

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТОКСИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ШТАММОВ КЛОСТРИДИЙ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И., Сафин А.Л., Фролов С.А.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор Ю.А.Шелыгин)

АКТУАЛЬНОСТЬ. По данным литературы, до 15% взрослого населения является носителями токсигенных штаммов клостридий. Данные о носительстве подобных микроорганизмов у медицинских работников и, в частности, работников колопроктологических стационаров в России отсутствуют.

ЦЕЛЬ. Оценить носительство токсин – продуцирующих штаммов клостридий среди медицинских работников в колопроктологическом стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ включено 39 медицинских работников отделения онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «Государственного научного центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Материал был исследован на наличие глутаматдегидрогеназы, токсинов А и В *C.difficile* с помощью иммунохроматографического метода. Также проводилось выделение культуры возбудителя в бескислородной среде. Для детекции микроорганизмов использовали методику матрично-ассоциированной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс – спектрометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего было исследовано 39 образцов просветных фекалий. Позитивные тесты на токсины А и В *C.difficile* были в 28 (71,8%) пробах. В 24 (61,5%) из 39 образцов просветных фекалий удалось выделить культуру представителей рода клостридий. Из них 17 (70,8%) проб имели позитивные тесты на токсин *C.difficile* и 7 (29,2%) – негативные. Среди детектированных микроорганизмов были обнаружены не только *C.difficile* (3), но и другие представители этого рода: *C.perfringens* (17), *C.bifermentans* (4), *C.tertium* (3), *C.disporicum* (2), *C.sordellii* (2).

ВЫВОДЫ. *C.difficile* идентифицирована в 3 (7,7%) случаях. Носительство представителей рода клостридий у медицинского персонала оказалось 71,8%, что почти в 5 раз выше, чем в среднем в популяции. Профессиональная деятельность сопряжена с более высоким уровнем контаминации токсин – продуцирующих бактерий рода клостридий.

[Ключевые слова: клостридиальный колит, псевдомембранозный колит, антибиотико-ассоциированная диарея, клостридиальная инфекция, медицинские работники, токсин – продуцирующие штаммы]

INCIDENCE OF TOXIN – PRODUCING STRAINS OF CLOSTRIDIUM SPP. AMONG MEDICAL STAFF IN COLOPROCTOLOGY DEPARTMENT

Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I., Safin A.L., Frolov S.A.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

INTRODUCTION. The spread of microorganisms of the genus *Clostridium* in the population is 15%. This phenomenon has not been studied in coloproctology department in Russia.

AIM. To estimate the spread of toxin – producing strains of *Clostridium* spp. among the medical staff in coloproctology department.

MATERIALS AND METHODS. There were analysed 39 of intraluminal faeces. The material was examined for the presence of glutamate dehydrogenase, toxins A and B of *C.difficile* using the immunochromatographic method. To detect microorganisms a matrix-activated laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry technique was used.

RESULTS. Positive tests for toxins A and B of *C.difficile* were in 28 (71,8%) of 39 samples. We have identified the culture of the genus *Clostridium* in 24 (61,5%) of the 39 samples of intraluminal faeces. 17 (70,8%) of these samples had positive tests for *C.difficile* toxins and 7 (29,2%) was negative. In addition to *C. difficile* (3) others *Clostridium* were identified: *C.perfringens* (17), *C.bifermentans* (4), *C.tertium* (3), *C.disporicum* (2), *C.sordellii* (2).

CONCLUSION. *C.difficile* was identified in 3 (7,7%) cases. The spread of *Clostridium* microorganisms in medical staff is almost 5 times higher than the average in the population. Professional activity is a risk factor for the spread of toxic strains of the genus *Clostridium*.

[Key words: clostridium difficile infection, pseudomembranous colitis, antibiotic-associated diarrhea, clostridial infection, medical staff, toxin – producing strains]

**Адрес для переписки: Сафин А.Л., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423; e-mail: info@gncck.ru**

АКТУАЛЬНОСТЬ

Clostridium difficile – микроорганизм, который явля-

ется одной из основных причин развития нозокомальной диареи [1,2]. Клиническая манифестация заболевания может варьироваться в широких

пределах от легкой диареи до тяжелого жизнеугрожающего колита с формированием токсического мегаколон, перфорации кишки, сепсиса [3,8]. Помимо манифестирующего течения болезни, существует бессимптомная колонизация токсигенными клостридиями, которая широко распространена в популяции [9]. Это обстоятельство способствует высокой контаминации бактериями и их спорами окружающей среды, что особенно актуально в медицинском учреждении и может являться потенциальным источником передачи патогена. В этой связи особую важность приобретают санитарно – эпидемиологические мероприятия, снижающие заболеваемость клостридиальным колитом [7]. В то же время получены противоречивые данные многоцентрового рандомизированного исследования, оценивающего эффективность процедур по дезинфекции окружающей среды в медицинских учреждениях. С помощью бактериологических исследований оценивалась эффективность стандартного и модернизированного метода обработки поверхностей, при которой качество дезинфекции оценивалось при помощи флуоресцентных меток. Авторы сделали вывод, что применение лучшего по качеству модернизированного метода обработки поверхностей не снижает заболеваемость колитом, вызванным *Clostridium difficile* [20].

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости клостридиальным колитом. Так с 1996 по 2004 г. рост этого показателя в Финляндии произошел с 16 до 30 человек на 100000 населения [18]. Уже в 2008 году она составила 119 человек на 100000 и только благодаря усилению санитарно-эпидемиологических мероприятий ее удалось снизить в 2010 году до 90 заболевших на 100000 населения [11].

Клостридиальный колит значительно увеличивает длительность пребывания пациентов в стационаре и затраты на их лечение. Так, в исследовании, проведенном в Австралии, и включающем в себя пациентов с различными заболеваниями, при присоединении колита, вызванного *Clostridium difficile*, продолжительность госпитализации увеличивается, в среднем, на 21 день ($p<0,001$), а стоимость лечения на 17000 австралийских долларов ($p<0,001$) [6].

Широкое использование в медицинской практике антибактериальных препаратов приводит к селективному отбору резистентных штаммов *C.difficile* и создает большую проблему в назначении эффективной терапии [13,22].

В систематическом обзоре была оценена частота неэффективности лечения клостридиального колита при назначении специфических антибактериальных препаратов. При терапии первого эпи-

зода заболевания отсутствие эффекта наблюдалось у 22,4% больных, принимающих метронидазол и в 14,2% – ванкомицин ($p=0,002$) [24].

Ассоциацией американских гастроэнтерологов в 2013 году были опубликованы данные о распространенности *C.difficile* среди населения. Surawicz С.М. показала, что носителями микроорганизма являлись 15% здоровых взрослых, 57% пожилых людей в домах престарелых и 84% новорожденных [21]. В другом исследовании из Китая была оценена колонизация *C.difficile* у здоровых детей различных возрастных групп. В 15 (7,4%) образцах стула были обнаружены гены, кодирующие токсины *C.difficile* [25].

Весьма интересные данные о колонизации токсигенными *C.difficile* получены в исследовании из Японии. Из 284 обследованных медицинских работников 12 (4,2%) являлись носителями *C.difficile*. Все они не применяли антибактериальные препараты в ближайшие 4 недели до тестирования [12].

Нахождение больных в колопроктологическом стационаре сопряжено с большим количеством контактов, как с персоналом, так и другими пациентами в условиях существования того или иного спектра нозокомиальной микрофлоры. В последнее время все чаще в отделения колопроктологии госпитализируются пациенты старшей возрастной группы, что создает предпосылки к возникновению осложнений, таких как клостридиальный колит. Кроме того, у пациентов в послеоперационном периоде часто развивается парез желудочно-кишечного тракта, что требует установки назогастрального или назоинтестинального зонда для энтерального питания, что так же является фактором риска развития клостридиальной инфекции. Ряд пациентов, поступающих в колопроктологический стационар, зачастую изначально имеют скомпрометированный иммунный статус, что может быть обусловлено, как основным заболеванием (онкологические, воспалительные заболевания кишечника), так и сопутствующей патологией (сахарный диабет, хроническая болезнь почек), необходимостью проведения противоопухолевой, стероидной, биологической терапии [4].

Ввиду того, что публикаций, посвященных распространенности *C.difficile* среди медицинских работников колопроктологических стационаров в Российской Федерации мы не обнаружили, решено было провести данное исследование. Его целью стало определение частоты контаминации токсигенными клостридиями медицинского персонала в рамках одного стационара, являющего моделью всех колопроктологических отделений в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является проспективным, нерандомизированным, поисковым. Оно проводилось в декабре 2016 года среди медицинского персонала отделения онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России. Всего в работу включено 39 сотрудников. Штатный состав отдела: руководитель отдела – 1, заведующий отделением – 1, старший научный сотрудник – 1, научные сотрудники – 3, младший научный сотрудник – 1, врачи – 3, клинические аспиранты – 6, ординаторы – 4, медицинские сестры – 12, сестра – хозяйка – 1, раздатчицы – 2, санитарки – 4.

В ходе исследования у сотрудников выяснялся факт приема антибактериальных препаратов в ближайшие 2 месяца перед проведением исследования и имели ли место эпизоды диареи без явных на то причин (жидкий стул более 3 раз в сутки).

Следует обратить внимание на особый режим уборки в отделении, который был введен с декабря 2015 года. Так, все горизонтальные поверхности в отделении дважды в день обрабатывались дезинфицирующим раствором, содержащим 3% перекись водорода. Полы в стационаре мылись с использованием моющих средств, пропитанных идентичным дезинфектантом. После использования салфетки и mopы подвергались раздельной обработке в специально выделенной для этого стиральной машине при температуре 70 °C с автоматической подачей стиральных и дезинфицирующих средств. Далее помещение подвергалось воздействию импульсной ультрафиолетовой установки Альфа в специально разработанных режимах, руководствуясь схемой для каждого помещения [17]. Также в отделении, в непосредственной близости к каждой раковине, были установлены дозаторы с жидким антибактериальным моющим средством и спиртовым антисептиком. В ходе работы использование многоразовых полотенец заменено на одноразовые бумажные. Они находились в диспенсере на стене недалеко от раковины. Перевязки и медицинские процедуры проводились средним медперсоналом только с использованием одноразовых перчаток. Следует отметить, что подушки и одеяла в отделении, после выписки пациента из стационара, обрабатывались в специальной передвижной установке Sanipill с помощью озона. Это мероприятие обеспечивает полную дезинфекцию постельных принадлежностей.

В процессе работы забор образцов просветных фекалий проводился у всех сотрудников без исклю-

чения. Материал был исследован на наличие глутаматдегидрогеназы (ГДГ), токсинов А и В *C.difficile* с помощью иммунохроматографического метода (ИХА) [16]. Также проводилось выделение культуры возбудителя в бескислородной среде с использованием специализированной анаэробной станции Bactron (США) с газовой смесью 5% CO₂, 10% H₂, 85% N₂ [23]. Для детекции микроорганизмов использовали методику матрично-ассоциированной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии на платформе MALDI-TOF MS (Bruker Daltonic, USA) [5].

Прежде всего, нас интересовал вопрос распространенности *C.difficile* среди медицинских работников, и как часто возникает клиническая манифестация заболевания у носителей. Крайне важно было установить, не является ли средний медперсонал (медицинские сестры, сестра-хозяйка, санитарки, раздатчицы) более контаминированным токсигенными клостридиями, чем врачебный состав (руководитель отдела, заведующий отделением, научные сотрудники, врачи, аспиранты, ординаторы). Ввиду того, что младший и средний медицинский персонал имеет большее число контактов с пациентами, и они более продолжительны по времени, решено было разделить весь персонал на 2 группы: 1 – врачебный персонал – 20 человек, 2 – средний и младший медицинский персонал – 19 человек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было исследовано 39 образцов просветных фекалий. Позитивные тесты на токсины А и В *C.difficile* были в 28 (71,8%) пробах. По способности продуцировать токсины *C.difficile* распределялись следующим образом: бактерии, синтезирующие только токсин В были в 14 (50%) образцах, оба токсина А+В – в 14 (50%) пробах. Бактерии, продуцирующие только токсин А не были обнаружены ни в одном случае.

В 1 группе, представляющей врачебное звено, положительные результаты на токсины *C.difficile* были в 14 (70%) образцах, во 2 группе – в 14 (73,7%) пробах (Табл. 1).

В 24 (61,5%) из 39 образцов просветных фекалий были изолированы культуры представителей рода клостридий. Из них 17 (70,8%) проб имели позитивные тесты на токсин *C.difficile* и 7 (29,2%) – негативные. Среди детектированных микроорганизмов были обнаружены не только *C.difficile* (3), но и другие представители этого рода: *C.perfringens* (17), *C.bifermetas* (4), *C.tertium* (3), *C.disporicum* (2), *C.sordellii* (2) и др. (Табл. 2).

Так же стоит отметить, что 12 (31%) сотрудников

Таблица 1. Характеристика групп по приему антибактериальных препаратов, диареи в анамнезе и результатам проб на наличие токсинов *C.difficile*

Группа	Состав сотрудников	Прием антибактериальных препаратов в течение 2 месяцев до анализа	Эпизоды немотивированной диареи	Положительные токсины <i>Clostridium difficile</i>
1 группа (n=20)	руководитель отдела – 1, заведующий отделением – 1, старший научный сотрудник – 1, научные сотрудники – 3, младший научный сотрудник – 1, врачи – 3, клинические аспиранты – 6, ординаторы – 4	7	6	14
2 группа (n=19)	Медицинские сестры – 12, сестра – хозяйка – 1, раздатчицы – 2, санитарки – 4.	7	6	14

имели эпизоды диареи в течение 2 месяцев до тестирования, не связанные с какими-то явными причинами, из них позитивные тесты на токсины *C.difficile* были у 10 (83%) человек, а 2 (17%) медработника, у которых в анамнезе было отмечено нарушение стула, имели отрицательные результаты иммунохимических тестов. Интересен тот факт, что у 18 (46,2%) человек тест на токсины А и В *C.difficile* был позитивный, но они не имели каких-либо эпизодов диареи в течении 2 месяцев до сдачи анализа кала.

Кроме того, 14 (35,9%) медицинских работников принимали антибактериальные препараты в течение 2 месяцев до сдачи анализа, при этом у 12 (86%) человек тест на токсины *C.difficile* был позитивен. В тоже время 16 сотрудников не использовали антибиотики, и изучаемые токсины определялись только у 5 (12,8%) работников, у которых в анамнезе имелся факт приема антибактериальных препаратов и эпизоды диареи, тест на токсины был положительным.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного нами исследования удалось установить, что у 71,8% сотрудников колопроктологического стационара были выявлены токсины *C.difficile*. При бактериологическом исследовании изолированы клостридии в 24 (61,5%) из 39 образцов кала (*C.difficile* (3), *C.perfringens* (17), *C.bifementas* (4), *C.tertium* (3), *C.disporicum* (2), *C.sordellii* (2) и др.). *C.difficile* выделена в 3 (7,7%) случаях, что практически не отличается от данных, полученных Kato H., где она составляет 4,2% [12]. Учитывая результаты Surawicz С.М. (2013), где частота носительства токсигенных *C.difficile* среди здорового взрослого населения составляла 15%, можно утверждать, что носительство этих микро-

организмов у медицинского персонала почти в 5 раз выше, чем в среднем в популяции [21]. Таким образом, необходимо отметить, что профессиональная деятельность сопряжена с высоким уровнем носительства токсинов – продуцирующих бактерий рода *Clostridium*. И, несмотря на введение особого алгоритма уборки в стационаре, уровень контаминации остается очень высоким. В этой связи требуется тщательное соблюдение санитарно – эпидемиологического режима, как для предотвращения распространения инфекции, так и для ее локализации, в случае возникновения заболевания у пациента, введение новых схем и методов дезинфекции, направленных на разрыв эпидемической цепочки.

Прием антибактериальных препаратов является значимым фактором риска контаминации *C.difficile*. Так, из 14 сотрудников отдела, принимавших антибиотики, токсины были обнаружены у 12 (86%).

Учитывая то, что число положительных результатов на токсины *C.difficile* было почти одинаковым в обеих группах, можно сделать вывод, что частота и длительность контактов с пациентами врачей, в сравнении со средним и младшим медперсоналом, не оказывает существенного влияния на уровень контаминации токсигенными клостридиями. Отсутствие эпизодов диареи у сотрудников, имеющих положительный тест на токсины А и В *C.difficile*, скорее всего, связано с антагонистической способностью нормальной микрофлоры кишечника не только в отношении данного микроорганизма, но и всего рода клостридий.

Высокий уровень носительства *C.difficile* среди медицинских работников делает особенно актуальным не только соблюдение известных ранее, но и разработку новых методов профилактики клостридиальной инфекции.

В целях предотвращения контаминации медицин-

Таблица 2. Структура колонизации бактериями рода *Clostridium* сотрудников отдела

№	ГДГ *	Токсин А *	Токсин В *	Культура
1	0	0	1	C.disporicum
2	0	0	0	C.perfringens/tertium
3	0	0	0	Нет
4	0	0	0	C.perfringens, innocuum, tertium
5	0	0	1	C.perfringens, Sporiformis, Septicum
6	0	1	1	C.perfringens
7	0	0	0	C.perfringens, ghonii, bifermentans
8	0	1	1	Нет
9	0	0	1	C.clostridioformis, disporicum
10	0	0	0	C.perfringens, bifermentans, butyricum
11	0	0	0	C.perfringens, bifermentans, baratii
12	1	1	1	C.paraputrificum, perfringens, tertium
13	0	0	1	Нет
14	1	1	1	Clostridium difficile
15	0	0	1	C.perfringens, bifermentans
16	1	0	1	Clostridium difficile
17	0	1	1	C.perfringens
18	0	1	1	Нет
19	0	1	1	C.perfringens, disporicum, sp
20	0	1	1	Нет
21	0	0	1	Нет
22	0	0	1	Нет
23	0	1	1	C.perfringens
24	0	0	1	C.perfringens
25	1	1	1	Clostridium difficile
26	0	1	1	C.perfringens
27	0	1	1	Нет
28	0	0	1	C.perfringens, sordellii
29	0	0	0	Нет
30	0	0	1	C.perfringens
31	0	0	1	Нет
32	0	0	0	Нет
33	0	0	0	Нет
34	0	0	0	Нет
35	0	0	0	C.sordellii
36	0	0	1	Нет
37	0	0	1	C.perfringens
38	0	1	1	C.perfringens
39	1	1	1	Нет

* – 1 – положительный, 0 – отрицательный.

ских работников, принимая во внимание фекально-оральный путь передачи *C.difficile*, необходимо тщательно следить за гигиеной рук [14]. Так, в работе Landelle С. было доказано, что у 24% медицинских работников, использующих спиртовой антисептик для рук, были выявлены споры бактерий и ни у одного – из использующих медицинские перчатки [15]. Еще в одном крупном исследовании была подтверждена значимость использования одноразовых медицинских перчаток, что косвенно отражалось в снижении заболеваемости клостридиальной инфекции с 77 до 15 случаев на 10000 пациентов [10]. Помимо профилактики, значитель-

ную роль необходимо уделять дезинфекционным мероприятиям. Особый интерес представляют данные исследования по оценке эффективности использования автоматизированной специализированной установки с 8% перекисью водорода и ионами серебра, и ручной обработкой 0,5% раствором гипохлорита в качестве дезинфекции помещения после нахождения больного с клостридиальным колитом. После того, как пациенты выписывались, проводилась дезактивация одним из способов, затем осуществлялось исследование с поверхности для выявления контаминации *C.difficile*. Так, перед обработкой наличие спор было обнаружено

в 20% всех мазков, а после дезинфекции контаминация *C.difficile* в группе с автоматизированной системой с перекисью водорода и ионами серебра составила 0% ($p<0,001$) и 3% ($p<0,001$) – в группе с обработкой 0,5% раствором гипохлорита натрия. Следует отметить, что разница в виде обработки статистически была не значима ($p=0,267$) [19].

Несмотря на значительный интерес у широкой медицинской общественности к проблеме антибиотико-ассоциированной диареи и клостридиального колита, в частности, остается нерешенным важный вопрос, касающийся возможной внутриродовой передачи патогенности. По нашему мнению, назревает необходимость проведения дополнительных исследований для понимания этиологической структуры клостридиального колита, так как представители рода клостридии, ввиду их близкородственных связей, могут обмениваться плазмидами, несущими в себе гены вирулентности, кодирующие, например, способность к синтезу токсинов, гемолизина, металлопротеиназ. Это свойство представителей этого рода способствует широкому распространению клостридиального колита, благодаря возможности передавать патогенность.

Также можно предположить, что тест – системы для выявления токсинов А и В *C.difficile* имеют перекрестное реагирование схожих токсинов, синтезируемых другими представителями данного рода, что определяет ложноположительные результаты в иммунологических тестах при обследовании образцов просветных фекалий. Решение подобных задач чрезвычайно важно для понимания патогенеза заболевания, своевременной адекватной диагностики, лечения и профилактики клостридиального колита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на введение особого комплекса санитарно-эпидемиологических мероприятий, нами получены данные о высокой частоте контаминации токсигенными клостридиями среди медицинского персонала в рамках одного стационара, который является моделью всех колопроктологических отделений в России. Данная проблема требует проведения многоцентрового исследования для изучения распространенности токсигенных клостридий среди медицинских работников, в том числе, в стационарах другого профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаренко, А.А. Нарушение микробиоцино-

за кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции (обзор литературы) / А.А.Захаренко, А.Н.Суворов, И.В.Шлык и соавт. // Колопроктология. – 2016. – № 56 (2). – с. 48-56.

2. Сафин, А.Л. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с *clostridium difficile*, у колопроктологических больных (обзор литературы) / А.Л.Сафин, С.И.Ачкасов, М.А.Сухина и соавт. // Колопроктология. – 2017. – № 59 (1). – с. 59-67.

3. Пилюев, Д.В. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы / Д.В.Пилюев, С.И.Ачкасов, Т.К.Корнева и соавт. // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2014. – № 5. – с. 54-61.

4. Шельгин, Ю.А. Трансплантация фекальной микробиоты – перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы) / Ю.А.Шельгин, О.В.Головенко, А.О.Головенко и соавт. // Колопроктология. – 2015. – № 54 (4). – с. 65-73.

5. Chen, J.H. The importance of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for correct identification of *Clostridium difficile* isolated from chromID *C. difficile* chromogenic agar / J.H.Chen, V.C.Cheng, O.-Y.Wong et al. // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2016. – p. 1-4.

6. Chen, Y. Burden of *Clostridium difficile* infection: Associated hospitalization in a cohort of middle-aged and older adults / Y.Chen, K.Glass, B.Liu et al. // American Journal of Infection Control. – 2017. – № 5 (45). – p. 508-511.

7. Donskey, C.J. Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections? / C.J.Donskey, M.Arduino, B.E.Ostrowsky et al. // American journal of infection control. – 2013. – № 5 Suppl (41). – p. 9-12.

8. Dubberke, E.R. Attributable outcomes of endemic *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical patients. / E.R.Dubberke, A.M.Butler, K.A.Reske et al. // Emerging infectious diseases. – 2008. – № 14. – p. 1031-8.

9. Johnson, S. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. / S.Johnson, C.R.Clabots, F.Linn V et al. // Lancet (London, England). – 1990. – № 8707 (336). – p. 97-100.

10. Johnson, S. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission / S.Johnson, D.N.Gerding, M.M.Olson et al. // The American Journal of Medicine. – 1990. – № 2 (88). – p. 137-140.

11. Kanerva, M. Reduction in *Clostridium difficile* infections in Finland, 2008-2010. / M.Kanerva, S.Mentula, A.Virolainen-Julkunen et al. // The

- Journal of hospital infection. – 2013. – № 2 (83). – p. 127-31.
12. Kato, H. Colonisation and transmission of *Clostridium difficile* in healthy individuals examined by PCR ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. / H.Kato, H.Kita, T.Karasawa et al. // Journal of medical microbiology. – 2001. – № 8 (50). – p. 720-7.
 13. Kouzegaran, S. Detection, ribotyping and antimicrobial resistance properties of *clostridium difficile* strains isolated from the cases of diarrhea. / S.Kouzegaran, M.Ganjifard, A.S.Tanha // *Materia socio-medica*. – 2016. – № 5 (28). – p. 324-328.
 14. Kundrapu, S. A Randomized Trial of Soap and Water Hand Wash Versus Alcohol Hand Rub for Removal of *Clostridium difficile* Spores from Hands of Patients/ S.Kundrapu, V.Sunkesula, I.Jury et al. // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2014. – № 2 (35). – p. 204-206.
 15. Landelle, C. Contamination of Healthcare Workers' Hands with *Clostridium difficile* Spores after Caring for Patients with *C. difficile* Infection / C.Landelle, M.Verachten, P.Legrand et al. // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2014. – № 1 (35). – p. 10-15.
 16. LaSala, P.R. Comparison of Analytical and Clinical Performance of Three Methods for Detection of *Clostridium difficile* / P.R.LaSala, A.M.Svensson, A.A.Mohammad et al.// *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2012. – № 5 (136). – p. 527-531.
 17. Levin, J. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. / J.Levin, L.S.Riley, C.Parrish et al. // *American Journal of Infection Control*. – 2013. – № 41. – p. 746-748.
 18. Lyytikäinen, O. Hospitalizations and deaths associated with *Clostridium difficile* infection, Finland, 1996-2004. / O.Lyytikäinen, H.Turunen, R.Sund et al. // *Emerging infectious diseases*. – 2009. – № 5 (15). – p. 7615.
 19. Mosci, D. Automatic Environmental Disinfection with Hydrogen Peroxide and Ion Silver Versus Manual Environmental Disinfection with Sodium Hypochlorite: A Multicenter Randomized Before and After Trial / D.Mosci, G.W.Marmo, L.Sciolino et al. // *Journal of Hospital Infection*. – 2017. – № 45 – p. 1006-10.
 20. Ray, A.J. A Multicenter Randomized Trial to Determine the Effect of an Environmental Disinfection Intervention on the Incidence of Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection / A.J.Ray, A.Deshpande, D.Fertelli et al.// *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2017. – № 7 (38). – p. 777-783.
 21. Surawicz, C.M. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections / C.M.Surawicz, L.J.Brandt, D.G.Binion et al. // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – № 4 (108). – p. 478-498.
 22. Tang, C. The incidence and drug resistance of *Clostridium difficile* infection in Mainland China: a systematic review and meta-analysis. / C.Tang, L.Cui, Y.Xu et al.// *Scientific reports*. – 2016. – № 6. – p. 1-10.
 23. Terhes, G. Community-acquired *Clostridium difficile* diarrhea caused by binary toxin, toxin A, and toxin B gene-positive isolates in Hungary. / G.Terhes, E.Urbán, J.Sóki et al.// *Journal of clinical microbiology*. – 2004. – № 9 (42). – p. 4316-8.
 24. Vardakas, K.Z. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence / K.Z.Vardakas, K.A.Polyzos, K.Patouni et al. // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2012. – № 1 (40). – p. 1-8.
 25. Wang, Y. Colonization rate of *Clostridium Difficile* in healthy children. / Y.Wang, S.Guo, C.N.Zhao et al. // *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*. – 2017. – № 4 (55). – p. 294-297.