. Кроме того, эти больные подвергаются также повышенному риску заболевания гастроэнтеритом, вызываемым более редко встречающимися возбудителями. Следует также отметить, что такие больные чаще болеют диареей, связанной с фармакологическими препаратами, применяемыми для их лечения.

Имеется лишь ограниченная информация о частоте возникновения таких инфекций. Одну из групп больных с ослабленным иммунитетом, по-видимому, характеризующихся повышенным риском развития внутрибольничного гастроэнтерита, составляют реципиенты трансплантатов костного мозга. У этих больных внутрибольничный гастроэнтерит может быть ошибочно принят за проявления остро протекающей реакции «трансплантат против хозяина» [110]. Вспышка внутрибольничного гастроэнтерита, вызванного вирусом Coxsackie A1, в одном отделении для пересадки костного мозга сопровождалась повышенной летальностью среди зараженных больных [110]. При этом не удалось установить ни источник инфекции, ни механизм передачи. В ходе проспективного 9-месячного обследования, проводившегося в том же отделении, было обнаружено, что 31 (40%) из 78 больных имел признаки вирусной или *S. difficile*-инфекции желудочно-кишечного тракта. В группе зараженных больных уровень летальности (55% против 13%) был достоверно повышенным (по сравнению с незараженными) [7]. Никакие другие бактериальные возбудители при этом не выделялись. Больные с ослабленным иммунитетом, по-видимому, также чаще заболевают ПМК (даже если они не получают противомикробную терапию).

Т а б л и ц а 43. Суммарные данные о клинической, эпидемиологической вызывающих внутрибольничный гастроэнтерит \*

Возбудитель	Частота	Симптомы			Инкубационный период, ч
		лихорадка	ВЖК	НЖК	
Salmonella	Часто	+	±	+	16—72
Shigella	Относительно редко	+	±	+	16—72
C. jejuni	Редко	+	±	+	24—168
Y. enterocolitica	Относительно редко	+	±	+	16—48
E. coli					
ETEC	Относительно редко	—	—	+	16—72
EIEC	Редко	+	—	+	6—48
EPEC	Относительно редко	±		+	6—24
ЕНЕС	?	—	±	+	72—120
C. difficile	Часто	+	±	+	?
Aeromonas	?	+	±	+	?
Plesiomonas	?	+	±	+	18—24
Ротавирус	Часто	+	±	+	48—72
Агент Norwalk	Часто	+	+	+	24—48
Аденовирус	?	±	±	+	?
Giardia	Редко	±	—	+	168—336
Cryptosporidium	?	—	—	+	72—240

\* Обозначения: + выявляется часто; ± выявляются относительно часто; НЖК — нижние отделы желудочно-кишечного тракта; ЭТ — копрокультура; ПШ — проба Шерени; СТ — серотипирование; ВЭ — выделительный анализ; ИЭМ — иммуноэлектронная микроскопия; С — серология; филь плазмид; ФТ — фаготипирование; БТ — биотипирование; БНМ — белково-иммуноанализ.

\*\* Специализированная лаборатория.

## ВОЗБУДИТЕЛИ

Фактическими или потенциальными возбудителями внутрибольничного гастроэнтерита являются многочисленные виды микроорганизмов. В табл. 43 представлены в суммарном виде некоторые клинические, эпидемиологические и лабораторные признаки заболеваний, вызываемых многими конкретными агентами, рассматриваемыми в данной главе.

### Сальмонеллы

Существуют три биохимически дифференцированных вида сальмонелл: *S. typhi*, *S. cholerae-suis* и *S. enteritidis*. Внутри

и лабораторной характеристике отдельных возбудителей,

Патогенез	ИМЯ в исп- ражженных	Кровь в исп- ражженных	Место постановки диагноза	Тест	Типирование	Экспресс- метод диаг- ностики
Пенетрация, ЭТ Инвазия	+	±	КЛ	КК	А, СТ, ПП, ФТ	—
	+	+	КЛ	КК	А, СТ, ПП	—
Инвазия, ±ЭТ Инвазия, ЭТ	+	+	КЛ	КК	А, СТ, БТ, ПП	—
	+	—	КЛ*	КК	А, СТ	—
ЭТ	—	—	НИЛ	ВЭ	А, СТ, ПП	—
Инвазия Прилипание, ЦТ+ЭТ	+	+	НИЛ	ПШ	А, СТ, ПП	—
	±	±	НИЛ	СТ	А, СТ, ПП	—
ЦТ?	—	+	НИЛ	СТ	А, ПП	—
Инвазия, ЭТ, ЦТ	+	+	КЛ*	КК, ВЭ	ФТ, ЕНМ	+
ЭТ? ЦТ?	±	±	КЛ*	КК	А	—
?	?	—	КЛ*	КК	А	—
Инфекция верху- шек ворсинок	—	—	КЛ	ЭМ, ИФА	СТ, ЭФТ	—
Инфекция верху- шек ворсинок	—	—	НИЛ	ИЭМ, С	ИЭМ, РИА	—
?	—	—	НИЛ	ЭМ, КК, С	ИЭМ, ЭФТ	—
?	—	—	КЛ	МИ	—	+
?	—	—	КЛ**	МИ, С	—	+

но редко; — выявляются редко; ВЖК — верхние отделы желудочно-кишеч-  
энтеротоксин; ЦТ — цитотоксин; КЛ — клиническая лаборатория; КК —  
ление энтеротоксина; ЭМ — электронная микроскопия; ИФА — иммунофер-  
МИ — микроскопическое исследование; А — антибиотикограмма; ПП — про-  
ки наружной мембраны; ЭФТ — электроферотипирование; РИА — радио-

вида *S. enteritidis* идентифицированы более 2000 серотипов (сероваров). Наиболее часто встречающимся серотипом до настоящего времени остается *S. typhimurium*; к этому серо-  
типу относятся 34% всех штаммов, сообщения о которых по-  
ступили в Центры по борьбе с болезнями (ЦББ) в 1983 г.  
[11]. Сальмонеллы могут вызывать брюшной тиф, бактери-  
мию (с последующим образованием инфекционных очагов  
или без таковых) и гастроэнтерит. Эти микробы вызывают за-  
болевание после пенетрации в ткани; показано также, что  
некоторые штаммы вырабатывают энтеротоксины.

Имеются данные о том, что сальмонеллы часто вызывают  
внутрибольничные вспышки гастроэнтерита. Кроме того, эти  
микробы относятся к числу наиболее часто выделяемых воз-

будителей эндемического внутрибольничного гастроэнтерита.

Установлено, что доза некоторых серотипов, заражающая 50% здоровых взрослых добровольцев ( $ID_{50}$ ), является сравнительно высокой. Несмотря на это, при обследовании некоторых вспышек нередко оказывалось, что заведомо известная или рассчитанная инфекционная доза возбудителя была весьма низкой [112]. В частности, пероральная заражающая доза, которую удалось количественно определить в ходе эпидемиологических обследований, при шести из двенадцати вспышек, вызванных сальмонеллами, была менее  $10^3$  микроорганизмов [112].

Вспышки, возникающие в учреждениях для детей ясельного возраста, чаще всего являются результатом контактной передачи инфекции [113]. В то же время вспышки, возникающие в детских отделениях или в больницах для взрослых, как правило, имеют общий фактор передачи инфекции. К числу таких факторов, участвующих в возникновении внутрибольничного сальмонеллеза, относятся, например, многие виды пищевых продуктов, лекарственные средства (такие как ферменты поджелудочной железы или препараты гормонов щитовидной железы) и реагенты, применяемые при диагностических процедурах. Микробы-возбудители могут выживать во внешней среде в течение длительного времени; поэтому при обследовании вспышек иногда удается выявить возбудителей на различных предметах окружающей среды [113]. В таблице 44, содержащей данные о некоторых описанных вспышках внутрибольничного сальмонеллеза, отражено следующее: роль больных и медицинского персонала, грудных детей и взрослых как источников инфекции; значение контакта и факторов общего характера в передаче инфекции; возможность передачи инфекции от больных персоналу и наоборот; потенциальная роль неодушевленных предметов внешнего окружения (в частности, недостаточно дезинфицированных эндоскопов, дуоденальных зондов и отсасывающих трубок), а также способность штаммов с множественной лекарственной устойчивостью распространяться в условиях больницы.

Противомикробная устойчивость все чаще выявляется в США среди штаммов сальмонелл, выделяемых как в больничных условиях, так и вне больниц [122]. При вспышках, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами сальмонелл, как правило, регистрируется значительно более высокая летальность [123]. При изучении эндемических инфекций были выявлены следующие факторы риска заражения: инфицированные серотипом *Salmonella heidelberg*, испанское происхождение больных и лечение заболевших соединениями пенициллина в течение 4 нед, предшествующих выделению копрокультуры [124].

Связь противомикробной резистентности среди штаммов, выделяемых у людей, с использованием противомикробных препаратов в целях обработки кормов для животных — это проблема, вызывающая много споров [125, 126]. При обследовании двух описанных в литературе вспышек была выявлена связь между выделением антибиотикоустойчивых штаммов сальмонелл у животных и возникновением внутрибольничных инфекций у людей. При обследовании одной вспышки оказалось, что три младенца в палатах для поворожденных и мать первого заболевшего ребенка были заражены штаммом *S. heidelberg*, устойчивым к левомицетину, тетрациклину и сульфаметоксазолу [127]. Мать, по-видимому, заразилась на ферме ее отца незадолго до родов. При второй вспышке, возникшей вне больничного учреждения, 17 больных оказались зараженными штаммом *Salmonella newport*, устойчивым к карбенициллину, ампициллину и тетрациклину; кроме того, еще один больной заразился в результате внутрибольничной передачи. Это был мужчина 69 лет, имевший в анамнезе травму живота и спленэктомию. По-видимому, он заразился во время процедуры сигмоскопии и погиб через 20 дней после этой процедуры от септицемии. Возможно, что сигмоскоп был недостаточно дезинфицирован после того, как его использовали для обследования больного, заразившегося вне больничного учреждения [128].

Недавно было показано, что *Salmonella typhimurium* может быть этиологическим фактором гастроэнтерита и бактериемии у больных, страдающих синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [129—131]. Хотя указанные сальмонеллезные заболевания обычно возникают вне больничных учреждений, они имеют тенденцию к рецидивам; последние иногда наступают в тот период, когда больной находится в стационаре.

Сальмонеллы могут быть выделены в обычных клинических микробиологических лабораториях. Серотипирование можно провести в государственных лабораториях общественного здравоохранения. Что касается фаготипирования и анализа плазмидного профиля (т. е. методов, более совершенных в смысле выделения «эпидемиологических» штаммов сальмонелл по сравнению с определением чувствительности к антибиотикам) [132, 133], то эти виды исследований обычно проводятся только в специализированных лабораториях.

### *Шигеллы*

Внутри рода *Shigella* имеются четыре вида: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* и *S. sonnei*. Каждый из первых трех видов состоит из нескольких серотипов. Перечисленные микро-

**Таблица 44. Характеристика отдельных внутрибольничных вспышек**  
(по материалам, опубликованным в 1979—1984 гг.)

Локализация	Пораженные контингенты		Микроорганизм
	больные	персонал	
США	4 взрослых	1 медицинская сестра	<i>S. typhimurium</i>
США	3 взрослых	46 медицинских работников	<i>S. chester</i> <i>S. tennessee</i> <i>S. habana</i>
США	7 взрослых	Нет	<i>S. typhimurium</i>
Англия	20 взрослых	1 медицинская сестра	<i>S. kedougou</i>
Англия	4 взрослых	Нет	<i>S. typhi</i>
Англия	2 младенца 1 взрослый	Нет	<i>S. typhi</i>
Англия	15 младенцев 13 детей	2 медицинских работника	<i>S. muenchen</i>

Факторы риска	Примечание	Литературный источник, №
Назогастральный зонд	Непрямая контактная передача между больными, связанная с контаминированным пластиковым отсасывающим зондом, прикрепленным к отсасывающему устройству прерывистого действия; прямая контактная передача между больным и медицинской сестрой в отделении интенсивной терапии; первичный источник не выявлен	114
Употребление полуфабрикатов ростбифа и ломтиков холодного мяса	Массивная (пищевая) передача инфекции персоналу через коммерческий ростбиф-полуфабрикат и вторично обсемененные ломтики холодного мяса; прямая контактная передача от медицинской сестры больным	108
Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Непрямая контактная передача через недостаточно дезинфицированный эндоскоп в течение 3,5 мес; контаминация отсасывающего зонда и сборного флакона; первичный источник не выявлен	115
Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Непрямая контактная передача через недостаточно дезинфицированный эндоскоп в течение 6 мес; первичный источник не выявлен	116
Дуоденальное зондирование	Непрямая контактная передача через недостаточно дезинфицированный поливиниловый зонд, повторно использованный; первичный источник — хронический носитель; передача в процессе зондирования, проводившегося у зараженного человека в течение 2—3 дней	117
Нет	Вертикальная передача грудному ребенку от матери, болеющей острой формой инфекции, перед родами или в период родов; последующая передача в родильной палате и родильном доме (по-видимому, путем прямого контакта)	118
Нет	Предположительно прямая контактная передача штамма с множественной лекарственной устойчивостью; вспышка прекратилась только после того, как в больнице был на 5 дней прекращен прием новых больных	119

Локализация	Пораженные контингенты		Микроорганизм
	больные	персонал	
США	10 младенцев	Нет	<i>S. nienstedten</i>
США	5 младенцев	Нет	<i>S. typhimurium</i>

организмы вызывают заболевания в результате их инвазии в ткани организма [134].

Наиболее частым этиологическим фактором шигеллеза в США является серотип *S. sonnei*; за ним следует *S. flexneri* [135]. Что касается *S. dysenteriae* и *S. boydii*, то эти серотипы редко вызывают шигеллез на территории США. Согласно имеющимся данным, шигеллы редко вызывают в США эндемический или эпидемический внутрибольничный гастроэнтерит. Отмечена «вертикальная» передача [136]; в отдельных случаях ограниченная внутрибольничная передача отмечается в учреждениях для детей ясельного возраста [137]. Группу наиболее высокого риска возникновения шигеллеза вне больничных учреждений составляют дети в возрасте от 1 до 5 лет [135].

Шигеллы являются важным этиологическим фактором острых диарейных заболеваний в центрах дневного ухода [138] и «закрытых» (режимных) учреждениях-пансионатах [139]. В качестве возбудителей внутрибольничного гастроэнтерита шигеллы не играют особой роли. Бессимптомное выделение шигелл представляет собой редкое явление, и поэтому больные, страдающие шигеллезом, выявляются, как правило, уже в момент поступления в стационар, после чего принимаются соответствующие меры против распространения кишечных инфекций.

В опубликованных описаниях вспышек внутрибольничного шигеллеза в детских учреждениях часто высказывалось предположение о прямой передаче инфекции от человека человеку через загрязненные руки больничных служащих. В одной

Факторы риска	Примечание	Литературный источник, №
Нет	Предположительно прямая контактная передача; продолжительный инкубационный период (медиана — 10 дней); позднее распознавание вспышки; первичный источник не выявлен	120
Нет	Предположительно прямая контактная передача штамма, устойчивого к ампициллину, хлорамфениколу и триметоприм-сульфаметоксазолу; первый больной (источник инфекции) заразился данным штаммом во время пребывания в Юго-Восточной Азии	121

из работ [140] упоминалось, что причиной вспышки в отделении скорой помощи при учреждении для хронических больных была передача инфекции от человека человеку через загрязненные руки медицинского работника.

Шигеллы могут быть выделены бактериологическим методом из свежеполученных проб испражнений в обычных клинических микробиологических лабораториях. В этих же лабораториях можно разделить выделенные штаммы на серологические группы. Более точно серотипирование осуществляется в лабораториях при департаментах здравоохранения штатов. Дополнительным методом эпидемиологического обследования при вспышках шигеллезов может служить определение плазмидного профиля выделенных штаммов [141, 142].

### *Campylobacter jejuni*

В течение последних 10 лет *C. jejuni* считают распространенным этиологическим фактором внебольничных диарейных болезней. Относительная роль двух близко родственных видов (*Campylobacter coli* и *Campylobacter laridis*) в этиологии острых диарейных заболеваний остается неясной, как и точный патогенетический механизм заболеваний, вызываемых этим микробом. Очевидно, определенную роль играет инвазия микробов в ткани организма, а некоторые штаммы вырабатывают термолabileный энтеротоксин [143]. *C. jejuni* распространен во всех странах мира.

Известно, что *C. jejuni* вызывает внебольничные диарейные заболевания не реже, чем сальмонеллы и шигеллы, а в некоторых районах он представляет собой наиболее часто об-

наруживаемый патогенный возбудитель бактериальной природы [144]. Описана вертикальная передача инфекции, однако внутрибольничные вспышки кампилобактериоза не зарегистрированы [145]. Тщательное обследование вспышки (4 случая), возникшей на протяжении 5 дней среди родившихся в срок грудных детей в одном из детских учреждений, показало, что эти случаи не были связаны друг с другом, и каждый из них был следствием вертикальной передачи [146].

К группе наиболее высокого риска заболевания внебольничным кампилобактериозом относятся дети (в том числе грудные) и подростки [147, 148]. Описано несколько внебольничных вспышек заболеваний, вызванных *S. jejuni*. Отсутствие внутрибольничных вспышек кампилобактериоза может быть в известной мере связано с тем фактом, что бессимптомная инфекция в развитых странах встречается достаточно редко [149], и лица, страдающие диареей, вызванной данным микробом, в момент госпитализации обычно находятся в довольно тяжелом состоянии, вследствие чего срочно принимаются меры профилактики заражения кишечными инфекциями.

Факторами передачи, часто выявляемыми в ходе обследования внебольничных вспышек, вызванных *S. jejuni*, являются сырое молоко [150, 152], недостаточно термически обработанное куриное мясо [153] и не полностью дезинфицированная вода [154—156]. Передача инфекции от человека человеку после окончания вспышки, связанной с общим источником заражения, — явление необычное, но возможное в больших семьях [157]. При обследовании спорадических случаев внебольничной инфекции были выявлены такие факторы риска заражения, как питье сырой воды и сырого молока, употребление недостаточно термически обработанного куриного мяса, наличие кошки в доме и тесный контакт с инфицированными щенками [158—161].

Поскольку разработаны селективные среды для выделения *S. jejuni*, диагностика кампилобактериоза в настоящее время вполне доступна для обычных клинических микробиологических лабораторий. Ценную информацию при эпидемиологических обследованиях наряду с определением чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам могут дать такие методы исследования, как серотипирование, биотипирование и плазмидный анализ.

### *Yersinia enterocolitica*

*Y. enterocolitica* вызывает мезаденит, который в результате инвазии тканей может быть ошибочно принят за острый аппендицит или острое диарейное заболевание. Многие штаммы вырабатывают также термостабильный энтеротоксин, сход-

ный с таковым, продуцируемым энтеротоксигенными штаммами *E. coli* [162].

Данный микроб лишь в редких случаях бывает этиологическим фактором внутрибольничного гастроэнтерита. Описаны две вспышки, при которых инфекция передавалась от человека человеку путем прямого контакта. В одном из этих случаев была зарегистрирована передача инфекции от 9-летней девочки, страдавшей болями в животе и диареей, шести медицинским работникам, обслуживавшим две палаты отделения, в которое эта девочка была госпитализирована [163]. При обследовании второй вспышки была выявлена передача путем прямого контакта от двух больных с внебольничным иерсиниозом (у одного — с симптомами, у другого — без симптомов) двум и четырем больным соответственно в двух больничных палатах [164].

Хотя в больничных условиях возможность эпидемического распространения иерсиниоза ограничена, имеется несколько сообщений о внебольничных вспышках с общими факторами передачи — пастеризованное молоко [165, 166] и японское блюдо «тофу» [167]. При подобных вспышках нередко выявляется передача инфекции от человека человеку.

Иерсинии можно идентифицировать в обычных клинических микробиологических лабораториях. Процент выделения штаммов иерсиний может быть повышен за счет использования сред обогащения при пониженной температуре.

### *Escherichia coli*

Штаммы *E. coli*, вызывающие острые диарейные заболевания, можно разделить на четыре группы: энтеротоксигенные, энтероинвазивные, энтеропатогенные и энтерогеморрагические [168]. Диарейные заболевания, вызываемые энтеротоксигенными *E. coli* (ЕТЕС), связаны с действием термолabileного либо термостабильного энтеротоксина (соответственно LT и ST). LT имеет антигенное сходство с холерным токсином. Механизм его действия также сходен: LT активирует аденилатциклазу [169]. Описаны два вида ST: STa активирует гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровней циклического гуанозинмонофосфата [170—172], механизм действия STb неизвестен [173]. STa вызывает заболевание у человека; значение STb в возникновении диареи у людей неясно. Энтероинвазивные штаммы *E. coli* вызывают заболевание в результате их инвазии в ткани организма. Хотя сообщалось, что небольшой процент штаммов энтеропатогенных *E. coli* (ЕРЕС) продуцирует энтеротоксин [174], полученные недавно материалы свидетельствуют о том, что некоторые штаммы ЕРЕС продуцируют субстанцию, сходную с токсином Шига [175] и, прикрепляясь к энтероцитам, вырабаты-

вают опосредуемые плазмидами патогномичные кишечные поражения, видимые под электронным микроскопом [168, 176—179]. Энтерогеморрагические *E. coli* [180—182] серотипа 0157 вырабатывают цитотоксин, действующий на клетки Vero [183]; этот цитотоксин сходен с токсином Шига, продуцируемым *S. dysenteriae* тип 1 [182, 184].

Согласно имеющимся данным, частота внутрибольничного гастроэнтерита, вызываемого указанными четырьмя группами *E. coli*, довольно низкая. Однако идентифицировать эти микроорганизмы в обычных клинических микробиологических лабораториях, как правило, невозможно, и поэтому не исключено, что частота соответствующих заболеваний фактически является более высокой. ЕТЕС — распространенные этиологические факторы диарейных болезней, поражающих жителей развивающихся стран и туристов, прибывающих в эти страны. Энтероинвазивные *E. coli* встречаются относительно редко в развивающихся странах и столь же редко, согласно публикуемым сообщениям, они вызывают вспышки внебольничного гастроэнтерита в развитых странах. Штаммы ЕРЕС впервые были идентифицированы в качестве возбудителей внутрибольничных вспышек гастроэнтерита в 1940-х годах; в последние годы частота их возникновения снизилась [168]. Энтерогеморрагические *E. coli*, согласно опубликованным сообщениям, вызывают внебольничные диарейные заболевания эпидемического [180, 185] и эндемического [181, 186] характера (за исключением вспышки, возникшей в одном из канадских учреждений для престарелых больных) [183, 187]. В ряде случаев инфекции, вызванные энтерогеморрагическими *E. coli*, сопровождались гемолитическим уремическим синдромом [181, 186, 188, 189].

В одной публикации [190] описана вспышка внутрибольничного гастроэнтерита в отделении для грудных детей, требующих специального ухода, вызванная STa-продуцирующим штаммом *E. coli*. По-видимому, новорожденные не только подвергаются повышенному риску заражения, но и страдают более тяжелыми формами заболеваний.

Причина редких сообщений о вспышках, вызванных указанными четырьмя группами *E. coli*, по-видимому, заключается в следующем: энтероинвазивные микроорганизмы не часто встречаются в США; инфицирующая доза ЕТЕС и ЕРЕС (по крайней мере для здоровых взрослых) относительно высока [168]; кроме того, диагноз соответствующих заболеваний не может быть поставлен в обычных микробиологических лабораториях, не имеющих условий для выявления энтеротоксинов и серотипирования.

Источниками инфекции при зарегистрированных вспышках, как правило, бывают инфицированные пищевые продук-

ты или вода. При упомянутой выше [190] внутрибольничной вспышке, вызванной STa-продуцирующими *E. coli*, заболевания были связаны с внешним инфицированием питательных смесей для грудных детей. Ввиду того что инфицирующая доза указанных микроорганизмов бывает достаточно высокой, передача инфекции от человека человеку вне детских учреждений представляется маловероятной.

### *Инфекции, вызываемые Aeromonas и Plesiomonas*

Бактерии видов *Aeromonas* и *Plesiomonas* в последнее время привлекли к себе внимание в качестве возможных возбудителей кишечных инфекций. Эти грамотрицательные оксидазо-положительные факультативно анаэробные бактерии, имеющие жгутики на обоих полюсах микробной клетки, часто обнаруживают в почве и природных водоемах [191]. Их выживание во внешней среде зависит от степени влажности и наличия органических веществ.

Роль этих микроорганизмов в возникновении желудочно-кишечных расстройств у человека остается неясной. Бактерии видов *Aeromonas* и *Plesiomonas* лишь в редких случаях выделяют из проб испражнений людей, не имеющих симптомов заболеваний [192]; результаты ряда обследований [192—194] показали, что эти микроорганизмы удается выявить в пробах испражнений 0—3,2% людей, не имеющих признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Еще в 1937 г. появилось сообщение о том, что бактерии *Aeromonas* spp. могут быть выделены из испражнений человека [195]. С тех пор были описаны спорадические случаи или ограниченные вспышки гастроэнтерита, связанного с *Aeromonas* spp. В большинстве этих сообщений было отмечено острое начало сравнительно легкого диарейного заболевания; испражнения, как правило, были водянистыми и не содержали примесей слизи или крови. Длительность инкубационного периода неизвестна. Болезнь обычно заканчивается спонтанным выздоровлением; у практически здоровых людей она длится от 1 до 7 дней, хотя у лиц с ослабленным иммунитетом и у детей симптомы болезни могут быть более продолжительными. По меньшей мере в двух описанных случаях [196, 197] заболевание, вызванное *Aeromonas*, носило холероподобный характер. Pitagangsi и сотр. [198] пытались установить роль *Aeromonas* путем сравнения частоты выделения этих микробов у людей, страдающих и не страдающих диареей. При обследовании американских туристов оказалось, что *Aeromonas* spp. достоверно чаще выделялись у тех лиц, которые страдали «диареей туристов», чем у тех, которые не болели этим заболеванием. Большинство штаммов, выделен-

ных из испражнений лиц, страдавших и не страдавших диареей, вырабатывало цитотоксин, гемолизировало кроличьи эритроциты и вызывало растяжение кишечника мышей в опытах с нативными культурами или с фильтратами культур. Кроме того, оказалось, что штаммы *Aeromonas* spp., продуцирующие цитотоксин, вызывают сглаживание ворсинок и дегенерацию энтероцитов. Вплоть до настоящего времени обсуждается вопрос о том, с каким энтеротоксином связан механизм вирулентности — цитотоническим или цитотоксическим [199]. Приведенные выше, а также некоторые другие данные свидетельствуют о том, что только энтеротоксигенные штаммы *Aeromonas* способны вызывать гастроэнтерит.

Данные о том, что токсигенные штаммы бактерий вида *Aeromonas* могут вызывать гастроэнтерит у детей, подтверждаются результатами двух исследований. Janda и сотр. [200] сообщили о 12 больных в возрасте от 2 мес до 17 лет (средний возраст 2 года), у которых были такие симптомы, как кровавый понос, лихорадка, рвота и боли в животе. У двух больных эти симптомы были настолько тяжелыми, что потребовалась госпитализация для проведения поддерживающей терапии. У всех больных были выделены штаммы *Aeromonas*; никакие другие энтеропатогенные микробы при этом не выделялись. Все 12 штаммов обладали цитотоксическим эффектом в отношении клеток HeLa. Два штамма были испытаны на наличие гемолизинов против кроличьих эритроцитов; в обоих случаях был получен положительный результат.

Burke и сотр. [201] обследовали около 1000 детей с диареей, а также контрольную группу детей без диареи (сходную по полу и возрасту). Энтеротоксигенные штаммы *Aeromonas*, идентифицированные в опытах на мышях-сосунках, были обнаружены в пробах испражнений у 10,8% больных с диареей и только у 0,7% детей, не страдавших диареей. Когда из расчетов были исключены больные с другими известными энтеропатогенными микробами, то и в этом случае оказалось, что энтеротоксигенные штаммы *Aeromonas* достоверно чаще выделялись у детей, страдавших диареей, чем у детей без диареи (8% по сравнению с 0,7%). Все (кроме двух) энтеротоксигенные штаммы вырабатывали гемолизины. Частота выделения штаммов, не продуцирующих энтеротоксин, была сходной в обеих группах детей (страдавших и не страдавших диареей). В целом *Aeromonas* spp. чаще выделялись у детей с диареей, чем *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* или энтеротоксигенные *E. coli*. *Aeromonas* находились на втором месте по частоте выделения, уступая в этом отношении только ротавирусам (12,7% по сравнению с 10,8%).

В процессе всех проведенных до настоящего времени обследований отмечался резко выраженный сезонный характер

выделения *Aeromonas*; максимальный процент выделения указанных микробов из кала больных и из водоисточников отмечался летом или в начале осени. Известно, что бактерии *Aeromonas* иногда выделяются из водопроводной воды и из источников воды, поступающей в больницы; кроме того, установлено, что динамика частоты выделения *Aeromonas* от больных параллельна динамике их выделения из объектов внешней среды. Эти данные указывают на то, что бактерии *Aeromonas* могут вызывать внутрибольничные заболевания. Во многих случаях рутинные лабораторные методы исследования (бактериологический посев проб испражнений) не дают возможности выделить *Aeromonas*. Например, если не учитываются все лактозопозитивные колонии, то штаммы *Aeromonas* выпадают из поля зрения и остаются невыявленными. Следовательно, для того чтобы выявлять связь между *Aeromonas* и клиническими заболеваниями, необходимо, чтобы лабораторный персонал был специально ориентирован на выявление указанных возбудителей.

Меньше известно о роли *Plesiomonas* в возникновении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эти микроорганизмы вызывают относительно легкие диарейные заболевания (кал без примесей крови и слизи), характеризующиеся острым началом и тенденцией к самостоятельному обратному развитию. Имеются также материалы, свидетельствующие о том, что бактерии *Plesiomonas* могут вызывать гастроэнтерит. В ходе обследований, проведенных в Таиланде, штаммы *Plesiomonas* выделялись у больных с диареей в два раза чаще (15% против 6%), чем у контрольных контингентов, сходных по возрасту и полу [198]. При обследовании двух крупных вспышек гастроэнтерита (более 1000 больных) в Японии бактерии *Plesiomonas* преобладали среди всех выделенных возбудителей. Многочисленными источниками показано, что бактерии *Plesiomonas* spp. вызывали пищевые отравления [202]; у некоторых больных они вызывали холероподобные заболевания [203].

Механизм, при посредстве которого бактерии *Plesiomonas* spp. вызывают гастроэнтерит, неизвестен. При лабораторном исследовании культур, выделенных от больных с гастроэнтеритом, оказалось, что эти штаммы не обладают энтеропатогенными свойствами. Соответствующие опыты, проведенные в различных тест-системах (в изолированной петле подвздошной кишки кролика, в культуре клеток надпочечников мышей VI на мышцах-сосунках и в кожной пробе на кроликах) дали отрицательный результат. Таким образом, штаммы *Plesiomonas* не продуцируют энтеротоксины, которые могли бы быть обнаружены современными методами. В двух работах удалось установить продолжительность инкубационного периода:

последний составлял 20—24 ч после заражения [199]. Внутрибольничное распространение гастроэнтерита, вызываемого *Plesiomonas*, до настоящего времени не установлено.

### *Vibrio*

*Vibrio cholerae* серогруппы 01 (этиологический фактор холеры) и штаммы *Vibrio cholerae* не-01 уже давно известны как основные возбудители острых (нередко тяжело протекающих) диарейных болезней в развивающихся странах. В течение последних нескольких лет появились сообщения о том, что эти микроорганизмы вызывают спорадические случаи заболеваний; в США наблюдались эпидемии острых диарейных болезней, вызванных *V. cholerae* 01 [204], а также *Vibrio parahaemolyticus*. В последние годы выделены некоторые другие виды *Vibrio*, вызывающие гастроэнтерит, например, *V. fluvialis*, *V. furnissii*, *V. mimicus* и *V. hollisae* [205]. Инфицирующая доза *V. cholerae* в опытах на добровольцах оказалась достаточно высокой, однако она снижается, если микробы вводятся перорально с пищей или в буферном растворе. В развитых странах еще не регистрировались внутрибольничные инфекции, вызываемые этими агентами. Эти микроорганизмы можно выделить в обычных клинических микробиологических лабораториях при наличии соответствующих селективных питательных сред.

### *Другие энтеротоксигенные бактерии*

Имеются данные о том, что другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (кроме *E. coli*) в ряде случаев вырабатывают энтеротоксины [206, 207], например *K. pneumoniae* и *Citrobacter* spp. Описана одна вспышка в детском учреждении для новорожденных, при которой было выделено несколько таких штаммов [208]. Согласно результатам проведенного обследования, передача инфекции произошла прямым путем от человека человеку, причем фактором передачи были загрязненные руки персонала. Хотя обычные клинические микробиологические лаборатории не могут идентифицировать подобные энтеротоксигенные микроорганизмы, известно, что эти микробы редко являются возбудителями эпидемиологического внутрибольничного гастроэнтерита.

### *Метициллин-резистентные штаммы Staphylococcus aureus*

Частота вспышек гастроэнтерита, вызванного метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (MRSA), так же как и внутрибольничных эндемических инфекций, этиологическим фактором которых являются MRSA, возрастает [209, 210]. Эти инфекции выявляются преимущественно в хирургических от-

делениях интенсивной терапии, травматологических отделений и в ожоговых палатах крупных клинических больниц. Сообщения, поступившие из Австралии [211] и Италии [212], свидетельствуют о том, что MRSA могут вызывать отдельные случаи диареи, связанной с приемом антибиотиков.

### *Ротавирусы*

В 1973 г. Bishop и сотр., использовавшие метод электронной микроскопии, установили связь между ротавирусами и диарейными болезнями [213]. С тех пор ротавирусы считают основным и наиболее частым возбудителем гастроэнтерита среди детей в развитых странах. Ротавирусы — это сферические образования с диаметром 7 нм, имеющие двойную капсидную оболочку и двунитчатую РНК в геноме с 11 сегментами; они относятся к семейству реовирусов. Ротавирусы человека выдерживают нагревание до 56 °С при рН 3,0. Ротавирусы распространены во всех странах мира. Человеческие ротавирусы являются этиологическими агентами приблизительно у половины детей с диареей, поступающих на протяжении года в больничные учреждения; в летнее время 0—20% случаев гастроэнтеритов связаны с ротавирусами, в то время как зимой этот показатель увеличивается до 70—80%. В течение первого года жизни годовой показатель ротавирусной диареи составляет от 0,82 до 1,05 эпизодов на одного ребенка [214, 215].

Частота случаев обезвоживания и госпитализации больных с ротавирусными заболеваниями постоянно возрастает. В этом отношении ротавирусы занимают второе место, уступая только *V. cholerae*. Согласно проведенной оценке, приблизительно 3,7 на 1000 грудных детей младше 1 года и 2,2 на 1000 детей в возрасте от 12 до 24 мес ежегодно нуждаются в госпитализации в связи с заболеванием ротавирусным гастроэнтеритом [216]. Ротавирусная инфекция — одна из ведущих причин летальности у детей (в том числе грудных) в мире. Подсчитано, что приблизительно 1 млн детей ежегодно погибают от ротавирусного гастроэнтерита [217].

Инкубационный период при ротавирусной инфекции, как правило, составляет от 48 до 72 ч после заражения [216]. Характерный симптом — внезапное появление рвоты и диареи. У 20—75% больных с ротавирусной инфекцией развиваются симптомы со стороны верхних дыхательных путей. Согласно данным Rodriguez и сотр. [218], рвота была почти у всех инфицированных больных. Во многих случаях рвота предшествовала диарее; у 60—100% больных с ротавирусной инфекцией поднялась температура. В большинстве случаев лихорадочное состояние и рвота прекращаются у больных с ротавирусной инфекцией в течение первых двух дней, а диа-

рея — не позже, чем через 8 дней. Ротавирус выделяется с испражнениями, как правило, с 3-го по 8-й день болезни. Согласно данным лабораторных исследований, ротавирусы могут персистировать на предметах внешней среды в течение продолжительного времени. При обследовании семей заболевших было выяснено, что ротавирусная инфекция является весьма контагиозной как для детей, так и для взрослых. В ходе четырех проведенных обследований было установлено, что приблизительно у 40% родителей, контактировавших с детьми, страдавшими ротавирусным гастроэнтеритом, наблюдалась сероконверсия (т. е. появлялись антитела против ротавируса) [219—222]. У больных всех возрастных групп инфекция может протекать бессимптомно.

Ротавирус размножается в слизистой тонкой кишки. В биоптатах проксимального отдела кишки обнаруживаются укорочение ворсин и мононуклеарноклеточная инфильтрация собственной оболочки. В эксперименте на животных были продемонстрированы нарушения транспорта натрия с глюкозой и повышение активности тимидинкиназы; в то же время аденилатциклаза и гуанилатциклаза не активировались. Инфицированные фекалии содержат вирус в высоких титрах (до  $10^{10}$  вирусных частиц в 1 г). Заражение человека ротавирусом обычно происходит вследствие контакта с инфицированными людьми. Ротавирусы характеризуются стабильностью в фекалиях и относительной резистентностью к широко применяемым дезинфекционным средствам. Длительное выживание ротавируса во внешней среде, а также обнаруженное недавно бессимптомное носительство вируса у детей (в том числе грудных) и взрослых осложняют борьбу с распространением ротавирусов в условиях больниц.

В конце 1970-х—начале 1980-х годов в Англии и Австралии было описано несколько вспышек ротавирусной инфекции среди новорожденных (табл. 45). В этих странах ротавирусы были этиологическими факторами небольших вспышек диареи в детских учреждениях [223, 225, 228]. Почти все младенцы в этих учреждениях были инфицированы, и у большинства развилась диарея [225]. После окончания вспышки ротавирусная инфекция оставалась эндемичной в некоторых из этих больничных учреждений, что привело к заражению большого числа грудных детей. Дальнейшие обследования, проведенные в упомянутых и других больничных учреждениях, показали, что от 8 до 50% детей, поступивших в эти учреждения в межэпидемический период, заражались ротавирусами и что у 8—30% инфицированных детей появлялись симптомы заболевания. Таким образом, большинство инфицированных новорожденных не имели симптомов заболевания, в связи с чем эти дети в обычных условиях остаются невыявленными. Приве-

Таблица 45. Ротавирусные инфекции в детских учреждениях

Страна	Год	Число инфицированных, %	Число больных с симптомами, %	Длительность обследования, мес	Источник литературы, №
Англия	1975	29/64 (45)	6 (21)	1	223
Австралия	1975	14/55 (26)	?	00 *	224
Австралия	1976	11/32 (34)	8 (73)	00 *	225
Англия	1976	76/174 (44)	7 (8)	2	226
Австралия	1977	304/628 (49)	84 (28)	9 и 11	227
Англия	1978	343/1056 (33)	27 (8)	12	228
Австралия**	1980	40/81 (50)	?	?	229
		11/133 (8)	?	?	
США	1980	0/100 (0)	0	4	230
США	1981	34/66 (52)	0 (0)	4	231
Англия	1982	35/109 (33)	24 (69)	12	232
США	1982	13/1025 (1)	0 (0)	12	233
США	1982	22/102 (22)	15 (68)	7	234
Англия	1983	76/196 (39)	32 (42)	12	235
США	1984	61/1688 (4)	0 (0)	11	236

\* 00 — одномоментное обследование.

\*\* Обследованы две больницы.

денные результаты свидетельствуют также о том, что передачи инфекции от матери к ребенку обычно не происходит; инфекция, как правило, распространяется от одного ребенка к другому путем прямого контакта, причем в этом процессе участвует также медицинский персонал.

В начале 1980-х годов появилось несколько сообщений о ротавирусных инфекциях в детских учреждениях США, предназначенных как для здоровых, так и для больных (требующих специального ухода) детей [229—238].

После того как зарегистрирована вспышка, все больные, находящиеся в детском учреждении, должны быть обследованы на заражение ротавирусом, а больные, контактирующие с ними лица и медицинские работники должны быть объединены в соответствующие группы карантина [234].

Ротавирус был впервые распознан в качестве важного этиологического фактора внутрибольничных инфекций в педиатрических отделениях. Было обнаружено, что динамика внутрибольничных ротавирусных инфекций идет параллельно динамике внебольничных инфекций. При этом были описаны как спорадические случаи, так и эпидемии ротавирусных инфекций.

Ryder и сопр. [239] провели проспективное обследование внутрибольничных ротавирусных инфекций среди детей грудного и младшего возраста во время внебольничной вспышки ротавирусного гастроэнтерита. Из плана обследования были

исключены все больные, у которых ротавирус был выделен при поступлении, а также дети, госпитализированные в течение последних 72 ч. Из оставшихся 60 больных, подверженных риску заражения внутрибольничным гастроэнтеритом, у 12 (20%) развилась диарея позже, чем через 72 ч после поступления в больницу. У 10 из этих 12 больных был обнаружен ротавирус в кале. Девять из десяти случаев заболеваний отмечались среди грудных детей. Спектр заболевания среди детей, заболевших в больнице и вне больницы, был приблизительно одинаковым. Развитие внутрибольничного ротавирусного гастроэнтерита привело к значительному удлинению срока госпитализации. Стоимость диагностических процедур и лечебных мер, непосредственно связанных с ротавирусными диарейными инфекциями, составила в среднем 836 долл. США на один случай заболевания.

Middleton и сотр. [240] исследовали на протяжении 12 мес пробы испражнений 669 больных с симптомами диареи, рвотой и лихорадкой. Ротавирусы были обнаружены в 385 (58%) из 669 проб; 75 (19%) из 385 случаев ротавирусной инфекции, выявленных в ходе этой работы, развились через 7 дней от момента госпитализации и поэтому были расценены как внутрибольничные. Хотя эпидемиологические обследования не проводились, авторы пришли к выводу о контактной передаче ротавирусной инфекции от человека к человеку. Ввиду того что случаи бессимптомной инфекции относительно редки у детей других возрастных групп (кроме новорожденных), меры по борьбе с ротавирусными заболеваниями должны быть основаны на выявлении больных с гастроэнтеритом и проведении соответствующих профилактических мероприятий.

У больных с иммунодефицитами ротавирусы могут также вызывать хронические инфекционные гастроэнтериты. Saulsbury и сотр. [241] сообщили об одном больном с X-сцепленной агаммаглобулинемией и о другом—с тяжелым комбинированным иммунодефицитом; оба страдали ротавирусной инфекцией с выраженными симптомами заболевания, и у обоих ротавирус выделялся из испражнений в течение периода свыше 6 нед. Jarvis и сотр. [8] описали трех больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, у которых развился ротавирусный гастроэнтерит. Продолжительность выделения ротавирусов с испражнениями колебалась у детей с иммунодефицитом от менее 7 до более 215 дней. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что больные с иммунологической недостаточностью подвержены риску заболевания внутрибольничными ротавирусными инфекциями и что у них возможно длительное выделение вируса.

При проведении в течение 1 года проспективного обследования детей в возрасте до 2 лет Champsaur и сотр. [242]

обнаружили, что у 82 (29%) из 283 детей, госпитализированных в общее педиатрическое отделение одной из парижских больниц, выделялся ротавирус с испражнениями. Ротавирусы были выявлены у 43 (36%) из 119 детей с диареей и у 40 (24%) из 164 детей, не страдавших диареей. Следовательно, 40 (48%) из 83 детей, выделявших ротавирус, не имели симптомов болезни. Выделение ротавирусов не сопровождалось диареей у 71% новорожденных, у 50% детей в возрасте от 1 до 6 мес и у 26% детей в возрасте от 7 до 24 мес. Единственный симптомокомплекс, связанный с выделением ротавирусов, заключался в диарее, сопровождавшейся повышением температуры и рвотой.

Пытаясь дифференцировать носительство от бессимптомной инфекции, указанные авторы провели оценку серологического ответа на ротавирус и выделение вируса у 179 детей в возрасте от 1 нед до 24 мес [243]. У 179 госпитализированных детей были взяты пробы испражнений и парные пробы сыворотки. Выделение вируса и положительная серологическая реакция свидетельствовали о том, что 36 (20%) из 179 детей страдали ротавирусными инфекциями; у 41 (23%) ребенка, у которого выделяли вирус, но серологическая реакция была отрицательной, был поставлен диагноз вирусоносительства; у 101 (56%) ребенка вирус не выделялся, а серологическая проба была позитивной. Частота заражения ротавирусом или клинически выраженного заболевания у обследованных детей грудного и младшего возраста увеличивалась, а частота вирусоносительства снижалась по мере их развития с возрастом. Приведенные данные свидетельствуют о том, что зрелость кишечника играет определенную роль в развитии заболевания. Данные, полученные в ходе нескольких обследований [225], указывают на то, что пассивно или активно приобретенный иммунитет не предупреждает репликации вируса; следовательно, в подобных случаях возможна частая реинфекция. Материалы, представленные Champour и сотр. [242, 243], свидетельствуют о том, что выделение ротавируса необязательно означает наличие истинной инфекции. В будущем при проведении обследований наличие ротавирусной инфекции должно подтверждаться демонстрацией подъема титров антител. Выявление носителей ротавирусной инфекции имеет большое значение для борьбы с ротавирусными заболеваниями, так как при недостаточном уходе за больными последние могут стать резервуарами вируса и источниками распространения ротавирусов в больнице.

Несколько исследований показали, что взрослые могут заражаться ротавирусной инфекцией в результате контакта с инфицированными детьми и что зараженные взрослые могут передавать вирус восприимчивым детям. Большинство таких

заболеваний протекает достаточно легко и купируется без лечения. Однако имеются сообщения о тяжело протекающих заболеваниях с летальным исходом. Опубликован также ряд сообщений о вспышках ротавирусного гастроэнтерита среди престарелых больных [244, 245]; у большинства из них при этом наблюдаются диарея и/или рвота.

Иногда у бессимптомных больных (40%) при обследовании выявляли нарастание титров комплементсвязывающих антител; следовательно, инфекция, протекающая при отсутствии симптомов болезни, представляется вполне вероятной [244].

Выяснение эпидемиологии ротавирусного гастроэнтерита осложняется невозможностью полностью охарактеризовать инфицирующие штаммы. В последнее время в качестве методов эпидемиологического обследования применяются такие виды исследований, как электроферотипирование и биохимическая характеристика ротавирусов путем анализа подвижности сегментов РНК-вириона после электрофореза в полиакриламидном геле. Ротавирусы человека, подвергнутые электрофоретическому разделению, характеризуются выраженной гетерогенностью в отношении типов сегментов генома и электроферотипов. Вначале было принято считать, что электроферотип и серотип соответствуют друг другу [246], однако в дальнейшем это соответствие было подвергнуто сомнению. Различия в характере электроферотипов не обязательно указывают на различия в антигенных или биологических свойствах. Следует также отметить, что штаммы с идентичными электроферотипами не всегда имеют идентичные структуры РНК. Rodriguez и сотр. [247] и Spencer и сотр. [248] сообщили о выделении штаммов с 12 сегментами генома; данный факт свидетельствовал о возможности инфицирования двумя или более штаммами ротавирусов, относящимися к разным электроферотипам. При таких инфекциях может происходить смешение разных вирусов, приводящее к появлению большого числа электроферотипов.

Хотя эти обстоятельства затрудняют использование метода электроферотипирования в целях классификации ротавирусов, данная методика, по-видимому, может быть очень удобным средством для эпидемиологического изучения распространения вирусов при отдельных вспышках. В 1983 г. Rodriguez и сотр. [247] применили этот молекулярный метод эпидемиологического обследования для изучения двух внутрибольничных вспышек, возникших в детском учреждении для ослабленных детей. Как показали исследования, 22 (22%) из 102 детей, находившихся в отделении интенсивной терапии для новорожденных, были заражены ротавирусом. Результаты предварительных эпидемиологических исследований указы-

вали на возможность распространения вируса от ребенка к ребенку при каждой из описанных вспышек. На основании результатов проведенного электрофореза РНК-заражающих штаммов ротавируса авторы смогли продемонстрировать внутрибольничную передачу инфекции от одного ребенка к другому и идентифицировать на протяжении 2 мес не менее 10 различных штаммов ротавирусов. Кроме того, они показали, что во время одной и той же вспышки многие штаммы в комплексе или по отдельности могли инфицировать разных детей. При сходном обследовании двух эпидемий ротавирусных инфекций у стационарных больных в Японии Коппо и сотр. [249] продемонстрировали наличие преобладающего электроферотипа ротавирусов в первые 2—3 мес каждой вспышки. В дальнейшем были отмечены выраженные вариации в типах РНК-сегментов генома у разных штаммов ротавирусов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что на протяжении вспышки могут наблюдаться изменения подвижности РНК-сегментов ротавирусов, связанные, по-видимому, с множественными заражениями или со сдвигом и перегруппировкой антигенов. Изучение антителообразования и анализ генома должны способствовать нашему пониманию особенностей эпидемиологии ротавирусной инфекции в условиях больницы и разработке более эффективной стратегии борьбы с инфекцией.

#### *Агент Norwalk и родственные ему вирусы*

Данные вирусы, прототипом которых является вирусный агент Norwalk, представляют собой распространенные этиологические факторы эпидемического острого небактериального гастроэнтерита. Описаны многочисленные внебольничные вспышки, вызванные этими вирусами [250—253]. К числу общих факторов передачи инфекции при вспышках гастроэнтеритов, вызванных агентом Norwalk или сходными с ними агентами, относятся инфицированная питьевая вода, зеленый салат, сырые устрицы и другие съедобные моллюски, такие как сердцевидка [250, 251, 253—256].

У большинства больных, инфицированных этими вирусами, развивается гастроэнтерит с острым началом (диарея, тошнота и рвота, иногда схваткообразные боли в животе) и кратковременным течением; приблизительно у 20% больных незначительно повышается температура. Инкубационный период равен 24—48 ч, средняя длительность заболевания—24 ч.

Хотя вирусы диаметром 25—35 нм можно визуально определить в каловых массах больных с острым гастроэнтеритом методом иммуноэлектронной микроскопии, попытки их культивирования оказались безуспешными. Greenberg и сотр.

[257] разработали радиоиммунологический метод в твердой фазе, пригодный для выявления антигена вируса Norwalk и антител против этого возбудителя. Этот метод оказался достаточно чувствительным и специфическим. Результаты ряда исследований показали существование серологически обособленных вирусов, в том числе агентов Norwalk, Hawaii, Ditchling, Marin [255, 258—260].

Имеются данные о том, что эти вирусы могут вызывать внутрибольничный гастроэнтерит. Middleton и сопр. [240] обнаружили у 75 (11%) из 669 грудных детей с гастроэнтеритом вирусы диаметром 27 нм. Эти вирусы удалось визуально определить в испражнениях больных при электронно-микроскопическом исследовании. У 38 (51%) из 75 больных доказана внутрибольничная природа заражения. Указанные вирусы выявлялись во время вспышки острого внутрибольничного гастроэнтерита в одном из медицинских учреждений [260]. На протяжении 3 мес у 95 (51%) из 187 человек в отделении для выздоравливающих и у 180 служащих этого учреждения развился острый инфекционный небактериальный гастроэнтерит. Методом иммуноэлектронной микроскопии в испражнениях 4 из 32 обследованных больных был выявлен вирус диаметром 27 нм. Кроме того, у 6 из 18 обследованных больных был получен тем же методом серологический ответ на вирусные частицы диаметром 27 нм. Все больные страдали приблизительно в течение 3 дней слабо выраженной диареей, у некоторых была тошнота и рвота, у 15% больных повышалась температура. Выделенный в ходе дальнейших исследований вирус диаметром 27 нм был обозначен как «агент Marin»; оказалось, что он морфологически сходен с агентами Norwalk и Hawaii, но отличается от них по серологическим свойствам. Дальнейшее развитие и применение чувствительных и специфических диагностических тестов должно облегчить выявление внутрибольничных вспышек, вызванных указанными агентами, и способствовать более полному знанию особенностей эпидемиологии соответствующих вирусных заболеваний.

### *Аденовирусы*

Аденовирусы — двадцатигранные, не имеющие оболочки вирусы с двунитчатой ДНК, вызывающие у людей ряд инфекционных заболеваний. Аденовирусы типов 40 и 41, обозначаемые также как «фастидиозные» (устойчивые) кишечные аденовирусы, вызывают гастроэнтериты у детей (в том числе грудных). Эти вирусы считаются «требовательными» и «некультивируемыми» в связи с тем, что их легко обнаружить в пробах испражнений больных гастроэнтеритами непосредственно под электронным микроскопом, но они не растут в стандартных клеточных культурах, применяемых для культи-

вирования аденовирусов, особенно в средах KB, HEP-2, HeLa, а также содержащих человеческую амниотическую жидкость или клетки почек эмбриона [261].

В 1977 г. Middleton и сотр. [240] сообщили, что им удалось выявить при электронно-микроскопическом исследовании аденовирусы в пробах испражнений 86 (31%) из 669 больных острым гастроэнтеритом. В дальнейшем Brandt и сотр. [262] установили, что аденовирусы стоят на втором месте (после ротавирусов) по частоте их обнаружения в каловых массах больных острым гастроэнтеритом при электронно-микроскопическом исследовании.

У большинства больных с гастроэнтеритом, вызванным аденовирусами, болезнь проходит в легкой форме и имеет тенденцию к самостоятельному излечению. Хотя, как правило, это заболевание внебольничное, имеется несколько сообщений о внутрибольничных заболеваниях аденовирусным гастроэнтеритом [238, 264, 265].

В 1982 г. Yolken и сотр. [263] предприняли попытку оценить роль кишечных аденовирусов в возникновении гастроэнтерита у госпитализированных грудных детей. В течение 12 нед у 14 (52%) из 27 младенцев с диареей выявлялись в испражнениях аденовирусы; сходные аденовирусы были выявлены только у одного из 72 детей без диареи. Средняя длительность аденовирусного гастроэнтерита у зараженных младенцев составляла 8 дней. У 13 (93%) из 14 детей с аденовирусным гастроэнтеритом были симптомы респираторных заболеваний.

Невозможность культивировать кишечные аденовирусы в значительной мере препятствует проведению исследований по эпидемиологии кишечных аденовирусных инфекций. Gagy и сотр. [267] и Johansson и сотр. [267], применявшие соответственно методы изучения антигенной структуры и рестрикционных полос эндонуклеазы, показали, что кишечные аденовирусы, вызывающие острый гастроэнтерит у младенцев и детей, представляют собой обособленную группу аденовирусов. Takiff и сотр. [268] показали, что выделенные от больных гастроэнтеритом детей аденовирусы, неспособные расти в культуре ткани, применяемой для выделения респираторных вирусов, могут быть культивированы в клеточной линии «293», трансформированной путем инфицирования аденовирусом типа 5. В 1981 г. Kidd, Madeley [269] установили, что кишечные аденовирусы могут также культивироваться в конъюнктивальных клетках Чанга. Применяя указанные методы культуры ткани, Jong и сотр. [261] показали, что, по данным реакции нейтрализации и торможения гемагглютинации, около 200 сходных в антигенном отношении аденовирусов, выделенных от больных гастроэнтеритом младенцев, не имеют ника-

кой связи с 39 известными аденовирусами, поражающими человека. Реакции нейтрализации также показали, что указанные кишечные аденовирусы включают по меньшей мере два обособленных варианта, которые часто обозначают как аденовирусы типов 40 и 41. Хотя, по данным реакции подавления гемагглютинации, эти аденовирусы представляются идентичными, рестрикционно-ферментный анализ ДНК свидетельствует о том, что их геномы имеют существенные различия.

### *Прочие вирусы*

Хотя большинство случаев внутрибольничного вирусного гастроэнтерита связано с ротавирусами, другие вирусы также могут вызывать гастроэнтериты и передаваться в больничных условиях. Описаны две внутрибольничные вспышки гастроэнтерита, вызванные вирусами ЕСНО. При обследовании одной из этих вспышек [270] вирус ЕСНО типа 11 был выделен у трех лабораторных работников. В другом случае [271] вирус ЕСНО типа 18 был обнаружен в испражнениях 15 (88%) из 17 младенцев с гастроэнтеритом в одном из детских учреждений; при этом вирус не удалось выявить ни у одного из 19 младенцев, не страдавших гастроэнтеритом. Имеются сообщения [240, 272] о случаях внутрибольничного гастроэнтерита, вызванного миниротавирусом или миниреовирусом, величина частиц которых составляла 32 нм; эти заболевания возникли у младенцев в двух больницах. В одной больнице [272] было отмечено распространение калицивирусов с величиной частиц 28 нм, по-видимому, являвшихся возбудителями гастроэнтерита у младенцев. Астровирусы вызывают спорадический гастроэнтерит, однако об эпидемиологии этих заболеваний известно мало [273, 274].

### *Giardia lamblia*

*G. lamblia* — один из видов паразитов (простейших), вызывающий острую и хроническую диарею [275]. Распространенность инфекций, вызываемых *Giardia*, является наиболее высокой среди детей грудного и младшего возраста [276, 277]. Наиболее характерная черта гастроэнтерита, вызванного *Giardia*, состоит в том, что диарея продолжается более 5 дней. Она обычно сопровождается схваткообразными болями в животе, вздутием живота, анорексией и/или потерей массы тела. Клинические формы болезни варьируют от слабо выраженных и купирующихся до тяжелых. У нелеченых больных отмечаются малабсорбция (нарушение всасывания) и хроническая диарея. В каловых массах таких больных возбудители могут обнаруживаться в течение нескольких месяцев. При вспыш-

ках лямблиоза у 20—50% обследованных младенцев и детей отмечается бессимптомная инфекция.

Трофозоиты *Giardia* — это подвижные формы паразита, прикрепляющиеся к стенке кишки и проникающие в нее; именно с этими формами связано появление симптомов лямблиоза. После того как трофозоит вновь появляется в просвете кишки, он округляется, приобретает наружную оболочку и превращается в цисту. Цисты — инфекционные формы паразита.

Лямблиоз часто встречается в дневных центрах ухода за детьми [278]. Black и соотр. показали, что в трех дневных центрах Атланты лямблиозом было поражено от 29 до 54% детей в возрасте от 6 мес до 3 лет [277]. В то же время в контрольной группе детей того же возраста, проживавших по соседству, но не посещавших дневных центров, *Giardia* выделялись только в 2% случаев. Независимо от наличия или отсутствия симптомов болезни, дети (в том числе грудные), страдающие лямблиозной инвазией, могут заражать работников дневных центров и членов семьи. В Атланте было обследовано 14 семей, в которых были инфицированные дети, посещавшие дневные центры; оказалось, что 25% членов семей заражены лямблиями [277]. Поскольку цисты могут выживать во внешней среде в течение длительного времени, важную роль в передаче *Giardia* могут играть прямой и непрямой контакт.

Следует также отметить, что дети грудного и младшего возраста, а также работники дневных центров, страдающие бессимптомным лямблиозом, могут быть важным резервуаром инфекции. Хотя общим фактором передачи инфекции при внебольничных вспышках лямблиоза может быть загрязненная вода, дети, посещающие дневные центры, обычно заражаются при прямом контакте с зараженными людьми или при непрямом контакте с объектами окружающей среды, загрязненными фекалиями. Не следует исключать возможности появления внутрибольничных вспышек лямблиоза.

### *Cryptosporidium*

*Cryptosporidium* — кишечный паразит, относящийся к простейшим, был впервые признан этиологическим фактором гастроэнтерита у человека в 1976 г. [279]. Еще до этого *Cryptosporidium* в течение многих лет считали возбудителем диареи у животных. В последние годы число сообщений о криптоспорициальном энтерите у людей резко увеличилось [279].

К числу основных факторов, определяющих тяжесть заболевания при криптоспорициозе, относится состояние иммунной системы. При интактной иммунной системе заболевание протекает бессимптомно или имеет тенденцию к спонтанному из-

лечению, в то время как у больных с патологией иммунитета развивается хроническая диарея. Вспышки криптоспорициального гастроэнтерита недавно были описаны в дневных центрах ухода в пяти штатах [280]. Во всех случаях гастроэнтерит протекал без повышения температуры и без тошноты или рвоты. Во время одной из этих вспышек криптоспорициды были обнаружены в пробах испражнений 11 (65%) из 17 детей, имевших симптомы болезни, и у 3 (11%) из 28 детей, у которых болезнь протекала бессимптомно. В типичных случаях энтерит, вызванный криптоспорицидами, протекает в виде профузного водянистого поноса, нередко сопровождающегося слабо выраженными схваткообразными болями в животе, тошнотой и рвотой. Инкубационный период длится от 3 до 10 дней. Продолжительность симптомов колеблется от 5 до 6 дней у больных с нормальной иммунной функцией и от 2 до 18 мес у больных с нарушениями иммунитета; бессимптомное кишечное носительство *Cryptosporidium* отмечено как у здоровых лиц, так и у больных с иммунодефицитом [281]. У больных СПИДом возможно как бессимптомное носительство криптоспорицид, так и тяжелая продолжительная диарея [282, 283].

Одной из причин увеличения числа сообщений о криптоспорициальном энтерите у людей может быть появление более совершенных методов диагностики. До 1978 г. криптоспорициды выявляли в биоптатах кишки методами световой или электронной микроскопии. Новые методы позволяют выявлять криптоспорициды в пробах каловых масс [284, 285]. При обычном исследовании испражнений на наличие «яиц и паразитов» криптоспорициды могут остаться невыявленными, так как ооцисты отличаются малыми размерами и иногда выпадают из поля зрения или бывают ошибочно приняты за дрожжи. Существует чувствительный и специфический метод серологической диагностики криптоспорицидоза [286].

Известны случаи передачи *Cryptosporidium* в дневных центрах ухода за детьми и больницах [280, 287]. При вспышках в дневных центрах до 50% младенцев страдали диареей, и у многих из них (до 65%) в испражнениях были выявлены криптоспорициды [280]. В одном сообщении о внутрибольничном распространении криптоспорицидоза было отмечено, что у санитарки, работавшей в палате, куда был госпитализирован 13-месячный ребенок с криптоспорициальным энтеритом, появились схваткообразные боли в животе и диарея; в ее фекалиях были найдены ооцисты [287]. Имеющиеся лабораторные методы не позволяют идентифицировать эпидемиологически связанные штаммы; до тех пор, пока не будут разработаны более совершенные методы типирования, доказательство внутрибольничного характера передачи криптоспо-

ридий будет основываться только на эпидемиологических данных. В одной из опубликованных статей сообщалось о вероятной передаче инфекции больничному персоналу от зараженного больного [288].

У больных с криптоспоридиальным энтеритом ооцисты выделяются нерегулярно и в течение длительного времени; у больных с нормальной иммунной функцией этот процесс продолжается от 12 до 21 дня. Основной путь передачи криптоспоридий, по-видимому, заключается в прямом или непрямом контакте. Оптимальный способ предупреждения распространения криптоспоридий заключается в быстром выявлении больных с криптоспоридиальным энтеритом и принятием соответствующих мер, поскольку до настоящего времени нет эффективных методов лечения криптоспоридиоза.

### *Entamoeba histolytica*

*E. histolytica*, подобно *G. lamblia*, может вызывать как острый, так и хронический гастроэнтерит. Хотя внутрибольничная передача *E. histolytica* не зарегистрирована, такие случаи не исключены. Istre и сотр. [289] выявили в течение 30 мес 36 случаев амебиаза среди больных, подвергавшихся процедурам промывания толстой кишки в амбулатории хиропрактика [289]. При эпидемиологическом обследовании было установлено, что общим фактором передачи был прибор для ирригационной терапии, после рутинной очистки этого прибора оказалось, что он был контаминирован большим количеством *E. histolytica*. Наибольшему риску заражения амебиазом подвергались те больные, у которых промывание кишечника при помощи указанного прибора проводилось непосредственно после окончания этой же процедуры у больного с кровавым поносом. Данное сообщение свидетельствует о том, что передача инфекции может происходить в тех случаях, когда эндоскопическое оборудование недостаточно дезинфицируется или стерилизуется после его использования для лечения больного амебиазом.

Работники, осуществляющие мероприятия по борьбе с инфекцией, должны быть осведомлены о том, что иногда наблюдаются псевдоэпидемии кишечного амебиаза [280]. *E. histolytica* могут быть ошибочно приняты в пробах испражнений за другие кишечные простейшие, а чаще — за лейкоциты или макрофаги.

### *Candida*

Существуют два вида гастроэнтеритов, связанных с *Candida* spp.: неинвазивный энтерит у здоровых людей и инвазивный энтерит у людей, страдающих другими заболеваниями

ми. *Candida* — нормальные сапрофиты человека; они встречаются приблизительно в 60% проб испражнений [291]. Таким образом, наличие *Candida* spp., в испражнениях считают нормой, а этиологическая роль *Candida* spp., содержащихся в фекалиях, остается неясной. Новорожденные часто заражаются *Candida* spp. при рождении; при этом избыточный рост грибов в просвете кишечника может приводить к появлению водянистого поноса [292]. Сходная картина водянистой диареи со схваткообразными болями в животе наблюдается у взрослых [293]. У большинства больных гастроэнтерит, вызванный *Candida* spp., характеризуется перемежающимися приступами водянистой диареи (без примесей крови), иногда сопровождающимися повышением температуры тела, тошнотой, анорексией или рвотой. Посевы испражнений лишь в редких случаях имеют диагностическое значение, так как *Candida* spp. слабо растут на большинстве питательных сред, применяемых для выделения возбудителей кишечных инфекций, и их рост подавляется некоторыми микробами (особенно *Enterobacteriaceae*), обитающими в кишечнике. Однако при исследовании под большим увеличением светового микроскопа проб испражнений, окрашенных йодом, могут быть обнаружены большие количества дрожжевых клеток. Диарея, вызванная *Candida* spp., может быть продолжительной (до 3 мес). Хотя факторы, вызывающие приобретение сапрофитами *Candida* spp. качеств патогенных микробов, изучены недостаточно, известны некоторые факторы риска возникновения заболевания. К числу таких факторов относятся прием противомикробных препаратов, применение пероральных противозачаточных средств и посещение районов с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием [294]. У ранее здоровых лиц, болеющих кандидозным гастроэнтеритом, кандидемия не развивается. Лечение таких больных нистатином или клотримазолом обычно приводит к выздоровлению в течение 72 ч [293].

*Candida* spp., особенно *Candida albicans*, могут также инвазировать желудочно-кишечный тракт больных с иммунодефицитами, в частности, вызванными злокачественными гематологическими заболеваниями. Факторами, предрасполагающими к развитию заболевания, у таких больных являются агранулоцитоз и противомикробная терапия [295]. В этих случаях диарея, вызванная *Candida* spp., часто остается нераспознанной до тех пор, пока грибы не проникнут в ткани и не начнется диссеминированный кандидоз. В большинстве случаев *Candida* spp. вызывают множественные рассеянные изъязвления в тонкой кишке с некрозом ткани у основания этих изъязвлений; при этом массы дрожжевых клеток заполняют сосуды кишечной стенки. Иногда это приводит к перфо-

рации с кровоизлияниями и массивным кровотечением. Диагноз кандидоза часто уточняется только при аутопсии.

Имеющиеся в настоящее время системы типирования *Candida* spp. не позволяют дифференцировать эндогенные заболевания от экзогенных. Поэтому, хотя в настоящее время уже зарегистрированы случаи внутрибольничного гастроэнтерита, вызванного *Candida* spp., для того, чтобы четко продемонстрировать внутрибольничную передачу *Candida* spp., требуются более совершенные лабораторные методы типирования этих грибов.

### *Другие вероятные возбудители*

Кишечные спирохеты, вызывающие острые заболевания желудочно-кишечного тракта у животных, считают возможными этиологическими факторами гастроэнтерита у людей [296]. До настоящего времени нет сообщений о случаях внутрибольничного гастроэнтерита, связанного с этими микроорганизмами, однако следует иметь в виду, что распознавание данной группы потенциальных этиологических агентов находится вне пределов возможностей большинства клинических микробиологических лабораторий.

### **МЕРЫ БОРЬБЫ**

Ввиду того что возбудители кишечных инфекций могут передаваться фекально-оральным путем от человека к человеку, единственный наиболее действенный метод борьбы с внутрибольничным распространением патогенных агентов — регулярное мытье рук персонала и больных. В связи с тем что возбудители могут также передаваться через загрязненные пищевые продукты, следует обращать особое внимание на систему обработки и хранения пищевых продуктов и на правильное приготовление пищи. Поскольку важным фактором передачи инфекции новорожденным является грудное молоко, необходимо тщательно поддерживать стерильные условия при его сборе и хранении [297].

Больные острыми диарейными заболеваниями с предполагаемой инфекционной этиологией должны быть изолированы [298]. В больницах, где система изоляции основана на учете категории заболевания, принимают меры по предупреждению распространения кишечных инфекций. В больницах, где вопрос об изоляции решается в каждом конкретном случае заболевания, при неудовлетворительном санитарно-гигиеническом состоянии больного его помещают в отдельную палату; персоналу следует носить фартуки, если возможно загрязнение одежды фекалиями больного, и перчатки, если может быть контакт с инфицированным материалом. Реко-

Т а б л и ц а 46. Характеристика выборочных внутрибольничных

Страна	Год	Отделение	Больница	Микроорганизм
Индия	1980	Для новорожденных	Детская	<i>S. oranienburg</i>
Индия	1978— —1981	Для новорожденных/педиатрическое	Общего типа	<i>S. typhimurium</i>
Индия	1980	Педиатрическое/для взрослых	Общего типа	<i>S. oranienburg</i>
Индия	1979	Для новорожденных/педиатрическое	Детская	<i>S. bareilly</i>
Индия	1972	Педиатрическое для взрослых	Общего типа	<i>S. weltevreden</i>
Индия	1979	Для новорожденных	Общего типа	<i>S. freundii</i>
Индия	1977— —1978	Для новорожденных	Общего типа	EPEC
Индия	?	Для новорожденных	Общего типа	<i>K. pneumoniae/ETEC</i>
Гонконг	1974	Педиатрическое	Общего типа	<i>S. johanesburg</i>
Танзания	1977— —1983	Педиатрическое	Общего типа	<i>V. cholerae 01</i>
Пуэрто-Рико	1971— —1972	Педиатрическое	Общего типа	<i>S. heidelberg</i>
Китай	1984	Для новорожденных	Общего типа	<i>S. cerro</i>

\* ВБ — внебольничная.

\*\* Включая больных и персонал.

мендуемая продолжительность проведения профилактических мероприятий зависит от природы возбудителя [298].

Медицинские работники, страдающие острыми диарейными болезнями предположительно инфекционной этиологии, должны быть срочно осмотрены врачом и при необходимости отстранены от работы с больными [299]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск передачи сальмонелл (кроме возбудителя брюшного тифа) от зараженного медицинского персонала больным выше, чем риск передачи других энтеробактерий или простейших. Медицинские работники, инфицированные другими патогенными микробами, как правило, после клинического выздоровления могут вернуться к своим обязанностям по обслуживанию больных (при условии, что они будут проинструктированы о необходимости тщательного соблюдения санитарно-гигиенических правил). Однако перед этим они должны пройти лабораторные обследования. По

**вспышек гастроэнтерита в развивающихся странах**

Множественная устойчивость	Число больных	Число умерших	Бактериemia	Источник	Передача	Источник литературы, №
+	11	4	+	ВБ* инфекция	Вертикальная/прямой контакт	307
+	295	?	?	ВБ инфекция	Прямой контакт	308
+	7	0	+	ВБ инфекция	?	309
+	11	2	?	ВБ инфекция	Прямой контакт	310
+	84**	1	+	ВБ инфекция	Прямой контакт	311
+	7	1	+	?	Прямой контакт?	312
+	18	0	—	?	Непрямой контакт?	313
+	25	0	+	?	?	314
+	12	0	—	?	Прямой контакт?	315
+	216	?	—	ВБ инфекция	Прямой контакт?	316
+	55	8	+	ВБ инфекция	Прямой контакт	317
?	109	0	+	?	Прямой контакт	318

меньшей мере два результата анализов испражнений, взятых с интервалом не менее 24 ч, должны быть отрицательными в отношении возбудителей сальмонеллезной инфекции. Более 50% таких лиц обычно перестают выделять сальмонеллы в течение пяти, а 90% — в течение девяти недель после заболевания [300].

**ГАСТРОЭНТЕРИТ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СИСТЕМЫ ПОМОЩИ ПРЕСТАРЕЛЫМ**

Престарелые больные, находящиеся в соответствующих учреждениях системы помощи престарелым, подвергаются повышенному риску заболевания гастроэнтеритом в связи с повышенной частотой ахлоргидрии и приемом антацидных препаратов многими из этих больных. Кроме того, при возникновении гастроэнтерита среди пожилых больных, находя-

щихся в этих учреждениях, отмечаются более высокие показатели летальности.

Частота случаев гастроэнтеритов среди больных, находящихся в учреждениях системы помощи престарелым, выше, чем в медицинских учреждениях для «острых» случаев заболеваний. Результаты обследований, проведенных в семи высококвалифицированных учреждениях такого типа, показали, что по частоте заболеваний гастроэнтериты были на шестом месте (1,3% всех больных) [302—304]. Вспышки пищевых токсикоинфекций в этих учреждениях чаще всего вызываются *S. paratyphosus* и сальмонеллами [99, 302]. В пансионатах для престарелых все чаще регистрируются контактные (с передачей от человека к человеку) вспышки вирусных гастроэнтеритов, вызываемых агентом Norwalk и ротавирусами [245, 305, 306]. После вспышек сальмонеллезных и вирусных гастроэнтеритов часто отмечаются случаи вторичной передачи инфекций.

### **НОЗОКОМИАЛЬНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРИТ В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ**

Все чаще появляются сообщения из развивающихся стран о вспышках внутрибольничных гастроэнтеритов (табл. 46). Ввиду того что не существует регулярной системы оповещения о таких вспышках, фактически они происходят, несомненно, чаще. Как видно из табл. 46, большинство подобных вспышек зарегистрировано в Индии. Этот факт отражает не только большое число внутрибольничных вспышек гастроэнтерита в данной стране, но и то, что местные органы здравоохранения проявляют большой интерес к расследованию таких вспышек и к опубликованию полученных результатов в научной литературе.

В связи с повышенной частотой внебольничных диарейных болезней, переполненностью больничных учреждений и, как правило, недостаточным вниманием, уделяемым тщательному мытью рук, проблема внутрибольничного гастроэнтерита в развивающихся странах более серьезна, чем в развитых странах. Больные, поступающие в стационары развивающихся стран, подвергаются риску заболевания внутрибольничным гастроэнтеритом, вызванным теми возбудителями диарейных заболеваний, которые циркулируют в данном районе. Особенно высок риск развития сальмонеллезной бактериемии как осложнения гастроэнтерита у детей пониженного питания [319].

Наиболее типичными этиологическими факторами внутрибольничных вспышек гастроэнтерита в развивающихся странах являются *Salmonella* spp. (табл. 46); эти вспышки,

обычно возникающие в детских учреждениях и педиатрических отделениях больниц, часто бывают вызваны штаммами, устойчивыми к многим антибиотикам. Источниками патогенных бактерий-возбудителей в этих случаях являются инфекционные больные, находящиеся вне больничных учреждений. Передача возбудителя обычно происходит путем прямого контакта от человека к человеку [316]. При некоторых ситуациях внутрибольничные инфекции составляют значительный процент всех случаев заболеваний, возникающих в стране [315, 316]. Описан случай межбольничного распространения инфекции, связанный с госпитализацией больного, ранее заразившегося в другой больнице [317]. Как показали исследования типа «больной—контроль» в Бразилии, больницы, по-видимому, являются очагами заражения детей штаммами сальмонелл с множественной лекарственной устойчивостью [320].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wenzel R. P., Osterman C. A., Huting K. J., Gwaltney J. M.-Jr.* Hospital-acquired infections. I. Surveillance in a university hospital. — *Am. J. Epidemiol.*, 1976, 103, 251—260.
2. Centers for Disease Control National Nosocomial Infections Study. Instruction manual for completion of "line listing of nosocomial infections" and "monthly discharges by service" forms. — Atlanta, Revised December, 1982.
3. *Welliver R. C., McLaughlin S.* Unique epidemiology infection in a children's hospital. — *Am. J. Dis. Child*, 1984, 138, 131—135.
4. *Valenti W. M., Hall C. B., Douglas R. G. et al.* Nosocomial viral infections. I. Epidemiology and significance. — *Infect. Control*, 1980, 1, 33—37.
5. *Stamm W. E., Weinstein R. A., Dixon R. E.* Comparison of endemic and epidemic nosocomial infections. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 393—397.
6. *Weinstein R. A., Stamm W. E.* Pseudoepidemics in hospital. — *Lancet*, 1977, 2, 862—864.
7. *Yolken R. H., Bishop C. A., Townsend T. R. et al.* Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 1010—1012.
8. *Jarvis W. R., Middleton P. J., Gelfand E. W.* Significance of viral infections in severe combined immunodeficiency disease. — *Pediatr. Infect. Dis.*, 1984, 2, 187—192.
9. *Kelly T. W., Patrick M. R., Hillman K. M.* Study of diarrhea in critically ill patients. — *Crit. Care Med.*, 1983, 11, 7—9.
10. *Gitelson S.* Gastrectomy, achlorhydria, and cholera. — *Isr. J. Med. Sci.*, 1971, 7, 663—666.
11. *Sprinz H.* Pathogenesis of intestinal infections. — *Arch. Pathol.*, 1969, 87, 556—561.
12. *DuPont H. L., Hornick R. B.* Adverse effect of Lomotil therapy in shigellosis. — *JAMA*, 1973, 226, 1525—1528.
13. *Bohnhoff M., Miller C. P., Martin W. R.* Resistance of the mouse's intestinal tract to experimental Salmonella infection. II. Factors responsible for its loss following streptomycin treatment. — *J. Exp. Med.*, 1964, 120, 817—828.
14. *Holzman R. S., Florman A. L., Podrid P. J. et al.* Drug-associated diarrhoea as a potential reservoir for hospital infections. — *Lancet*, 1974, 1, 1195—1196.

15. *Genersich A.* Bauchfellentzündung beim neugeborenen in folge von perforation des ileums. — Arch. Pathol. Anat., 1891, 126, 485—492.
16. *Murrell T. G. C., Roth L.* Necrotizing jejunitis: a newly discovered disease in the highlands of New Guinea. — Med. J. Aust., 1963, 1, 61—68.
17. *Zeissler J., Rassfeld-Sternberg L.* Enteritis necroticans due to *Clostridium welchii* type F. — Br. Med. J., 1936, 1, 267—272.
18. *Kliegman R. M., Pittard W. B., Fanaroff A. A.* Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk. — J. Pediatr., 1979, 95, 450—453.
19. *Ryder R. W., Shelton J. D., Guinan M. E.* Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. — Am. J. Epidemiol., 1980, 112, 113—123.
20. *Kliegman R. M., Hack M., Jones P., Fanaroff A. A.* Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birthweight infants: absence of identifiable risk factors. — J. Pediatr., 1982, 100, 440—444.
21. *Edmund B. J.* Clostridia species and necrotizing enterocolitis. — Am. J. Dis. Child, 1979, 133, 971.
22. *Cashore W. J., Peter G., Lauermann M. et al.* Clostridia colonization and clostridial toxin in neonatal necrotizing enterocolitis. — J. Pediatr., 1981, 98, 308—311.
23. *Howard F. M., Bradley J. M., Flynn D. M.* Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by *Clostridium butyricum*. — Lancet, 1977, 2, 1099—1102.
24. *Sturm R., Staneck J. L., Stauffer L. R., Neblett W. W.* Neonatal necrotizing enterocolitis associated with penicillin-resistant, toxigenic *Clostridium butyricum*. — Pediatrics, 1980, 66, 928—931.
25. *Han V. K. M., Sayed H., Chance G. W. et al.* Outbreak of *Clostridium difficile* necrotizing enterocolitis: a case for oral vancomycin therapy? — Pediatrics, 1983, 71, 935—941.
26. *Kliegman R. M., Fanaroff A. A., Izant R., Speck W. T.* Clostridia as pathogens in neonatal necrotizing enterocolitis. — J. Pediatr., 1979, 95, 287—289.
27. *Warren S., Schreiber J. R., Epstein M. F.* Necrotizing enterocolitis and hemolysis associated with *Clostridium perfringens*. — Am. J. Dis. Child, 1984, 138, 686—688.
28. *Speer M. E., Taber L. H., Yow M. D.* Fulminant neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis associated with a "nonenteropathogenic" strain of *Escherichia coli*. — J. Pediatr., 1976, 89, 91—95.
29. *Cushing A. H.* Necrotizing enterocolitis with *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. — Pediatrics, 1983, 71, 626—630.
30. *Powell J., Bureau M. A., Pare C. et al.* Necrotizing enterocolitis. Epidemic following an outbreak of *Enterobacter cloacae* type 3305573 in a neonatal intensive care unit. — Am. J. Dis. Child, 1980, 134, 1152—1154.
31. *Bell M. J., Feigin R. D., Ternberg J. L., Brotherton T.* Evaluation of gastrointestinal microflora in necrotizing enterocolitis. — J. Pediatr., 1978, 92, 589—592.
32. *Frantz I. D., L'heureux P., Engel R. R., Hunt C. E.* Necrotizing enterocolitis. — J. Pediatr., 1975, 86, 259—263.
33. *Hill H. R., Hunt C. E., Matsen J. M.* Nosocomial colonization with *Klebsiella* type 26 in a neonatal intensive-care unit associated with an outbreak of sepsis, meningitis, and necrotizing enterocolitis. — J. Pediatr., 1974, 85, 415—419.
34. *Stein H., Bek J., Solomon A., Schmaman A.* Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies. — Br. Med. J., 1972, 2, 616—619.
35. *Richardson R. J., Chan T. K., McKenzie R., Yapp S.* Necrotizing enterocolitis and *Salmonella* group C. — Ann. Trop. Paediatr., 1984, 4, 55.
36. *Chaney C., Moscovici O., Lebon P., Rousset S.* Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. — Pediatrics, 1982, 69, 209—214.
37. *Siegel J. D., Ludy J. P., Lupton A. R., Butler S.* Identification of coro-

- navirus in a premature nursery during an outbreak of necrotizing enterocolitis and diarrhea. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 181A.
38. *Rofusset S., Moscovici O., Lebon P. et al.* Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis. — *Pediatrics*, 1984, 73, 218—224.
  39. *Johnson F. E., Crnic D. M., Simmons M. A., Lilly J. R.* Association of fatal coxsackie B2 viral infection and necrotizing enterocolitis. — *Arch. Dis. Child*, 1977, 52, 802—804.
  40. *Mogilner B. M., Bar-Yochai A., Miskin A. et al.* Necrotizing enterocolitis associated with rotavirus infection. — *Isr. J. Med. Sci.*, 1983, 19, 894—896.
  41. *Rotbart H. A., Levin M. J., Yolken R. H. et al.* An outbreak of rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 454—459.
  42. *Ryder R. W., Buxton A. E., Wachsmuth I. K. et al.* Heat-stable enterotoxigenic *Escherichia coli* and necrotizing enterocolitis: lack of an association. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 302—303.
  43. *Lishman A. H., Jumaili I. J., Elshibly E. et al.* Clostridium difficile isolation in neonates in a special care unit: lack of correlation with necrotizing enterocolitis. — *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984, 19, 441—444.
  44. *Sherertz R. J., Sarubbi F. A.* The prevalence of Clostridium difficile and toxin in a nursery population. A comparison between patients with necrotizing enterocolitis and an asymptomatic group. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 435—439.
  45. *Larson H. E., Parry J. V., Price A. B. et al.* Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 1246—1248.
  46. *Larson H. E., Price A. B., Honour P., Borriello S. P.* Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. — *Lancet*, 1978, 1, 1063—1066.
  47. *Bartlett J. G., Chang T. W., Gurwith M. et al.* Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing Clostridia. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 531.
  48. *Rifkin G. D., Fekety F. R., Silva J. Jr., Sack R. B.* Antibiotic-induced colitis implication of a toxin neutralized by Clostridium sordelli antitoxin. — *Lancet*, 1977, 2, 1103—1106.
  49. *Bartlett J. G., Onderdonk A. B., Cisneros R. L., Kasper D. L.* Cindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 136, 701—705.
  50. *George W. L., Rolfe R. D., Harding G. K. M. et al.* Clostridium difficile and cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated pseudomembranous colitis. — *Infection*, 1982, 10, 205—208.
  51. *George W. L., Rolfe R. D., Finegold S. M.* Clostridium difficile and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated diarrhea and miscellaneous conditions. — *J. Clin. Microbiol.*, 1982, 15, 1049—1053.
  52. *Viscidi R., Willey S., Bartlett J. G.* Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. — *Gastroenterology*, 1981, 81, 5—9.
  53. *Pesce C. M., Colacino R., Gallelli F. T., Giampalmo A.* Histopathology of pseudomembranous colitis. — *Zentralbl. Allg. Pathol.*, 1984, 129, 101—104.
  54. *Laughon B. E., Viscidi R. P., Gdovin S. L. et al.* Enzyme immunoassays for detection of Clostridium difficile toxins A and B in fecal specimens. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 781—788.
  55. *Rothman S. W., Brown J. E., Diecidue A., Foret D. A.* Differential cytotoxic effects of toxins A and B isolated from Clostridium difficile. — *Infect. Immun.*, 1984, 46, 324—331.
  56. *Libby J. M., Donta S. T., Wilkins T. D.* Clostridium difficile toxin A in infants. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 606.
  57. *Wedel N., Toselli P., Pothoulakis C. et al.* Ultrastructural effects of Clo-

- stridium difficile toxin B on smooth muscle cells and fibroblasts. — *Exp. Cell Res.*, 1983, 148, 413—422.
58. *Lyerty D. M., Saum K. E., MacDonald D. K., Wilkins T. D.* Effects of *Clostridium difficile* toxins given intragastrically to animals. — *Infect. Immun.*, 1985, 47, 349—352.
  59. *Viscidi R., Laughon B. E., Yolken R. et al.* Serum antibody response to toxins A and B of *Clostridium difficile*. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 93—100.
  60. *Pierce P. F., Wilson R., Silva J. Jr. et al.* Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: an epidemiologic investigation of a cluster of cases. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 145, 269—274.
  61. *Kabins S. A., Spira T. J.* Outbreak of clindamycin-associated colitis. — *Ann. Intern. Med.*, 1975, 83, 830—831.
  62. *Rogers T. R., Petrou M., Lucas C. et al.* Spread of *Clostridium difficile* among patients receiving non-absorbable antibiotics for gut decontamination. — *Br. Med. J.*, 1981, 283, 408—409.
  63. *Greenfield C., Burroughs A., Szawathowski M. et al.* Is pseudomembraneous colitis infectious? — *Lancet*, 1981, 1, 371—372.
  64. *Bruce D., Ritchie C., Jennings L. C. et al.* *Clostridium difficile*-associated colitis: cross infection in predisposed patients with renal failure. — *NZ Med. J.*, 1982, 95, 265—267.
  65. *Wust J., Sullivan N. M., Hardegger U., Wilkins T. D.* Investigation of an outbreak of antibiotic-associated colitis by various typing methods. — *J. Clin. Microbiol.*, 1982, 16, 1096—1101.
  66. *Walters B. A. J., Stafford R., Roberts R. K., Seneviratne E.* Contamination and crossinfection with *Clostridium difficile* in an intensive care unit. — *Aust. NZ J. Med.*, 1982, 12, 255—258.
  67. *Savage A. M., Alford R. H.* Nosocomial spread of *Clostridium difficile*. — *Infect. Control*, 1983, 4, 31—33.
  68. *Poxton I. R., Aronson B., Mollby R. et al.* Immunochemical fingerprinting of *Clostridium difficile* strains isolated from an outbreak of antibiotic-associated colitis and diarrhoea. — *J. Med. Microbiol.*, 1984, 17, 317—324.
  69. *Tabaqchali S., O'Farrell S., Holland D., Silman R.* Typing scheme for *Clostridium difficile*: its application in clinical and epidemiological studies. — *Lancet*, 1984, 1, 935—938.
  70. *Malamou-Ludas H., O'Farrell S., Nash J. Q., Tabaqchali S.* Isolation of *Clostridium difficile* from patients and the environment of hospital wards. — *J. Clin. Pathol.*, 1983, 36, 88—92.
  71. *Cudmore M. A., Silva J. Jr., Fekety R. et al.* *Clostridium difficile* colitis associated with cancer chemotherapy. — *Arch. Intern. Med.*, 1982, 142, 333—335.
  72. *Mulligan M. E., George W. L., Rolfe R. D., Finegold S. M.* Epidemiological aspects of *Clostridium*-induced diarrhea and colitis. — *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980, 33, 2533—2538.
  73. *Kim K. H., Fekety R., Batts D. H. et al.* Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 143, 42—50.
  74. *Tedesco F. J.* Bacitracin therapy in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 783—784.
  75. *Bartlett J. G.* Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. — *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, S235—S241.
  76. *Teasley D. G., Gerding D. N., Olson M. M. et al.* Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. — *Lancet*, 1983, 2, 1043—1046.
  77. *Bartlett J. G., Tedesco F. J., Shull S. et al.* Symptomatic relapse after oral vancomycin therapy of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. — *Gastroenterology*, 1980, 78, 431—434.
  78. *George W. L., Rolfe R. D., Finegold S. M.* Treatment and prevention of

- antimicrobial agent-induced colitis and diarrhea. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 366—372.
79. *Falsen E., Kaijser B., Nehls L. et al.* Clostridium difficile in relations to enteric bacterial pathogens. — *J. Clin. Microbiol.*, 1980, 12, 297—300.
  80. *Gilligan P. H., McCrathy L. R., Genta V. M.* Relative frequency of Clostridium difficile in patients with diarrheal disease. — *J. Clin. Microbiol.*, 1981, 14, 26—31.
  81. *Donta S. T., Myers M. G.* Clostridium difficile toxin in asymptomatic neonates. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 431—434.
  82. *Jarvis W. R., Feldman R.* Clostridium difficile and gastroenteritis: how strong is the association in children? — *Pediatr. Infect. Dis.*, 1984, 3, 4—6.
  83. *Larson H. E., Barclay F. E., Honour P., Hill I. D.* Epidemiology of Clostridium difficile in infants. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 727—733.
  84. *Stark P. L., Lee A., Parsonage B. D.* Colonization of the large bowel by Clostridium difficile in healthy infants: quantitative study. — *Infect. Immun.*, 1982, 35, 895—899.
  85. *Al-Jumaili I. J., Shibley M., Lishman A. H., Record C. O.* Incidence and origin of Clostridium difficile in neonates. — *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 19, 77—78.
  86. *Elstner C. L., Lindsay A. N., Book L. S., Matsen J. M.* Lack of relationship of Clostridium difficile to antibiotic-associated diarrhea in children. — *Pediatr. Infect. Dis.*, 1983, 2, 364—366.
  87. *Fainstein V., Bodey G. P., Fekety R.* Relapsing pseudomembranous colitis associated with cancer chemotherapy. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 143, 865.
  88. *Miller S. D., Koornhof H. J.* Clostridium difficile colitis associated with the use of antineoplastic agents. — *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1984, 3, 10—13.
  89. *Morris J. G., Jarvis W. R., Nunez-Montiel O. L. et al.* Clostridium difficile: colonization and toxin production in a cohort of patients with malignant hematologic disorders. — *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 967—969.
  90. *Ryan R. W., Kwasnik I., Tilton R. C.* Improved immunologic detection of Clostridium difficile antigen by counter immunoelectrophoresis. — *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1983, 1, 59—63.
  91. *Welch D. F., Menge S. K., Matsen J. M.* Identification of toxigenic Clostridium difficile by counterimmunoelectrophoresis. — *J. Clin. Microbiol.*, 1980, 11, 470—473.
  92. *Rennie R. P., Elliott J. M., Nardini M. A., Thornley J. H.* Criteria for detection of Clostridium difficile toxin production by counterimmunoelectrophoresis. — *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 20, 923—926.
  93. *Sands M., Yungbluth M., Sommers H. M.* The nonvalue of counterimmunoelectrophoresis for the direct rapid detection of Clostridium difficile toxin in stool filtrates. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1983, 79, 375—377.
  94. *Kurzynski T. A., Cembrowski G. S., Kimball J. L.* The use of CIE for the detection of Clostridium difficile toxin in stool filtrates: laboratory and clinical correlation. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1983, 79, 370—374.
  95. *Wu T. C., Fung J. C.* Evaluation of the usefulness of counterimmunoelectrophoresis for diagnosis of Clostridium difficile-associated colitis in clinical specimen. — *J. Clin. Microbiol.*, 1983, 17, 610—613.
  96. *Jarvis W. R., Nunez-Montiel O., Thompson F. et al.* Comparison of bacterial isolation, cytotoxicity assay, and counterimmunoelectrophoresis for the detection of Clostridium difficile and its toxin. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 778.
  97. *Horwitz M. A.* Specific diagnosis of foodborne disease. — *Gastroenterology*, 1977, 73, 375—381.
  98. *Hughes J. M.* Food poisoning. — In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*/Eds, G. L. Mandell, R. G. Douglas Jr., J. E. Bennet, ed. 2.— New York, John Wiley and Sons, 1985, pp. 680—691.

99. *Hughes J. M., Gangarosa E. J.* Hospital food Services: role in prevention of nosocomial foodborne disease. — In: *Hospital Infection/Eds. J. V. Bennett, P. S. Brachman, ed. 2.* — Boston, Little, Brown and Co, in press.
100. Editorial: food poisoning in hospital. — *Lancet*, 1980, 1, 576—577.
101. *Sharp J. C. M., Collier P. W., Gilbert R. J.* Food poisoning in hospitals in Scotland. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1979, 83, 231—236.
102. *Palmer S. R., Rowe B.* Investigation of outbreaks of *Salmonella* in hospitals. — *Br. Med. J.*, 1983, 287, 891—893.
103. *Thomas M., Noah M. D., Male G. E. et al.* Hospital outbreak of *Clostridium perfringens* food-poisoning. — *Lancet*, 1977, 1, 1046—1048.
104. *Steere A. C., Craven P. J., Hall W. J. III et al.* Person-to-person spread of *Salmonella typhimurium* after a hospital common-source outbreak. — *Lancet*, 1975, 1, 319—321.
105. Centers for Disease Control: Shigellosis in a children's hospital—Pennsylvania. — *MMWR*, 1979, 28, 498—499.
106. Centers for Disease Control: Hospital-associated outbreak of *Shigella dysenteriae* type 2—Maryland. — *MMWR*, 1983, 32, 250—257.
107. Centers for Disease Control: Multistate outbreak of salmonellosis caused by precooked roast beef. — *MMWR*, 1981, 30, 391—392.
108. *Spitalny K. C., Okowitz E. N., Vogt R. L.* Salmonellosis outbreak at a Vermont hospital. — *South Med. J.*, 1984, 77, 168—172.
109. *Collier A. C., Miller R. A., Meyers J. D.* Cryptosporidiosis after marrow transplantation: person-to-person transmission and treatment with spiramycin. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 205—206.
110. *Townsend T. R., Bolyard E. A., Yolken R. H. et al.* Outbreak of coxsackie A1 gastroenteritis: a complication of bone-marrow transplantation. — *Lancet*, 1982, 1, 820—823.
111. Centers for Disease Control: Human *Salmonella* isolates—United States, 1983. — *MMWR*, 1984, 33, 693—695.
112. *Blaser M. J., Newman L. S.* A review of human salmonellosis. I. Infective disease. — *Rev. Infect. Dis.*, 1982, 4, 1096—1106.
113. *Baine W. B., Gangarosa E. J., Bennett J. V., Barker W. H. Jr.* Institutional salmonellosis. — *J. Infect. Dis.*, 1973, 128, 357—360.
114. *Aber R. C., Banks W. V.* An outbreak of nosocomial *Salmonella typhimurium* infection linked to environmental reservoir. — *Infect Control*, 1980, 1, 386—390.
115. *Beecham H. J. III, Cohen M. L., Parkin W. E.* *Salmonella typhimurium*: transmission by fiberoptic upper gastrointestinal endoscopy. — *JAMA*, 1979, 241, 1013—1015.
116. *O'Connor B. H., Bennett J. R., Alexander J. G. et al.* Salmonellosis infection transmitted by fiberoptic endoscopes. — *Lancet*, 1982, 2, 864.
117. *Maudgal D. P., Shafi M. S., Northfield T. C.* Duodenal intubation as a source of typhoid fever. — *Dig. Dis. Sci.*, 1982, 27, 549—552.
118. *Ayliffe G. A. J., Geddes A. M., Pearson J. E., Williams T. C.* Spread of *Salmonella typhi* in a maternity hospital. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1979, 82, 353—359.
119. *Kumarasinghe G., Hamilton W. J., Gould J. D. M. et al.* An outbreak of *Salmonella muenchen* infection in a specialist paediatric hospital. — *J. Hosp. Infect.*, 1982, 3, 341—344.
120. *Seals J. E., Parrott P. L., McGowan J. E. Jr., Feldman R. A.* Nursery salmonellosis delayed recognition due to unusually long incubation period. — *Infect. Control*, 1983, 4, 205—208.
121. *Lamb V. A., Mayhall C. G., Spadora A. C. et al.* Outbreak of *Salmonella typhimurium* gastroenteritis due to an imported strain resistant to ampicillin, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole in a nursery. — *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 20, 1076—1079.
122. *Ryder R. W., Blake P. A., Murlin A. C. et al.* Increase in antibiotic resistance among isolates of *Salmonella* in the United States, 1967—1975. — *J. Infect. Dis.*, 1980, 142, 485—491.

123. *Holmberg S. D., Wells J. G., Cohen M. L.* Animal-to-man transmission of antimicrobial-resistant *Salmonella*: investigations of U. S. outbreaks, 1971—1983. — *Science*, 1984, 225, 833—835.
124. *Riley L. W., Cohen M. L., Seals J. E. et al.* Importance of host factors in human salmonellosis caused by multiresistant strains of *Salmonella*. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 878—883.
125. *Levy S. B.* Playing antibiotic pool: time to tally the score. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 663—664.
126. *Brunton J.* Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1698—1699.
127. *Lyons R. W., Samples C. L., DeSilva H. N. et al.* An epidemic of resistant *Salmonella* in a nursery: animal-to-human spread. — *JAMA*, 1980, 243, 546—547.
128. *Holmberg S. D., Osterholm M. T., Senger K. A., Cohen M. L.* Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 617—622.
129. *Glaser J. B., Morton-Kute L., Berger S. R. et al.* Recurrent *Salmonella* typhimurium bacteremia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. — *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 189—193.
130. *Jacobs J. L., Gold J. W. M., Murray H. W. et al.* *Salmonella* infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. — *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 186—188.
131. *Smith P. D., Macher A. M., Bookman M. A. et al.* *Salmonella* typhimurium enteritis and bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome. — *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 207—209.
132. *Holmberg S. D., Wachsmuth I. K., Hickmann-Brenner F. W., Cohen M. L.* Comparison of plasmid profile analysis, phage typing, and antimicrobial susceptibility testing in characterizing *Salmonella* typhimurium isolates from outbreak. — *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 19, 100—104.
133. *Riley L. W., Diferdinando G. T., Jr., DeMelfi T. M., Cohen M. L.* Evaluation of isolated cases of salmonellosis by plasma analysis: introduction and transmission of a bacterial clone by precooked roast beef. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 12—17.
134. *Speelman P., Kabir I., Islam M.* Distribution and spread of colonic lesions in shigellosis: a colonoscopic study. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 899—903.
135. *Blaser M. J., Pollard R. A., Feldman R. A.* *Shigella* infections in the United States, 1974—1980. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 771—775.
136. *Haltalin K. C.* Neonatal shigellosis. — *Am. J. Dis. Child*, 1967, 114, 603.
137. *Salzman T. C., Scher C. D., Moss R.* *Shigellae* with transferable drug resistance: outbreak in a nursery for premature infants. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 21—26.
138. *Weissman J. B., Gangarosa E. J., Schmerler A. et al.* Shigellosis in day-care centres. — *Lancet*, 1975, 1, 88—90.
139. *Levine M. M., Gangarosa E. J., Barrow W. B., Weiss C. F.* Shigellosis in custodial institutions. V. Effect of intervention with streptomycin-dependent *Shigella sonnei* vaccine in an institutional with endemic disease. — *Am. J. Epidemiol.*, 1976, 104, 88—92.
140. *Weissman J. B., Hutcheson R. H.* Shigellosis transmitted by nurses. — *South. Med. J.*, 1976, 69, 1341—1346.
141. *Tacket C. O., Cohen M. L.* Shigellosis in day care centers: use of plasmid analysis to assess control measures. — *Pediatr. Infect. Dis.*, 1983, 2, 127—130.
142. *Tacket C. O., Shabid N., Huq M. I. et al.* Usefulness of plasmid profiles for differentiation of *Shigella* isolates in Bangladesh. — *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 20, 300—301.
143. *Ruiz-Palacios G. M., Torres J., Torres N. I. et al.* Cholera-like enterotoxin produced by *Campylobacter jejuni*: characterisation and clinical significance. — *Lancet*, 1983, 2, 250—252.

144. *Blaser M. J., Wells J. G., Feldman R. A. et al.* Collaborative Diarrheal Disease Study Group *Campylobacter* enteritis in the United States: a multicenter study. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98, 360—365.
145. *Mawer S. L., Smith B. A. M.* *Campylobacter* infection of premature baby. — *Lancet*, 1979, 1, 1041.
146. *Karmali M. A., Norrish B., Lior H. et al.* *Campylobacter* enterocolitis in a neonatal nursery. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 874—877.
147. *Blaser M. J., Taylor D. N., Feldman R. A.* Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. — *Epidemiol. Rev.*, 1983, 5, 157—176.
148. *Finch M. J., Riley L. W.* *Campylobacter* Infections in the United States: results of an 11-state surveillance. — *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 1610—1612.
149. *Blaser M. J., Reller L. B.* *Campylobacter* enteritis. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1444—1452.
150. *Taylor P. R., Weinstein W. M., Bryner J. M.* *Campylobacter* fetus infection in human subjects: association with raw milk. — *Am. J. Med.*, 1979, 66, 779—783.
151. *Blaser M. J., Cravens J., Powers B. W. et al.* *Campylobacter* enteritis associated with unpasteurized milk. — *Am. J. Med.*, 1979, 67, 715—718.
152. *Robinson D. A., Jones D. M.* Milk-borne *Campylobacter* infections. — *Br. Med. J.*, 1981, 282, 1374—1376.
153. *Istre G. R., Blaser M. J., Shillam P., Hopkins R. S.* *Campylobacter* enteritis associated with undercooked barbecued chicken. — *Am. J. Public Health*, 1984, 74, 1265—1267.
154. *Vogt R. L., Sours H. E., Barrett T. et al.* Investigation team: *Campylobacter* enteritis associated with contaminated water. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96, 292—296.
155. *Mentzing L. O.* Waterborne outbreaks of *Campylobacter* enteritis in central Sweden. — *Lancet*, 1981, 2, 352—354.
156. *Palmer S. R., Gully P. R., White J. M. et al.* Water-borne outbreak of *Campylobacter* gastroenteritis. — *Lancet*, 1983, 1, 287—290.
157. *Blaser M. J., Waldman R. J., Barrett T., Erlandson A. L.* Outbreaks of *Campylobacter* enteritis in two extended families: evidence for person-to-person transmission. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 254—257.
158. *Hopkins R. S., Olmstead R., Istre G. R.* Endemic *Campylobacter jejuni* infection in Colorado: identified factors. — *Am. J. Public Health*, 1984, 74, 249—250.
159. *Taylor D. M., McDermott K. T., Little J. R. et al.* *Campylobacter* enteritis from untreated water in the Rocky Mountains. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 38—40.
160. *Blaser M. J., Weiss S. H., Barrett T. J.* *Campylobacter* enteritis associated with a healthy cat. — *JAMA*, 1982, 247, 816.
161. *Blaser M., Cravens J., Powers B. W., Wang W. L.* *Campylobacter* enteritis associated with canine infection. — *Lancet*, 1978, 2, 979—981.
162. *Boyce J. M., Evans D. J. Jr., Evans D. G., Dupont H. L.* Production of heat-stable, methanol-soluble enterotoxin by *Yersinia enterocolitica*. — *Infect. Immun.*, 1979, 25, 532—537.
163. *Toivanen P., Toivanen A., Olkkonen L., Aantaa S.* Hospital outbreak of *Yersinia enterocolitica* infection. — *Lancet*, 1973, 1, 801—803.
164. *Ratnam S., Mercer E., Picco B. et al.* A nosocomial outbreak of diarrheal disease due to *Yersinia enterocolitica* serotype 0:5, biotype 1. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 145, 242—247.
165. *Black R. E., Jackson R. J., Tsai T. et al.* Epidemic *Yersinia enterocolitica* infection due to contaminated chocolate milk. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 76—79.
166. *Tacket C. O., Narain J. P., Sattin R. et al.* A multistate outbreak of infections caused by *Yersinia enterocolitica* transmitted by pasteurized milk. — *JAMA*, 1984, 251, 483—486.

167. Centers for Disease Control Outbreak of *Yersinia enterocolitica*—Washington state. — *MMWR*, 1982, 31, 562—564.
168. *Levine M. M., Edelman R.* Enteropathogenic *Escherichia coli* of classic serotypes associated with infant diarrhea: epidemiology and pathogenesis. — *Epidemiol. Rev.*, 1984, 6, 31—51.
169. *Evans D. J. Jr., Chen L. C., Curlin G. T., Evans D. G.* Stimulation of Adenyl cyclase by *Escherichia coli* enterotoxin. — *Nature New Biol.*, 1972, 236, 137—138.
170. *Field M., Graf L. H. J., Laird W. J., Smith P. L.* Heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*: in vitro effects on guanylate cyclase activity, cyclic GMP concentration, and ion transport in small intestine. — *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1978, 75, 2800—2804.
171. *Hughes J. M., Murad F., Chang B., Guerrant R. L.* Role of cyclic GMP in the action of heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*. — *Nature*, 1978, 271, 755—756.
172. *Guerrant R. L., Hughes J. M., Chang B. et al.* Activation of intestinal guanylate cyclase by heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*: studies of tissue specificity, potential receptors, and intermediates. — *J. Infect. Dis.*, 1980, 142, 220—228.
173. *Kennedy D. J., Greenberg R. N., Dunn J. A. et al.* Effects of *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin ST<sub>6</sub> on intestines of mice, rats, rabbits, and piglets. — *Infect. Immun.*, 1984, 46, 639—643.
174. *Ryder R. W., Kaslow R. A., Wells J. G.* Evidence for enterotoxin production by a classic enteropathogenic serotype of *Escherichia coli*. — *J. Infect. Dis.*, 1979, 140, 626—628.
175. *O'Brien A. D., LaVeck G. D., Thompson M. R., Formal S. B.* Production of *Shigella dysenteriae* type I-like cytotoxin by *Escherichia coli*. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 763—769.
176. *Ulshen M. H., Rollo J. L.* Pathogenesis of *Escherichia coli* gastroenteritis in man: another mechanism. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 99—101.
177. *Clausen C. R., Christie D. L.* Chronic diarrhea in infants caused by adherent enteropathogenic *Escherichia coli*. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 358—361.
178. *Moon H. W., Whipp S. C., Argenzio R. A. et al.* Attaching and effacing activities of rabbit and human enteropathogenic *Escherichia coli* in pig and rabbit intestines. — *Infect. Immun.*, 1983, 41, 1340—1351.
179. *Rothbaum R., McAdams A. J., Giannella R., Partin J. C.* A clinicopathologic study of enterocyte-adherent *Escherichia coli*: a cause of protracted diarrhea in infants. — *Gastroenterology*, 1982, 83, 441—454.
180. *Riley L. W., Remis R. S., Helgerson S. D. et al.* Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 681—685.
181. *Remis R. S., MacDonald K. L., Riley L. W. et al.* Sporadic cases of hemorrhagic colitis associated with *Escherichia coli* O157:H7. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 624—626.
182. *O'Brien A. D., Lively T. A., Chen M. E. et al.* *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (shiga) like cytotoxin. — *Lancet*, 1983, 1, 702.
183. *Johnson W. M., Lior H., Bezanson G. S.* Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with haemorrhagic colitis in Canada. — *Lancet*, 1983, 1, 76.
184. *O'Brien A. D., Lively T. A., Chang T. W., Gorbach S. L.* Purification of *Shigella dysenteriae* 1 (shiga)-like toxin from *Escherichia coli* O157:H7 strain associated with hemorrhagic colitis. — *Lancet*, 1983, 2, 573.
185. Centers for Disease Control: Isolation of *E. coli* O157:H7 from sporadic cases of hemorrhagic colitis—United States. — *MMWR*, 1982, 31, 580—585.
186. *Pai C. H., Gordon R., Sims H. V., Bryan L. E.* Sporadic cases of hemorrhagic colitis associated with *Escherichia coli* O157:H7: clinical, epidemio-

- logic, and bacteriologic features. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 738.
187. Centers for Disease Control: Outbreak of hemorrhagic colitis—Ottawa, Canada. — *MMWR*, 1983, 32, 133—134.
  188. *Karmali M. A., Steele B. T., Petric M., Lim C.* Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. — *Lancet*, 1983, 1, 619—620.
  189. Centers for Disease Control: Hemolytic-uremic syndrome associated with *Escherichia coli* O157:H7 enteric infections—United States, 1984. — *MMWR*, 1985, 34, 20—21.
  190. *Ryder R. W., Wachsmuth I. K., Buxton A. E. et al.* Infantile diarrhea produced by heat stable enterotoxigenic *Escherichia coli*. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 849—853.
  191. *Hazen T. C., Fliermans C. B., Hirsch R. P., Esch G. W.* Prevalence and distribution of *Aeromonas hydrophila* in the United States. — *App. Environ. Microbiol.*, 1978, 36, 731—738.
  192. *von Graevenitz A., Zinterhofer L.* The detection of *Aeromonas hydrophila* in stool specimens. — *Health Lab. Sci.*, 1970, 7, 124—127.
  193. *Slotnick I. J.* *Aeromonas* species isolates: — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1970, 174, 503—510.
  194. *Lautrop H.* *Aeromonas hydrophila* isolated from human feces and its possible pathological significance. — *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1961, 51 (Suppl. 144), 299—301.
  195. *Miles A. A., Halnan E. T.* A new species of microorganism (*Proteus melanovogenes*) causing black rot in eggs. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1937, 37, 79—97.
  196. *Chatterjee B. D., Neogy K. N.* Studies of *Aeromonas* and *Plesiomonas* species isolated from cases of choleraic diarrhoea. — *Indian J. Med. Res.*, 1972, 60, 520—524.
  197. *Millership S. E., Curnow S. R., Chattopadhyay B.* Faecal carriage rate of *Aeromonas hydrophila*. — *J. Clin. Pathol.*, 1983, 36, 920—923.
  198. *Pitarangsi C., Echeverria P., Whitmire R. et al.* Enteropathogenicity of *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides*: prevalence among individuals with and without diarrhea in Thailand. — *Infect. Immun.*, 1982, 35, 666—673.
  199. *Holmberg S. D., Farmer J. J. III* *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* as causes of intestinal infections. — *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 633—639.
  200. *Janda J. M., Bottone E. J., Skinner C. V., Calcaterra D.* Phenotypic markers associated with gastrointestinal *Aeromonas hydrophila* isolates from symptomatic children. — *J. Clin. Microbiol.*, 1983, 17, 588—591.
  201. *Burke V., Gracey J., Robinson J. et al.* The microbiology of childhood gastroenteritis: *Aeromonas* species and other infective agents. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 68—74.
  202. *Ueda S., Yamasaki S., Horik M.* The isolation of paracolon C27 and halophilic organisms from an outbreak of food poisoning. — *Jpn J. Public Health*, 1963, 10, 67—70.
  203. *Chatterjee B. D., Neogy K. N.* Studies on *Aeromonas* and *Plesiomonas* species isolated from cases of choleraic diarrhea. — *Indian J. Med. Res.*, 1972, 60, 520—524.
  204. *Shandera W. X., Hafkin B., Martin D. L. et al.* Persistence of cholera in the United States. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1983, 32, 812—817.
  205. *Morris J. G. Jr., Black R. E.* Cholera and other vibrioses in the United States. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 343—350.
  206. *Klipstein F. A., Horowitz I. R., Engert R. F., Schenk E. A.* Effect of *Klebsiella pneumoniae* enterotoxin on intestinal transport in the rat. — *J. Clin. Invest.*, 1975, 56, 799—807.
  207. *Cushing A. H., Smart J.* Gastrointestinal carriage of toxigenic bacteria: relation to diarrhea and to serum response. — *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 114—123.

208. **Guerrant R. L., Dickens M. D., Wenzel R. P., Kapikian A. Z.** Toxigenic bacterial diarrhea: nursery outbreak involving multiple bacterial strains. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 885—891.
209. **Haley R. W., Hightower A. W., Khabbaz R. F. et al.** The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in United States hospitals. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 297—308.
210. **Wenzel R. P.** The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 440—442.
211. **McDonald M., Ward P., Harvey K.** Antibiotic-associated diarrhoea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. — *Med. J. Aust.*, 1982, 1, 462—464.
212. **Scopetti F., Orefici G., Biondi F., Benini F.** *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and gentamicin as a cause of outbreak of epidemic enteritis in a hospital. — *Boll. Ist Sieroter Milan*, 1983, 62, 406—411.
213. **Bishop R. F., Davidson G. P., Holmes I. H., Rusk R. J.** Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute gastroenteritis. — *Lancet*, 1973, 2, 1281—1284.
214. **Koopman J. S., Turkish V. J., Monto A. S. et al.** Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings. — *Am. J. Epidemiol.*, 1981, 119, 114—123.
215. **Gurwith M., Wenman W., Hinde D. et al.** A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 144, 218—224.
216. **Kapikian A. Z., Greenberg H. B., Wyatt R. G. et al.** Viral gastroenteritis. In: *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*/Ed. A. J. Evans, ed. 2. — New York, Plenum, 1983.
217. **Vesikari T., Isolauri E., Delem A. et al.** Immunogenicity and safety of live oral attenuated bovine rotavirus vaccine strain RIT 4237 in adults and young children. — *Lancet*, 1983, 2, 807—811.
218. **Rodriguez W. J., Kim H. W., Arrobo J. O. et al.** Clinical feature of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 188—193.
219. **Tuvesson B., Johnsson T., Persson B.** Family infections by reo-like virus. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1977, 9, 257—261.
220. **Haug K. W., Orstavik I., Kvelstad G.** Rotavirus infections in families. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1978, 10, 265—269.
221. **Kim H. W., Brandt C. D., Kapikian A. Z. et al.** Human reo-like virus infection. — *JAMA*, 1977, 237, 404—406.
222. **Tallett S., MacKenzie C., Middleton P. et al.** Clinical, laboratory and epidemiologic features of a viral gastroenteritis in infants and children. — *Pediatrics*, 1977, 60, 217—222.
223. **Chrystie I. L., Totterdell B., Baker M. J. et al.** Rotavirus infections in a maternity unit. — *Lancet*, 1975, 2, 79.
224. **Murphy A. M., Albrey M. B., Hay P. J.** Rotavirus infections in neonates. — *Lancet*, 1975, 2, 452—453.
225. **Bishop R. F., Hewstone A. S., Davidson G. P. et al.** An epidemic of diarrhoea in human neonates involving a reovirus of *Escherichia coli*. — *J. Clin. Pathol.*, 1976, 29, 46—49.
226. **Chrystie I. L., Totterdell B. M., Banatvala J. E.** Rotavirus infections in a maternity unit. — *Arch. Dis. Child*, 1976, 51, 924—928.
227. **Murphy A. M., Albrey M. B., Crewe E. B.** Rotavirus infections of neonates. — *Lancet*, 1977, 2, 1149—1150.
228. **Chrystie I. L., Totterdell B. M., Banatvala J. E.** Asymptomatic endemic rotavirus infections in the newborn. — *Lancet*, 1978, 2, 1176—1178.
229. **Crewe E., Murphy A. M.** Further studies on neonatal rotavirus infections. — *Med. J. Aust.*, 1980, 1, 61—63.
230. **Dean A. G., Bowden D. K., Easa D. et al.** Rotavirus in newborn nurseries: negative results from Honolulu and the New Hebrides. — *Hawaii Med. J.*, 1980, 39, 170—171.

231. Krause P. J., Hyams J. S., Ballow M., Klemas B. W. Nosocomial rotavirus infection in a neonatal intensive care unit. Twenty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1981, Chicago, abstract 704.
232. Bryden A. S., Thouless M. E., Hall C. J. et al. Rotavirus infections in a special-care baby unit. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 4, 43—48.
233. Santosham M., Pathak A., Kottapalli S. et al. Neonatal rotavirus infection. — *Lancet*, 1982, 1, 1070—1071.
234. Rodriguez W. J., Kim H. W., Brandt C. D. et al. Rotavirus: a cause of nosocomial infection in the nursery. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 274—277.
235. Dearlove J., Latham P., Dearlove B. et al. Clinical range of neonatal rotavirus gastroenteritis. — *Br. Med. J.*, 1983, 286, 1473—1475.
236. Srinivasan G., Azarcon E., Muldoon M. R. L. et al. Rotavirus infection in normal nursery: epidemic and surveillance. — *Infect. Control*, 1984, 10, 478—481.
237. Harris J. S., Kundin W. D., Lenahan M. F., Bischone A. Outbreaks of rotavirus diarrhea in a fullterm nursery. 23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Las Vegas, 1983, abstract 417.
238. Flewett T. H., Bryden A. S., Davies H. Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. — *Lancet*, 1975, 1, 4—5.
239. Ryder R. W., McGowan J. E., Hatch M. H., Palmer E. L. Reovirus-like agent as a cause of nosocomial diarrhea in infants. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 698—702.
240. Middleton P. J., Szymanski M. T., Petric M. Viruses associated with acute gastroenteritis in young children. — *Am. J. Dis. Child*, 1977, 131, 733—737.
241. Saulsbury F. T., Winkelstein J. A., Yolken R. H. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 61—65.
242. Champsaur H., Questiaux E., Prevot J. et al. Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life. I. Virus shedding. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 667—674.
243. Champsaur H., Henry-Amar M., Goldszmidt D. et al. Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life. II. Serological response. — *J. Infect. Dis.*, 1984a, 149, 675—682.
244. Marrie T. J., Spencer S. H. J., Faulkner R. S. et al. Rotavirus infection in a geriatric population. — *Arch. Intern. Med.*, 1982, 142, 313—316.
245. Cubitt W. D., Holzel H. An outbreak of rotavirus infection in a long-stay ward of a geriatric hospital. — *J. Clin. Pathol.*, 1980, 33, 306—308.
246. Kalica A. R., Greenberg H. B., Espejo R. T. et al. Distinctive ribonucleic acid patterns of human rotavirus subgroups 1 and 2. — *Infect. Immun.*, 1981, 33, 958—961.
247. Rodriguez W. J., Kim H. W., Brandt C. D. et al. Use of electrophoresis of RNA from human rotavirus to establish the identity of strains involved in outbreaks in a tertiary care nursery. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 34.
248. Spencer E., Avendano F., Araya M. Characteristics and analysis of electrophoretotypes of human rotavirus isolated in Chile. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 41—48.
249. Konno T., Sato T., Suzuki H. et al. Changing RNA patterns in rotavirus of human origin: demonstration of a single dominant pattern at the start of an epidemic and various patterns thereafter. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 683—687.
250. Taylor J. W., Gary G. W. Jr., Greenberg H. B. Norwalk-related viral gastroenteritis due to contaminated drinking water. — *Am. J. Epidemiol.*, 1981, 114, 584—592.
251. Griffin M. R., Surowiec J. J., McCloskey D. I. et al. Foodborne Norwalk virus. — *Am. J. Epidemiol.*, 1982, 115, 178—184.
252. Greenberg H. B., Valdesuso J., Yolken R. H. et al. Role of Norwalk virus in outbreaks of nonbacterial gastroenteritis. — *J. Infect. Dis.*, 1979, 139, 564—568.

253. Gunn R. A., Janowski H. T., Lieb S. et al. Norwalk virus gastroenteritis following raw oyster consumption. — *Am. J. Epidemiol.*, 1982, 115, 348.
254. Morens D. M., Zweighaft R. M., Vernon T. M. et al. A waterborne outbreak of gastroenteritis with secondary person-to-person spread: association with a viral agent. — *Lancet*, 1979, 1, 964—966.
255. Appleton H., Periera M. A possible virus aetiology in outbreaks of food-poisoning from cockles. — *Lancet*, 1977, 2, 780—781.
256. Murphy A. M., Grohmann G. S., Christopher P. J. et al. Australia-wide outbreak of gastroenteritis from oysters caused by Nowalk virus. — *Med. J. Aust.*, 1979, 2, 329—333.
257. Greenberg H. B., Wyatt R. G., Valdesuso J. et al. Solid-phase microtiter radioimmunoassay for detection of the Norwalk strain of acute nonbacterial, epidemic gastroenteritis virus and its antibodies. — *J. Med. Virol.*, 1978, 2, 97—108.
258. Kapikian A. Z., Wyatt R. G., Dolin R. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. — *J. Virol.*, 1972, 10, 1075—1081.
259. Wyatt R. G., Dolin R., Blackow M. R. et al. Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross-challenge in volunteers. — *J. Infect., Dis.*, 1974, 129, 709—714.
260. Oshiro L. S., Haley C. E., Roberto R. R. et al. A 27-nm virus isolated during an outbreak of acute infectious nonbacterial gastroenteritis in a convalescent hospital: a possible new serotype. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 143, 791—795.
261. de Jong J. C., Wigand R., Kidd A. H. et al. Candidate adenovirus 40 and 41: fastidious adenovirus from human infant stool. — *J. Med. Virol.*, 1983, 11, 215—231.
262. Brandt C. D., Kim H. W., Rodriguez W. J. et al. Comparison of direct electron microscopy, immune electron microscopy, and rotavirus enzyme-linked immunosorbent assay for detection of gastroenteritis viruses in children. — *J. Clin. Microbiol.*, 1981, 13, 976—981.
263. Yolken R. H., Lawrence F., Leister B. A. et al. Gastroenteritis associated with enteric type adenovirus in hospitalized infants. — *Pediatrics*, 1982, 101, 21—26.
264. Chiba S., Nakamura I., Urasawa S. et al. Outbreak of infantile gastroenteritis due to type 40 adenovirus. — *Lancet*, 1983, 1, 954—957.
265. Brandt C. D., Kim H. W., Rodriguez W. J. et al. Adenoviruses and pediatric gastroenteritis. — *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 437—443.
266. Gary G. W., Hierholzer J. C., Black R. E. Characteristic of noncultivable adenoviruses associated with diarrhea in infants: a new subgroup of human adenoviruses. — *J. Clin. Microbiol.*, 1979, 10, 96—103.
267. Johansson M. E., Uhnoo I., Kidd A. H. et al. Direct identification of enteric adenovirus, a candidate new serotype, associated with infantile gastroenteritis. — *J. Clin. Microbiol.*, 1980, 12, 95—100.
268. Takiff H. E., Straus S. E., Garon C. F. Propagation and in vitro studies of previously noncultivable enteral adenoviruses in 293 cells. — *Lancet*, 1981, 2, 832—834.
269. Kidd A. H., Madeley C. R. In vitro growth of some fastidious adenoviruses from stool specimens. — *J. Clin. Pathol.*, 1981, 34, 213—216.
270. Klein J. O., Lerner A. M., Finland M. Acute gastroenteritis associated with ECHO virus, type 11. — *Am. J. Med. Sci.*, 1960, 240, 749—753.
271. Eichenwald H. F., Ababio A., Arky A. M., Hartman A. P. Epidemic diarrhea in premature and older infants caused by echovirus type 18. — *JAMA*, 1958, 166, 1563—1566.
272. Spratt H. C., Marks M. I., Gomersall M. et al. Nosocomial infantile gastroenteritis associated with minirovirus and calicivirus. — *J. Paediatr.*, 1978, 93, 922—926.
273. Madeley C. R., Cosgrove B. P. Viruses in infantile gastroenteritis. — *Lancet*, 1975, 2, 124.

274. *Madeley C. R., Cosgrove B. P.* 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. — *Lancet*, 1975, 2, 451—452.
275. *Meyer E. A., Jarroll E. L.* Giardiasis. — *Am. J. Epidemiol.*, 1980, 111, 1—12.
276. *Gehlbach S. H., MacCormack J. N., Drake B. M.* Spread of disease by fecal-oral route in day nurseries. — *Health Care Rep.*, 1973, 88, 320—321.
277. *Black R. E., Dykes A. C., Sinclair M. S.* Giardiasis in day-care centers: evidence of person-to-person transmission. — *Pediatrics*, 1977, 60, 486—491.
278. Child Day Care Infectious Disease Study Group: Public health considerations of infectious diseases in child day care centers. — *J. Pediatr.*, 1984, 105, 683—701.
279. *Navin T. R., Juranek D. D.* Cryptosporidiosis: clinical, epidemiologic, and parasitologic review. — *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 313—326.
280. Centers for Disease Control: Cryptosporidiosis among children attending day-care centers—Georgia, Pennsylvania, Michigan, California, New Mexico. — *MMWR*, 1984, 33, 599—601.
281. *Current W. L., Reese N. C., Ernst J. V. et al.* Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient persons: studies of an outbreak and experimental transmission. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1252.
282. *Soave R., Danner R. L., Honig C. L. et al.* Cryptosporidiosis in homosexual men. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 504—511.
283. *Zar F., Geisler J., Brown V. A.* Asymptomatic carriage of *Cryptosporidium* in the stool of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. — *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 195.
284. *Ma P., Soave R.* Three step stool examination for cryptosporidiosis in 10 homosexual men with protracted watery diarrhea. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 147, 824—828.
285. *Garcia L. S., Bruckner D. A., Brewer T. C., Shimizu R. Y.* Techniques for the recovery and identification of *Cryptosporidium* oocysts from stool specimens. — *J. Clin. Microbiol.*, 1983, 18, 185—190.
286. *Campbell P. N., Current W. L.* Demonstration of serum antibodies to *Cryptosporidium* sp. in normal and immunodeficient humans with confirmed infections. — *J. Clin. Microbiol.*, 1983, 18, 165—169.
287. *Baxby D., Hart C. A., Taylor C.* Human cryptosporidiosis: a possible case of hospital cross infection. — *Br. Med. J.*, 1983, 287, 1760—1761.
288. *Koch K. L., Phillips D. J., Aber R. C., Current W. L.* Cryptosporidiosis in hospital personnel: evidence for person-to-person transmission. — *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 593—596.
289. *Istre G. R., Kreiss K., Hopkins R. S. et al.* An outbreak of amebiasis spread by colonic irrigation at a chiropractic clinic. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 339—341.
290. Centers for Disease Control. Pseudo-outbreak of intestinal amebiasis. — California. — *MMWR*, 1985, 34, 125—126.
291. *Cohen R., Roth F. J., Delgado E. et al.* Fungal flora of the normal human small and large intestine. — *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, 638—641.
292. *Kozinn P. J., Taschdjian C. L.* Enteric candidiasis. — *Pediatrics*, 1962, 30.
293. *Brabander J. O. W., Blank F., Butas C. A.* Intestinal moniliasis in adults. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1957, 77, 478—480.
294. *Chretien J. H., Garagusi V. F.* Current management of fungal enteritis. — *Med. Clin. North Am.*, 1982, 66, 675—687.
295. *Krick J. A., Remington J. S.* Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukemia and lymphoma. — *Clin. Haematol.*, 1976, 5, 249.
296. Editorial: intestinal spirochaetes. — *Lancet*, 1984, 1, 720.
297. *Ryder R. W., Crosby-Ritchie A., McDonough B., Hall W. J. III.* Human milk contaminated with *Salmonella kottbus*: a cause of nosocomial illness in infants. — *JAMA*, 1977, 238, 1533—1534.
298. *Garner J. S., Simmons B. P.* CDC guideline for isolation precautions in hospitals. — *Infect. Control*, 1983, 4, 245—325.

299. Williams W. W. CDC guideline for infection control in hospital personnel. — *Infect. Control*, 1983, 4, 326—349.
300. Buchwald D. S., Blaser M. J. A review of human salmonellosis. II. Duration of excretion following infection with nontyphi *Salmonella*. — *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 345—355.
301. Garibaldi R. A., Brodine S., Matsumiya S. Infections among patients in nursing homes: policies, prevalence, and problems. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 731—735.
302. Anand C. M., Finlayson M. C., Garson J. Z., Larson M. L. An institutional outbreak of salmonellosis due to a lactose-fermenting *Salmonella* newport. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1980, 74, 657—660.
203. Bachrach S. J. Successful treatment of an institutional outbreak of shigellosis. — *Clin. Pediatr.*, 1981, 20, 127—131.
304. Horan M. A., Gulati R. S., Fox R. A. et al. Outbreak of *Shigella sonnei* dysentery on a geriatric assessment ward. — *J. Hosp. Infect.*, 1984, 5.
305. Kaplan J. E., Schonberger L. B., Varano G. et al. An outbreak of acute non-bacterial gastroenteritis in a nursing home: demonstration of person-to-person transmission by temporal clustering of cases. — *Am. J. Epidemiol.*, 1982, 116, 940—948.
306. Kaplan J. E., Gary G. W., Baron R. C. et al. Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96, 756—761.
307. Mehta G., Prakash K., Sharma K. B. *Salmonella oranienburg* infection in a neonatal unit in New Delhi. — *Indian J. Med. Res.*, 1982, 75, 480.
308. Bhat P., Macaden R. Outbreak of gastroenteritis due to multidrug resistant *Salmonella typhimurium* phage type 66/122 UT in Bangalore. — *Indian J. Med. Res.*, 1983, 78, 454—458.
309. Rangnekar V. M., Banker D. D., Jhala H. I. R-plasmids in *Salmonella oranienburg* isolated from hospital outbreak. — *Indian J. Med. Res.*, 1982.
310. Aggawal P., Sarker R., Singh M. et al. *Salmonella bareilly* infection in a paediatric hospital of New Delhi. — *Indian J. Med. Res.*, 1983, 78, 22.
311. Chitkara Y. K., Gill M. K. Outbreak of gastroenteritis due to *Salmonella weltevreden* in a hospital. — *Indian J. Med. Res.*, 1976, 64, 1280—1287.
312. Parida S. N., Verma I. C., Deb M., Bhujwala R. A. An outbreak of diarrhea due to *Citobacter freundii* in a neonatal special care nursery. — *Indian J. Pediatr.*, 1980, 47, 81—84.
313. Pawa R. R., Hobbs B. C. Control of infection in a neonatal nursery. — *Indian J. Pediatr.*, 1980, 47, 375—380.
314. Deb M., Bhujwala R. A., Singh S., Singh M. *Klebsiella pneumoniae* as the possible cause of an outbreak of diarrhoea in a neonatal special care unit. — *Indian J. Med. Res.*, 1980, 71, 359—362.
315. Teoh-Chan C. H., Chau P. Y., Tse D. et al. Hospital *Salmonella johannesburg* infection and its possible role in the community spread of the infection in Hong Kong. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1977, 78, 113—119.
316. Mhalu F. S., Mtango F. D. E., Msengi A. E. Hospital outbreaks of cholera transmitted through close person-to-person contact. — *Lancet*, 1984.
317. Rice P. A., Craven P. C., Wells J. G. *Salmonella heidelberg* enteritis and bacteremia: an epidemic on two pediatric wards. — *Am. J. Med.*, 1976.
318. Bureau of Disease Control, Department of Health, Republic of China: Nursery epidemic of *Salmonella cerro* in a Taipei hospital. — *Epidemiol. Bull.*, 1985, 1, 9—11.
319. Berkowitz F. E. Bacteremia in hospitalized black South African children: a one-year study emphasizing nosocomial bacteremia and bacteremia in severely malnourished children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138, 551.
320. Riley L. W., Ceballos B. S. O., Trabulsi L. R. et al. The significance of hospitals as reservoirs for endemic multiresistant *Salmonella typhimurium* causing infection in urban Brazilian children. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 236—241.