



## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Захаренко С.М.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF *C. DIFFICILE* INFECTION

Zakharenko S.M.

Federal state budget military educational institution of higher professional education "Military medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of defense of the Russian Federation

**Захаренко Сергей Михайлович** — Заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

**Захаренко  
Сергей Михайлович**  
Zakharenko Sergei M.  
zsm1@mail.ru

### Резюме

В обзоре представлены данные последних лет о распространенности и видах *Clostridium difficile*-инфекции, о циркуляции микроорганизма в окружающей среде и человеческой популяции, об особенностях взаимодействия с нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта человека, что позволят по-новому взглянуть на эпидемиологию заболеваний, вызываемых этим микроорганизмом, повысить эффективность профилактических мероприятий, качественно улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*-инфекция, эпидемиология, лечение, профилактика

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 139 (3): 67–70

### Summary

The review presents recent data on the prevalence and types of *Clostridium difficile* infection, about the circulation of the microorganism in the environment and the human population, the peculiarities of interaction with the normal microflora of the gastrointestinal tract that will allow for a fresh look at the epidemiology of diseases caused by this microorganism, to enhance the effectiveness of preventive interventions, to improve treatment outcomes.

**Keywords:** *Clostridium difficile* infection, epidemiology, treatment, prevention

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 139 (3): 67–70

*Clostridium difficile* (Cd) с полным правом может называться недооценённым патогеном, эпидемиология заболеваний, вызываемых которым, претерпела значительные изменения в XXI веке. По мнению современных исследователей, Cd ответственна за 15–25 % случаев антибиотик-ассоциированных диарей и более чем 95 % случаев псевдомембранозного колита. С 2000 года этот микроорганизм получил широкое распространение во многих странах и как нозокомиальный агент [1, 2], приводящий к гибели пациентов, и как микроорганизм, ассоциированный с оказанием

медицинской помощи с внебольничным дебютом заболевания [3].

Несмотря на меры профилактики и контроля внутрибольничные случаи *Clostridium difficile*-инфекции (Cd-И) остаются большой проблемой, обуславливающей рост заболеваемости, летальности и стоимости лечения. Ежегодная расчётная стоимость Cd-И составляет от 800 до 3200 млн долларов в США и 3000 млн евро в Европе [4–6]. Так по данным К. Desai и соавт. (2016) в 2014 году в США зарегистрировано 606058 (439237 первичных и 166821 рецидивов) эпизодов Cd-И; 34,3 % возникли как

внебольничные случаи; оценочное число случаев с летальным исходом достигло 44500; экономические затраты достигли \$ 5,4 млрд (\$ 4,7 млрд (86,7 %) в медицинских учреждениях; \$ 725 млн (13,3 %) внебольнично), в основном из-за госпитализации [7].

Благодаря налаженной системе идентификации установлено, что наибольшее распространение получил гипервирулентный штамм NAP1/BI/027 (North American PFGE type 1, REA type BI, PCR ribotype 027) или *C. difficile* ribotype 027, стремительно распространившийся по миру из Северной Америки в начале 2000-х [8]. Штамм обладает рядом свойств, обеспечивающих не только эффективное выживание, но и более тяжёлое течение заболевания. Помимо этого штамма немалую угрозу представляют RT244 (Австралия и Новая Зеландия), RT176 (Европа), RT251 (Австралия) и RT078 [9].

В соответствии с рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, USA) классификация Cd-И осуществляется на основании времени/места дебюта заболевания [10]:

1. Случаи, связанные с оказанием медицинской помощи, возникшие в стационаре (healthcare associated, healthcare facility onset) — заболевание, развившееся более чем через 48 ч после поступления в медицинское учреждение;
2. Случаи, связанные с оказанием медицинской помощи, внебольничные (healthcare associated, community onset) — случаи, дебютировавшие в течение 48 часов поступления в стационар или в течение четырёх недель после выписки из него;
3. Внебольничные (community associated) — дебют заболевания в обществе (вне учреждений медицинской помощи) или в течение 48 часов после госпитализации или более чем через 12 недель после выписки из стационара;
4. Неопределённые (indeterminate exposure) — в случае начала заболевания вне медицинского учреждения (в сообществе) в срок от 4 до 12 недель после выписки из медицинского учреждения.
5. Неизвестный (unknown exposure).

В упрощённом виде классификация представлена на рисунке 1.

Основное внимание в настоящее время привлечено к самой «дорогой» части этой проблемы —

средствам, которые теряет система здравоохранения в связи с возникновением как первичных эпизодов заболевания, так и рецидивов. Не смотря на наличие в МКБ10 шифра Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* (A04.7) официальная статистика о заболеваемости Cd-И в России отсутствует.

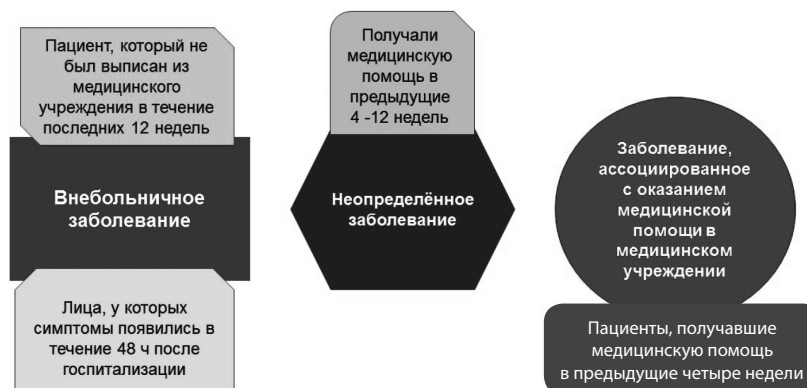
Какие составляющее финансовых затрат имеют наибольшее значение? Анализ вспышки Cd-И обусловленной *C. difficile* ribotype 027, продолжавшейся с мая 2013 по май 2014 года в голландском третичном госпитале (72 пациента), показал, что основными факторами, приводившими к увеличению затрат, были «блокировка коек» из-за необходимости изоляции контактных лиц и длительность продлённого пребывания в стационаре пациентов с Cd-И. Вторым важным компонентом затрат было дополнительное наблюдение и деятельность Департамента инфекционного контроля, что составило одну четверть от общих затрат. Суммарные идентифицируемые затраты по этой вспышке были оценены как \$ 1222376 [11].

Основные принципы и рекомендации по профилактике Cd-И в стационарах базируются на доступных к настоящему времени данных, полученных в рамках доказательной медицины, однако доказательность многих из этих рекомендаций является слабой [12, 13], а истинная эффективность таких мероприятий неизвестна [14].

Cd — представитель нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. В связи с этим, одним из «узких» моментов мероприятий, направленных на профилактику Cd-И, является невозможность предугадать у кого из людей сам микроорганизм имеется в составе кишечного микробиоценоза, с одной стороны, и в какой ситуации может произойти активация продукции им токсинов.

В большинстве случаев современные профилактические мероприятия направлены не столько на сам возбудитель, сколько на стратификацию пациентов по уровню риска Cd-И, предупреждение возникновения условий, способствующих активации токсинообразования и началу патологического процесса, а также на разрыв потенциальных механизмов передачи Cd. Традиционно особое внимание уделяется лицам, которым проводят трансплантацию гемопоэтических клеток

**Рисунок 1.**  
Классификация *C. difficile*-инфекции (цит. по C. Rodriguez et al. / Microbial Pathogenesis 97 (2016) 59–78).



и органов; имеющим воспалительные заболевания кишечника, хронические заболевания почек и иммунокомпроментированным лицам, у которых риск Cd-И в 7,8; 3,6; 4,1; 4,5 и 4,9 раз, соответственно выше [7]. Тем не менее, 77 % пациентов, у которых имел место дебют Cd-И в стационаре, не могли быть отнесены ни к какой из этих пяти основных групп риска.

Как правило, стандартные рекомендации по профилактике Cd-И адаптируются и дополняются, как, например, в Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Милан, Италия) [15] особое внимание при выявлении Cd-И уделяется: прекращению терапии антибиотиками, контролю продолжительности назначения и количества назначенных препаратов; контролю назначений антибиотиков для лечения Cd-И; использованию контактных мер предупреждения передачи Cd для инфицированных пациентов — изоляция инфицированных пациентов, желательно с односторонним размещением с отдельным санузлом; если не представляется возможным, то изоляция группы пациентов в палату с отдельным санузлом.

Несмотря на то, что Cd-И по-прежнему считается преимущественно нозокомиальной инфекцией, до 41 % всех случаев в США регистрируются как внебольничные [16], в том числе у молодых людей, не имеющих традиционных факторов риска, часто с более высоким уровнем заболеваемости у женщин [2, 17].

По мере накопления фактических данных, становится ясно, что Cd-И ведёт себя как классическое инфекционное заболевание со всеми типичными особенностями эпидемического процесса, типичными для этой группы инфекций.

Имеет место сезонность, подтверждаемая анализом месячных показателей заболеваемости в Victorian public hospitals (Австралия), например, продемонстрировавшем самый высокий уровень нозокомиальных случаев в марте, а самый низкий уровень — в октябре. Результаты были подтверждены геометрическим моделированием (коэффициент фазового сдвига 29,38,  $P = 0,012$ ) [18]. Сезонная тенденция заболеваемости Cd-И с более высокими показателями, зарегистрированными в летние месяцы, и более низкими в зимние месяцы в умеренной зоне южного полушария (пик заболеваемости в апреле и низкой заболеваемости в октябре) согласуются с сезонными тенденциями, наблюдаемыми в северном полушарии [19].

Не вызывает сомнений наличие ещё одной группы носителей Cd — животных. Cd является наиболее распространённой причиной энтерита у новорождённых поросят в США [20], вызывает диарею у взрослых лошадей [21]. Рост числа подтверждённых случаев Cd-И у сельскохозяйственных животных позволил высказать предположение, что внебольничная Cd-И может иметь пищевое происхождение [22]. Cd выделены в 4,7–7,9 % проб свинины и 2,3–7,0 % проб говядины в Бельгии, наиболее распространёнными ПЦР-риботипами были 014 (50 %) и 078 (25 %), все

штаммы были устойчивы к моксифлоксацину, эритромицину и клиндамицину [23, 24]. В Северной Америке частота положительных проб от животных составляла 1,8–20,0 % [25, 26]. В пользу этого предположения свидетельствует и то, что ribotype 078, который обычно изолировался от сельскохозяйственных животных в Северном полушарии, был третьим по частоте изолятом, обнаруживаемым у людей в Европе [27].

Ещё одним источником Cd могут быть свежие овощи. Так по данным Alex Rodriguez-Palacios и соавт. (2014) в 2,4 % проб свежих овощей в США обнаружены Cd. Все выделенные штаммы были токсигенными и выделены из 4,6 % овощей, культивируемых над землёй (наружные листья салата айсберг, зелёного перца и баклажанов). Изоляты принадлежали к двум ПЦР-риботипам, один с необычной устойчивостью к моксифлоксацину и клиндамицину (из салата и перца; 027 тип, A+B+CDT+; ТСПС делеция 18 пар оснований); другой ПЦР-риботип (баклажаны, A+B+CDT-; классический ТСПС) был чувствителен ко всем тестовым антибиотикам. Результаты кумулятивного взвешенного мета-анализа (6 исследований) показывают, что распространённость Cd в овощах составляет 2,1–2,4 % [28].

Высокая устойчивость Cd в окружающей среде позволяет ей длительное время оставаться в жизнеспособном состоянии не только на руках персонала, предметах мебели и оснащения в стационарах [29], но и на оборудовании супермаркетов [30], почве [31], воде [32], фекалиях животных и др. [33].

Таким образом, не вызывает сомнений наличие двух связанных между собой областей циркуляции *C. difficile* — собственно человеческой и сельскохозяйственной (животные и овощи). Среди наиболее распространённых профилактических мероприятий в настоящее время преобладают меры, направленные на выделение групп риска по развитию Cd-И, снижение значимости факторов риска активации Cd, а также разрыв путей её передачи. Новые данные о классификационном положении Cd свидетельствуют, что она тесно связана с *Peptostreptococcaceae*. Поэтому было предложено отнести *C. difficile* к новому роду *Peptoclostridium*, переименовав в *Peptoclostridium difficile*. Род *Peptoclostridium* представлен грамположительными, подвижными, спорообразующими облигатными анаэробами. Все штаммы мезофильны или термофильны, растут при нейтральном или щелочном pH, являются оксидаза- и каталаза-отрицательными [34]. Дальнейшее накопление сведений как о самом микроорганизме, его циркуляции в окружающей среде и человеческой популяции, так и об особенностях взаимодействия с нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта человека позволят по-новому взглянуть на эпидемиологию заболеваний, вызываемых этим микроорганизмом, и не только повысить эффективность профилактических мероприятий, но и качественно улучшить результаты лечения.

## Литература

1. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., Beldavs Z.G., Dumyati G., Kainer M.A. et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 1198–208.
2. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev* 2009; 7: 526–36.
3. Gerding D.N., Lessa F.C. The epidemiology of Clostridium difficile infection inside and outside health care institutions. *Infect Dis Clin N Am* 2015; 29: 37–50.
4. O'Brien J.A., Lahue B.J., Caro J.J., Davidson D.M. The emerging infectious challenge of Clostridium difficile-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1219–1227.
5. Kuijper E.J., Coignard B., Tull P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(Suppl. 6): 2–18.
6. Bouza E. Consequences of Clostridium difficile infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. 6): 5–12.
7. Desai, K., Gupta, S.B., Dubberke, E.R., Prabhu, V.S., Browne, C., Mast, T.C. Epidemiological and economic burden of Clostridium difficile in the United States: estimates from a modeling approach. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 303.
8. See I., Mu Y., Cohen J. et al. NAP1 strain type predicts outcomes from Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1394–1400.
9. Elliott B., Androga G.O., Knight D.R., Riley T.V. Clostridium difficile infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infect Genet Evol.* 2016 Dec 22; 49: 1–11.
10. McDonald L.C., Coignard B., Dubberke E., Song X., Horan T., Kutty P.K. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140–145.
11. van Beurden Y.H., Bomers M.K., van der Werff S.D., Pompe E.A.P.M., Spiering S., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Mulde C.J.J. Cost analysis of an outbreak of Clostridium difficile infection ribotype 027 in a Dutch tertiary care centre. *Journal of Hospital Infection xxx* (2017) 1–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.12.019>.
12. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C., et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431–55.
13. Butler M., Bliss D., Drekonja D., Filice G., Rector T., MacDonald R., et al. Effectiveness of early diagnosis, prevention, and treatment of Clostridium difficile infection. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services; 2011.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: preventing Clostridium difficile infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 157–62.
15. Domeniconi G., Serafino S., De Amicis M.M., Formica S., Lanzoni M., Maraschini A., Sisto F., Consonni D., Cappellini M.D., Fabio G., Castaldi S. Clostridium difficile infection epidemiology and management: Comparison of results of a prospective study with a retrospective one in a reference teaching and research hospital in Northern Italy. *Am.J. Infect. Control* 2016; 44: 1214–8.
16. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L., Kammer P.P., Orenstein R., Sauver J.L. St., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. The Epidemiology of Community-acquired Clostridium difficile infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan; 107(1): 89–95.
17. McDonald L.C., Owings M., Jernigan, D.B. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12: 409–415.
18. Worth L.J., Spelman T., Bull A.L., Brett J.A., Richards M.J. Epidemiology of Clostridium difficile infections in Australia: enhanced surveillance to evaluate time trends and severity of illness in Victoria, 2010–2014. *J Hosp Infect.* 2016 Jul;93(3):280–5.
19. Furuya-Kanamori L., McKenzie S.J., Yakob L., Clark J., Paterson D.L., Riley T.V., Clements A.C. Clostridium difficile infection seasonality: patterns across hemispheres and continents — a systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0120730.
20. Songer J.G., Uzal F.A. Clostridial enteric infections in pigs. *J. Vet. Diagn. Investig.* 2005; 17: 528–536.
21. Båverud V., Gustafsson A., Franklin A., Aspan A., Gunnarsson A. Clostridium difficile: prevalence in horses and environment, and antimicrobial susceptibility. *Equine Vet. J.* 2003; 35: 465–471.
22. Weese J.S. Clostridium difficile in food — innocent bystander or serious threat? *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16: 3–10.
23. Rodriguez C., Avesani V., Van Broeck J., Taminiau B., Delmée M., Daube G. Presence of Clostridium difficile in pigs and cattle intestinal contents and carcass contamination at the slaughterhouse in Belgium. *Int J Food Microbiol.* 2013 Sep 2; 166(2): 256–62.
24. Rodriguez C., Taminiau B., Avesani V., Van Broeck J., Delmée M., Daube G. Multilocus sequence typing analysis and antibiotic resistance of Clostridium difficile strains isolated from retail meat and humans in Belgium. *Food Microbiol.* 2014; 42: 166–171.
25. Rodriguez-Palacios A., Reid-Smith R.J., Staempfli H.R., Daignault D., Janecko N., Avery B.P., Martin H., Thompson A.D., McDonald L.C., Limbago B., Weese J.S. Possible seasonality of Clostridium difficile in retail meat, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2009 May; 15(5): 802–5.
26. Weese J.S., Avery B.P., Rousseau J., Reid-Smith R.J. Detection and enumeration of Clostridium difficile spores in retail beef and pork. *Appl Environ Microbiol.* 2009 Aug; 75(15): 5009–11.
27. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem, B.H., Brazier, J.S., Wilcox, M.H., Rupnik, M., Monnet, D.L., van Dissel, J.T., Kuijper, E.J. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73.
28. Rodriguez-Palacios A., Ilic S., LeJeune J.T. Clostridium difficile with Moxifloxacin/Clindamycin Resistance in Vegetables in Ohio, USA, and Prevalence Meta-Analysis. *Journal of Pathogens.* 2014, Article ID 158601, 7 p.
29. Sjöberg M., Eriksson M., Andersson J., Noren T. Transmission of Clostridium difficile spores in isolation room environments and through hospital beds. *APMIS.* 2014 Sep;122(9):800–3.
30. Alqumber M.A. Clostridium difficile in retail baskets, trolleys, conveyor belts, and plastic bags in Saudi Arabia, Saudi Med. J. 2014; 35: 1274–1277.
31. del Mar Gamboa M., Rodriguez E., Vargas P. Diversity of mesophilic clostridia in Costa Rica soils, Anaerobe. 2005; 11: 322–326.
32. Zidaric V., Beigot S., Lapajne S., Rupnik M. The occurrence and high diversity of Clostridium difficile genotypes in rivers, Anaerobe. 2010; 16: 371–375.
33. Rodriguez C., Van Broeck J., Taminiau B., Delmée M., Daube G. Clostridium difficile infection: Early history, diagnosis and molecular strain typing methods. *Microb Pathog.* 2016 Aug; 97: 59–78. doi: 10.1016/j.micpath.2016.05.018.
34. Yutin N., Galperin M.Y. A genomic update on clostridial phylogeny: Gramnegative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ. Microbiol.* 2013; 15: 2631–2641.