

DĖMESIO: *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJA

Dalia Adukauskienė¹, Justina Čyžiūtė¹, Rytis Mickus³, Asta Dambrauskienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Intensyviosios terapijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Infekcijų kontrolės tarnyba,

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Raktažodžiai: *Clostridium difficile* hospitalinė infekcija, infekcijos dinamika, rizikos faktoriai.

Santrauka

Nors *Clostridium difficile* infekcijos (CDI) protrūkis pasaulyje stebėtas daugiau nei prieš dešimtmetį, sergamumas ja tebėra itin didelis, ir ji išlieka aktuali hospitalinė problema. Šio tyrimo tikslas – nustatyti *Clostridium difficile* infekcijos dinamiką per penkerius metus bei palyginti žinomų šios infekcijos rizikos veiksnių dažnį, klinikinės eigos ypatybes ir baigtis 2011 m. ir 2015 m. pacientų imtyse.

Atlikta retrospektyvi ligos istorijų duomenų analizė pacientų ≥ 18 m., gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose 2011 m. ir 2015 m., kuriems kliniškai pasireiškė diarėja (\geq nei 3 pasituštinimai per dieną ir/ar padaugėjęs išmatų kiekis > 200 g per dieną) bei rastas *C. difficile* A ir/ ar B toksinas išmatose. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiuterinę programą SPSS 23,0. Hipotezių tikrinimui taikytas $\alpha = 0,05$ reikšmingumo lygmuo. Tyrimui atlikti gautas Bioetikos komiteto leidimas Nr. (BEC-MF-869).

Į galutinę duomenų analizę įtraukti septyni 2011 m. ir septyniadešimt du 2015 m. pacientai. Skirtumų tarp 2011 m. ir 2015 m. grupių pagal amžių ir lytį nenustatyta ($p > 0,05$). 2015 m. amžiaus grupėje ≥ 65 m. buvo $n=45$ (62,5%) pacientai, ($p = 0,045$). 2011 m. terapijos skyriuose buvo diagnozuoti $n=5$ (71,4%) CDI atvejai ir po $n=1$ (14,3%) atvejį chirurgijos ir intensyviosios terapijos skyriuose. 2015 m. $n=60$ (83,3%) CDI atvejų buvo diagnozuoti terapijos skyriuose, o $n=12$ (16,7%) atvejų – chirurgijos skyriuose, ($p = 0,01$). Antibiotikus iki CDI išsivystymo 2011 m. vartojo visi, 2015 m. – $n=69$ (95,8%) pacientai ($p > 0,05$). Antros kartos cefalosporiną (cefuroksimą) iki CDI išsivystymo buvo vartoję $n=7$ (100%), 2015 m.

– $n=56$ (81,2 %) pacientai ($p > 0,05$). Skirtumų pagal rizikos veiksnių pasireiškimą tarp 2011 m. ir 2015 m. grupių nenustatyta ($p > 0,05$). Sunki būklė (Charlson Comorbidity Index ≥ 5 balai) 2011 m. nustatyta $n=6$ (85,7%), 2015 m. $n=46$ (63,9%) pacientams, ($p = 0,025$). Skirtumų pagal Charlson Comorbidity Index tarp 2011 m. ir 2015 m. grupių nenustatyta ($p > 0,05$). Visi 2011 m. CDI atvejai $n=7$ (100%) buvo hospitalinė CDI; 2015 m. jų buvo $n=60$ (83,3%), su sveikatos priežiūra susijusios CDI – $n=11$ (15,3%) ir visuomenėje įgytos CDI – $n=1$ (1,4%) atvejais, ($p = 0,01$). Rekurentinė CDI 2011 m. nenustatyta, 2015 m. išsivystė $n=6$ (8,3%) pacientams ($p > 0,05$). Dėl CDI į intensyviosios terapijos skyrių 2011 m. buvo hospitalizuotas $n=1$ (14,3%), 2015 m. – $n=4$ (5,6%) pacientai, visi jie mirė, kaip ir mirė 2011 m. vienas pacientas, kuriam CDI išsivystė intensyviosios terapijos skyriuje.

Tiriamuoju laikotarpiu *Clostridium difficile* infekcijos padaugėjo 10 kartų. 2011 m. ir 2015 m. pacientų grupės pagal demografinę charakteristiką buvo homogeniškos, o 2015 m. dažniau ja sirgo pagyvenę pacientai ir dažniausiai išsivystė terapijos skyriaus pacientams. Dažniausias infekcijos rizikos veiksnys abiejose grupėse buvo antibiotikų vartojimas, antrasis pagal dažnumą – imunosupresinė būklė. Dažniausiai vartotas antibiotikas, kurio fone išsivystė *Clostridium difficile* infekcija, buvo cefuroksimas. Šalutinių ligų indeksas (Charlson Comorbidity Index) nurodė, kad 2015 m. padažnėjęs infekcijai vyravo sunkios būklės dėl šalutinių susirgimų pacientai. Trys penktadaliai *Clostridium difficile* infekcijos atvejų 2015 m. buvo hospitalinės kilmės. Daugėjo rekurentinės eigos infekcijų, nors dėl imties aspektų statistinio patikimumo negauta. Komplikacija – stacionarizavimas į intensyviosios terapijos skyrių dėl *Clostridium difficile* infekcijos buvo susijęs su jau kritinės būklės pacientų mirtimi.

Ivadas

Clostridium difficile – tai sporas formuojanti ir toksinus gaminanti anaerobinė gram – teigiama bakterija, kuri yra pagrindinė su hospitalizacija susijusių viduriavimų priežastis išsivysčiusiose pasaulio šalyse [1]. Virškinimo kanalo kolonizacija bakterijomis įvyksta fekaliniu – oraliniu keliu, esant žarnyno mikrobiotos disbalansui dėl antibiotikų, skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų vartojimo ar imunosupresijos. *C. difficile* išskiriami egzotoksinai – toksinas A ir B, pažeidami gaubtinės žarnos epitelio ląsteles, sutrikdo žarnos barjerinę funkciją ir sukelia kolitą [2]. *C. difficile* infekcijos (CDI) klinikinės išraiškos varijuoja nuo nekomplikuoto viduriavimo iki gyvybei grėsmingo gaubtinės žarnos uždegimo (toksinės megacolon), perforacijos ir mirties [3]. Beje, komplikacija laikoma ir intensyviosios terapijos poreikis dėl sunkios CDI [1,3].

Pagrindinis CDI rizikos veiksnys yra antibiotikų vartojimas. Labiausiai su šios infekcijos išsivystymu siejami antibiotikai yra klindamicinas, fluorochinolonai, plataus veikimo penicilinai ir cefalosporinai [1,2,4]. Kiti žinomi CDI rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, hospitalizacija, sunkios šalutinės ligos, imunosupresinė būklė, uždegiminė žarnyno liga, skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų vartojimas bei virškinimo kanalo intervencija, tačiau CDI gali išsivystyti ir nesant minėtųjų rizikos veiksnių [2,4].

Nuo 2003 m. iki 2006 m. Europoje ir Šiaurės Amerikoje CDI dažnis itin padidėjo, šios ligos eiga tapo sunkesnė ir padažnėjo infekcijos rekurentiškumas [1,5,9,11]. Šie reiškiniai siejami su neracionaliu antibiotikų vartojimu, didėjančia pažeidžiamąja populiacija (vyresni pacientai) ir hipervirulentinės *C. difficile* padermės NAP1/BI/027 išsivystymu [1,2,6]. CDI pasekmės – daugiau nei dukart padidėjęs pacientų mirštamumas ir dėl ilgesnės hospitalizacijos trukmės trigubai didesnės gydymo išlaidos [3,7]. Nors po CDI protrūkių įvairiose pasaulio vietose praėjo daugiau nei dešimtmetis, tik keliose Europos šalyse (Jungtinėje Karalystėje ir Belgijoje), kuriose buvo taikyta privaloma ir griežta išplėstinė CDI duomenų registracija dėl prevencinių priemonių aktyvumo, pavyko ženkliai sumažinti jos dažnį [6]. Didžiojoje Europos dalyje ir Šiaurės Amerikoje sergamumas šia infekcija pasiekęs piką ir toliau išlieka aukštas, taigi CDI, būdama viena dažniausių hospitalinių infekcijų, tebėra aktuali sveikatos priežiūros problema [6,7].

Darbo tikslas: nustatyti *Clostridium difficile* infekcijos dinamiką per penkerius metus bei palyginti žinomų šios infekcijos rizikos veiksnių dažnį, klinikinės eigos ypatybes ir baigtis 2011 m. ir 2015 m. pacientų imtyse.

Tyrimo objektas ir metodika

Atlikta retrospektyvi ligos istorijų duomenų analizė pa-

cientų ≥ 18 m., gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose 2011 m. ir 2015 m., kuriems kliniškai pasireiškė diarėja (\geq nei 3 pasituštinimai per dieną ir/ar padaugėjęs išmatų kiekis > 200 g per dieną) bei rastas *C. difficile* A ir/ar B toksinas išmatose.

Analizuoti pacientų demografiniai duomenys – amžius ir lytis. Nagrinėta, per kiek dienų nuo hospitalizacijos pradžios pasireiškė CDI bei skyrius, kuriame ji nustatyta (terapijos, chirurgijos ar intensyviosios terapijos skyrius – ITS). Pagal skyrių registruotas tik pirmasis infekcijos epizodas. Jei pacientas perkeltas iš vieno skyriaus į kitą, turėjo būti išbuvęs ≥ 48 val. naujajame skyriuje, kad registruoti, jog būtų jame išsivystė CDI.

Nustatant žinomų CDI rizikos veiksnių dažnį, nagrinėta antibiotikų, skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų, imunosupresantų vartojimas, hospitalizacija ir virškinimo kanalo intervencija per pastarąsias 12 sav. Registruota, kokių grupių antibiotikai skirti, bei būklės, didinančios riziką išsivystyti CDI – uždegiminė žarnyno liga, organų transplantacija ir imunosupresija (pirminis imunodeficitas, onkologinis susirgimas ir kt.).

Būklės sunkumas šalutinių ligų atžvilgiu objektyvizuotas, apskaičiuojant tiriamųjų Charlson Comorbidity Index (CCI) balais (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>) ir suskirstytas į tris kategorijas: 0-2 balai – lengva, 3-4 balai – vidutinio sunkumo, ≥ 5 balai – sunki būklė.

Nustatant CDI klinikinės eigos ypatumus, vertintas infekcijos pobūdis (a) visuomenėje įgyta, b) su sveikatos priežiūra susijusi, c) hospitalinė), rekurentiškumas, CDI komplikacijos ir baigtys.

Visuomenėje įgyta CDI (VĮ – CDI) – jei simptomai atsirado iki hospitalizacijos arba diagnozuota per < 48 val. nuo hospitalizavimo pradžios ir pacientas neturėjo sąlyčio su sveikatos priežiūra. Su sveikatos priežiūra susijusi CDI (SSPS – CDI) – jei simptomai atsirado iki hospitalizacijos arba diagnozuota per < 48 val. nuo hospitalizavimo pradžios ir pacientas turėjo sąlytį su sveikatos priežiūra (pvz., gyveno palaikomojo gydymo ir slaugos ligoninėje, taikytas gydymas hemodializės centre, buvo hospitalizuotas bent dvi dienas per pastarąsias 12 sav. ir pan.). Hospitalinė CDI (H – CDI) – jei išsivystė per ≥ 48 val. nuo hospitalizavimo pradžios ar iki 4 sav. (30 d.) po išleidimo iš ligoninės.

Rekurentinė CDI (RK – CDI), kai skyrus adekvatų gydymą ir regresavus infekcijos simptomams, jie atsinaujino per 2 – 8 sav. po antibiotikoterapijos nutraukimo.

Nagrinėtos CDI komplikacijos: toksinė megacolon, storosios žarnos perforacija, kolektomija, hospitalizacija į ITS ir mirtis dėl CDI.

Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiu-

terinę programą SPSS 23,0. Kiekybiniai požymiai aprašyti medianomis, kokybiniai – santykiniais dažniais, išreikštais procentais. Kiekybinių požymių skirtumų palyginimui tarp grupių taikytas Mano Vitney (Mann – Whitney) U testas. Kokybinių požymių skirtumų palyginimui tarp grupių taikytas Chi – kvadrato testas ir tikslusis Fišerio (Fisher) testas. Dominuojančių reikšmių santykiniais dažniais skaičiuoti taikytas 95% patikimumo intervalas. Hipotezių tikrinimui taikytas $\alpha = 0,05$ reikšmingumo lygmuo.

Rezultatai

Į tyrimą įtraukta 100 pacientų: 2011 m. – devyni, 2015 m. – devyniasdešimt vienas, kuriems išmatose rastas *C. difficile* A ir/ar B toksinas. Atmesti du 2011 m. ir aštuoni 2015 m. pacientai dėl dokumentacijos trūkumo, bei vienuolika 2015 m. pacientų, neradus ligos istorijų archyve. Į galutinę duomenų analizę įtraukti septyni 2011 m. ir septyniasdešimt du 2015 m. pacientai.

2011 m. iš $n=7$ CDI sirgusių pacientų $n=5$ (71,4%) buvo vyrai ir $n=2$ (28,6%) moterys, jų amžiaus mediana 68 m.

1 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes.
2015 m. statistiškai patikimai CDI dažniau sirgo ≥ 65 m. amžiaus pacientai (* $p=0,045$)

| Amžiaus grupės | 2011 m. | 2015 m. |
|----------------|----------|------------|
| | n (%) | n (%) |
| 18 – 44 m. | 1 (14,3) | 7 (9,7) |
| 45 – 64 m. | 2 (28,6) | 20 (27,8) |
| ≥ 65 m. | 4 (57,1) | 45 (62,5)* |

2 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal vartotų antibiotikų grupes.

| Antibiotikų grupės | 2011 m. | 2015 m. |
|---|----------|-----------|
| | n (%) | n (%) |
| I kartos cefalosporinai | 0 (0) | 8 (11,6) |
| II kartos cefalosporinai | 7 (100) | 56 (81,2) |
| III kartos cefalosporinai | 0 (0) | 6 (8,7) |
| III kartos cefalosporinai antipseudomoniniai | 2 (28,6) | 6 (8,7) |
| IV kartos cefalosporinai | 0 (0) | 1 (1,4) |
| Penicilinai | 2 (28,6) | 5 (7,2) |
| Penicilinai su β – laktamazės inhibitoriumi | 2 (28,6) | 21 (30,4) |
| Aminoglikozidai | 1 (14,3) | 5 (7,2) |
| Fluorochinolonai | 3 (42,9) | 15 (21,7) |
| Karbapenemai | 2 (28,6) | 15 (21,7) |
| Metronidazolis | 2 (28,6) | 16 (23,2) |
| Vankomicinas | 0 (0) | 13 (18,8) |
| Sulfametoksazolas/Trimetoprimas | 1 (14,3) | 2 (2,9) |
| Nitrofurantoinas | 0 (0) | 2 (2,9) |
| Doksiciklinas | 0 (0) | 1 (1,4) |
| Klindamicinas | 0 (0) | 1 (1,4) |
| Makrolidai | 0 (0) | 1 (1,4) |

2015 m. iš $n=72$ CDI sirgusių pacientų $n=35$ (48,6%) buvo vyrai ir $n=37$ (51,4%) moterys, jų amžiaus mediana 67,5 m. Skirtumų tarp 2011 m. ir 2015 m. grupių pagal amžių ir lytį nenustatyta ($p > 0,05$). Pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pateiktas 1 lentelėje. 2015 m. amžiaus grupėje ≥ 65 m. buvo $n=45$ (62,5%) pacientai; 95% PI (51 – 73,1%); ($p = 0,045$).

2011 m. terapijos skyriuose buvo diagnozuoti $n=5$ (71,4%) CDI atvejai ir po $n=1$ (14,3%) atvejį chirurgijos ir ITS. 2015 m. $n=60$ (83,3%) CDI atvejų buvo diagnozuoti terapijos, o $n=12$ (16,7%) atvejų – chirurgijos skyriuose; 95% PI (73,6 – 90,7%); ($p = 0,01$). 2011 m. dienų nuo hospitalizacijos pradžios iki CDI diagnozavimo mediana 8 d., 2015 m. – 11,5 d. ($p > 0,05$).

Antibiotikus iki CDI išsivystymo 2011 m. vartojo visi, 2015 m. – $n=69$ (95,8%) pacientai ($p > 0,05$). Skirtingų vartotų antibiotikų grupės iki CDI išsivystymo pateiktos 2 lentelėje. Antros kartos cefalosporiną (cefuroksimą) iki CDI išsivystymo buvo vartoję $n=7$ (100%), 2015 m. – $n=56$ (81,2 %) pacientai ($p > 0,05$). Kitų CDI rizikos veiksnių pasiskirstymas pateiktas 3 lentelėje. Skirtumų pagal rizikos veiksnių pasireiškimą tarp 2011 m. ir 2015 m. grupių nenustatyta ($p > 0,05$).

2011 m. būklės sunkumo pagal CCI mediana – 7, 2015 m. – 5,5 balai. Sunki būklė (CCI ≥ 5 balai) 2011 m. nustatyta $n=6$ (85,7%), 2015 m. $n=46$ (63,9%) pacientams; 95% PI

3 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal rizikos veiksnių pasireiškimą.

| Rizikos veiksnys | 2011 m. | 2015 m. |
|-------------------------------------|----------|-----------|
| | n (%) | n (%) |
| Hospitalizacija 12 sav. laikotarpiu | 5 (71,4) | 51 (70,8) |
| Antibiotikai iki CDI | 7 (100) | 69 (95,8) |
| PSI iki CDI | 4 (57,4) | 36 (50) |
| H2 – blokatoriai iki CDI | 5 (71,4) | 26 (36,1) |
| Imunosupresantai iki CDI | 3 (42,9) | 21 (29,2) |
| Imunosupresinė būklė | 6 (85,7) | 53 (73,6) |
| Uždegiminė žarnyno liga | 0 (0) | 3 (4,2) |
| Gastrointestinalinė intervencija | 1 (14,3) | 8 (11,1) |
| Organų transplantacija | 1 (14,3) | 5 (6,9) |

4 lentelė. Pacientų būklės įvertinimas pagal Charlson Comorbidity Index.

2015 m. statistiškai patikimai CDI sirgę pacientai buvo sunkios būklės (* $p=0,025$)

| CCI balais | 2011 m. | 2015 m. |
|------------------|----------|------------|
| | n (%) | n (%) |
| 0 – 2 (lengva) | 0 (0) | 13 (18,1) |
| 3 – 4 (vidutinė) | 1 (14,3) | 13 (18,1) |
| ≥ 5 (sunki) | 6 (85,7) | 46 (63,9)* |

(52,4 – 74,4%); ($p = 0,025$). Pacientų būklės sunkumo pasiskirstymas pagal CCI pateiktas 4 lentelėje. Skirtumų pagal CCI tarp 2011 m. ir 2015 m. grupių nenustatyta ($p > 0,05$).

Visi 2011 m. CDI atvejai $n=7$ (100%) buvo H – CDI; 2015 m. jų buvo $n=60$ (83,3%), SSPS – CDI – $n=11$ (15,3%) ir VI – CDI – $n=1$ (1,4%) atvejais; 95% PI (73,6 – 90,7%); ($p = 0,01$). Rekurentinė CDI 2011 m. nenustatyta, 2015 m. išsivystė $n=6$ (8,3%) pacientams ($p > 0,05$).

Dėl CDI į ITS 2011 m. buvo hospitalizuotas $n=1$ (14,3%), 2015 m. – $n=4$ (5,6%) pacientai. Visi pacientai stacionarizuoti į ITS dėl CDI mirė. CDI komplikacijų: toksinė megacolon, storosios žarnos perforacija ar kolektomija nenustatyta nė vienam pacientui. 2011 m. vienam pacientui CDI išsivystė gydymo ITS metu, ir šis pacientas taip pat mirė.

Diskusija

Pirmieji pranešimai apie CDI protrūkius gauti iš Kanados, Kvebeko, kur CDI dažnis nuo 1991 m. iki 2003 m. padidėjo keturis kartus, o tarp ≥ 65 m. amžiaus pacientų – net 10 kartų [8]. Tuo pačiu metu Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) hospitalinės CDI dažnis išaugo dvigubai – nuo 1996 m. buvusio 31 iki 2003 m. – 61/100 tūkst. gyventojų, kuris vėlgi tarp vyresnių pacientų buvo reikšmingai didesnis [9]. Panašios tendencijos stebėtos ir Europoje: Austrijoje CDI dažnis 2003 – 2007 m. padidėjo 255%, Ispanijoje – daugiau nei 300%, Lenkijoje 2008 – 2012 m. – 6,5 karto [10-12]. Mūsų tyrimo duomenimis, nuo 2011 m. iki 2015 m. LSMUL KK taip pat stebėtas CDI augimas – šiuo laikotarpiu infekcijos padaugėjo daugiau nei dešimt kartų ir lyginant su kitų šalių duomenimis, šis augimas stebėtas dešimtmečiu vėliau [8-12]. Kadangi pagrindinis CDI rizikos veiksnys yra antibiotikų vartojimas, galima teigti, jog pavėluoto CDI dažnėjimo priežastimi galėtų būti siauresnio veikimo ir/ar mažesnis antibiotikų suvartojimas mūsų šalyje. Tačiau, Higienos instituto duomenimis, Lietuvos stacionariniame sektoriuje suvartojamų antibiotikų rodiklis yra vienas didžiausių Europoje (Lietuvoje – 2,48 vidutinės terapijos dienos dozės/ 1000 – čiu gyventojų, Europoje – 2,1) [20]. Šiai prieštarai antrina ir nuo 2009 m. išliekantis panašus bendras antibiotikų suvartojimas tiek ambulatorinėje, tiek ir stacionarinėje grandyje daugiausia vartojant penicilinus (vyrauja plataus veikimo), antroje vietoje ambulatorinėje grandyje esti makrolidai, o stacionare – kiti beta laktaminiai preparatai – cefalosporinai, didėja ir karbapenemų vartojimas [20]. Taigi, Lietuvoje nuo 2009 m. iki 2017 m. suvartojamų antibiotikų kiekis išlieka stabilus bei vienas aukščiausių Europoje stacionarinėje grandyje, o tai nekoreliuoja su pavėluotu CDI dažnio didėjimu. Visgi įdomu atkreipti dėmesį į Kamboj (2018) multicentrinį tyrimą, kuriame nustatyta, jog ligoninėse, kuriose yra dažniau

tiriama dėl CDI, daugiau jų ir nustatoma, taip pat infekcijos dažniui įtakos turi ir atliekamų diagnostinių testų dėl *C. difficile* jautrumas ir specifiškumas [21]. Vadinas, mūsų gautiems rezultatams galėjo turėti įtakos būtent padažnėjęs atliekamų tyrimų dėl CDI skaičius penkerių metų laikotarpiu.

Literatūroje vyresnis amžius (≥ 65 m.) įvardijamas kaip vienas svarbiausių rizikos veiksnių išsivystyti CDI, to priežastys yra daugialypės. Vyresnių pacientų imuninis atsakas yra susilpnėjęs, jie turi daugiau šalutinių ligų, dėl kurių gali prireikti hospitalizacijos ir tuomet vartoti antibiotikus [3]. Tyrime, kuriame buvo analizuota 97 ligoninių duomenys iš 34 Europos šalių, 63% pacientų buvo ≥ 65 m. amžiaus ir 56% buvo moterys [13]. Ir mūsų tyrimo duomenimis, abiejose grupėse dauguma pacientų buvo ≥ 65 m. amžiaus, o 2015 m. – dar ir statistškai patikimai ($p = 0,045$). Sąsajų tarp CDI išsivystymo ir lyties nenustatėme, literatūroje lytis taip pat nėra įvardijama kaip rizikos veiksnys išsivystyti CDI [13].

Czepiel (2015) atliktame tyrimo CDI dažniausiai buvo diagnozuota terapijos profilio skyriuose (88% vs. 12%) [12]. Autorių nuomone, tokie radiniai galėtų būti sietini su chirurgijos ir ITS pacientų mažesniu mobilumu ir to sąlygotu retesniu jų kontaktu su aplinka, kuri gali būti kontaminuota *C. difficile* sporomis [12]. Mūsų tyrimo duomenys patvirtintų šį požiūrį, nes atitinka Czepiel tyrimo rezultatus – CDI taip pat dažniausiai diagnozuota terapijos profilio skyriuose – 2011 m. – 71,4% ir 2015 m. – 83,3%.

Nagrinėjant CDI rizikos veiksnys, antibiotikų vartojimas, daugelio autorių duomenimis, vertinamas kaip dažniausias [1,3,4]. Jis pažeidžia normalią virškinimo kanalo mikrobiotą, sukuria nišą *C. difficile* daugintis bei išskirti toksinus ir sutrikdo žarnyno barjerinę funkciją [1,4]. CDI išsivystymą itin skatina būtent platesnio veikimo antibiotikų vartojimas, kelių antibiotikų skyrimas vienu metu ar ilga gydymo jais trukmė [1,3,4]. Įvairūs autoriai nurodo, kad labiausiai CDI išsivystymą predisponuojantys antibiotikai yra klindamicinas, fluorchinolonai, plataus veikimo penicilinai ir cefalosporinai [1,2,4]. Visgi yra pripažinta, kad virškinimo kanalo kolonizaciją *C. difficile* bakterijomis gali paskatinti bet kokių antibiotikų vartojimas [1,4,22]. Racionali antibiotikoterapija (antibiotikus skirti tik kai tai būtina, minimalaus veikimo pagal būklę ir sukėlėją, gera penetracija į įtariamą infekcijos židinį, pakankamą koncentraciją sudarančia doze, trumpiausią laiką) yra kertinis CDI prevencijos akmuo [1,4,26]! Kaip ir kitų autorių duomenimis, taip ir mūsų tyrimo dažniausias nustatytas rizikos veiksnys buvo antibiotikų vartojimas, juos iki CDI išsivystymo 2011 m. vartojo 100%, 2015 m. – 95,8% pacientų. Mūsų tyrimo dažniausiai iki CDI išsivystymo skirti antibiotikai identišškai atitiko literatūroje nurodomus pagrindinius priežastinius antibiotikus: tiek 2011 m., tiek ir 2015 m. dažniausiai vartotas

antibiotikas buvo II kartos cefalosporinas – cefuroksimas, jį atitinkamai buvo vartoję 100% ir 81,2% pacientų. 2011 m. antra pagal dažnumą vartotų antibiotikų grupė buvo fluorochinolonai, jie skirti 42,9% pacientų. 2011 m. plačiau skirtų fluorochinolonų vartojimas iki 2015 m. sumažėjo dvigubai, ir antrąją vietą užėmė penicilinai su β - laktamazės inhibitoriumi (30,4%). Ankstesnių metaanalizių duomenimis, nustatyta stipri sąsaja tarp cefalosporinų vartojimo ir CDI dažnio, kas paskatino nacionalinių programų, orientuotų į cefalosporinų suvartojimo mažinimą, kūrimą [22]. Visgi šių tyrimų rezultatus reikėtų vertinti kritiškai, kadangi juos galėjo paveikti sunkios tiriamųjų šalutinės ligos, polifarmacija, antibiotikų dozė ir gydymo trukmė jais bei kelių antibiotikų vartojimas vienu metu [22]. Vėlesni tyrimai sąryšio tarp cefalosporinų suvartojimo ir CDI dažnio nepatvirtino, pvz., Švedijoje cefalosporinų suvartojimas buvo žemiausias, o CDI dažnis tuo pačiu periodu – aukščiausias Europoje [22]. Panašios prieštaros tarp cefalosporinų suvartojimo ir CDI dažnio stebėtos ir kitose šalyse, pvz., Jungtinėje Karalystėje, Prancūzijoje [22]. Taigi, iš minėtų faktų kyla žinia, jog reikėtų ne riboti vieną konkrečią antibiotikų grupę, bet vengti skirti kelis antibakterinius preparatus vienu metu ir ypač ilgesnį laiką [22,26]. Taip pat skiriant antibiotikus reikia atkreipti dėmesį ir į jų eliminacijos būdą – pro inkstus išskiriami vaistai (pvz., cefadroksilis, cefuroksimas, ceftazidimas), minimaliai patekdamai su tulžimi į žarnyną, mažiau sutrikdo virškinimo kanalo mikrobiotą ir taip mažėja prielaidų išsivystyti CDI.

Imunosupresija užima svarbią vietą CDI patogenezėje [1-3]. Esant susilpnėjusiam imuniniam atsakui, sutrinka organizmo atsparumas prieš virškinimo kanalą kolonizuojančią *C.difficile*, ir gali išsivystyti infekcija [1,9]. Įvairių autorių duomenimis, imunosupresija tarp CDI pacientų pasireiškia 22 – 86 % atvejų [8,11,13]. Mūsų tyrime imunosupresija buvo antrasis pagal dažnį rizikos veiksnys, ji nustatyta 2011 m. – 85,7%, 2015 m. – 73,6% pacientų. Didelis imunosupresijos dažnis tarp tiriamųjų galėtų būti dėl specifinio mūsų ligoninės pacientų kontingento – tretinio lygio ligoninės pacientai esti sunkesnės būklės, turi didesnę poreikį labiau invazinėms procedūroms, dažnesniam antibiotikų vartojimui ir jų kaitai bei trukmei.

Daugiau nei 8% pacientų, gydomų ligoninėse ar palai-komojo gydymo ir slaugos įstaigose, yra asimptominiai *C.difficile* nešiotojai, kurie platindami *C.difficile* sporas, yra pavojingas infekcijos rezervuaras, kontaminuojantis ligoninės aplinką [14,15]. Ilgalaikės hospitalizacijos metu patiriamas kontaktas su *C.difficile* sporomis yra itin svarbus CDI rizikos veiksnys [16]. Zacharioudakis (2015) atliktos metaanalizės duomenimis, hospitalizacija 12 sav. laikotarpiu padidina kolonizacijos *C.difficile* riziką 1,63 karto [14]. Mūsų tyrime hospitalizacija 12 sav. laikotarpiu buvo trečias

pagal dažnį rizikos veiksnys ir abiejose grupėse nustatytas net trims ketvirtadaliams (71%) pacientų. Tai leistų daryti prielaidą, kad dalies šių pacientų virškinimo kanalas galėjo jau būti kontaminuotas *C.difficile* sporomis dar ankstesnės hospitalizacijos metu.

Charlson Comorbidity Index prognozuoja 10 m. išgyvenamumą pacientų, sergančių įvairiomis lėtinėmis ligomis. Nulis balų pagal Charlson Comorbidity Index nurodo, jog pacientas neturi jokių šalutinių ligų. Kuo aukštesnis balas, tuo didesnė numatoma mirties tikimybė per 10 m. Reveles (2017) atlikto retrospektyvaus kohortinio tyrimo duomenimis, tiriamųjų CCI balų mediana buvo 3 [17]. Mūsų tyrime apskaičiuotos CCI balų medianos: 2011 m. – 7, 2015 m. – 5,5 buvo didesnės ir tai rodo, kad pacientai turėjo daugiau šalutinių ligų bei didesnę mirties riziką. Šis radinys vėlgi patvirtina mūsų nustatytą didesnę tiriamųjų imunosupresijos lygį.

Nuo 2005 m. visuomenėje įgytos CDI dažnis didėja ir siekia daugiau nei penktadalį. JAV, Švedijos ir Didžiosios Britanijos tyrimų duomenimis, visuomenėje įgytos CDI dažnis yra 20 – 50/100 tūkst. gyventojų, ir ja dažniau serga jaunesni bei mažiau šalutinių ligų turintys pacientai [18,19]. Daugiausia pasitaiko su sveikatos priežiūra susijusios ir hospitalinės CDI [17]. Štai Reveles (2017) atliktame tyrime visuomenėje įgyta CDI sudarė 19,2 %, su sveikatos priežiūra susijusi – 20,6%, hospitalinė – 60,2% [17]. Mūsų tyrime taip pat didžiąją dalį sudarė su sveikatos priežiūra susijusios ir hospitalinės CDI, tačiau visuomenėje įgytos CDI nustatyta ženkliai mažiau – tik vienam pacientui 2015 m. Tai vėlgi galėtų būti siejama su tretinio lygio pacientų kontingento pobūdžiu – didesniu būklės sunkumu.

Rekurentinės CDI dažnis Europoje ir JAV yra 9 – 17% [6,7,17]. CDI rekurentiškumo priežastys nėra iki galo aiškios. Manoma, kad infekcijos pasikartojimą po pirmojo epizodo ir išgydymo gali sąlygoti persistuojančios *C. difficile* sporos virškinimo kanale [23]. Svarbus veiksnys, sąlygojantis CDI pasikartojimą, yra sutrikęs organizmo imuninis atsakas į *C. difficile* toksinus [23]. Besimptomiai nešiotojai turi aukštus antikūnų titrus prieš *C. difficile* A toksiną, o pacientams, sergantiems rekurentine CDI, nustatomas žemesnis šių antikūnų titras [23,24]. Mūsų tyrime stebėtas rekurentinės CDI daugėjimas tiriamuoju laikotarpiu: 2011 m. – 0,0%, 2015 m. – 8,3%) ir šis dažnis buvo artimas nurodytam literatūroje.

Nagrinęjant CDI komplikacijų riziką, didelės imties kohortinės studijos duomenimis, pacientai infekuoti *C. difficile* turėjo vidutinę komplikacijų išsivystymo riziką (11%) ir vidutinę (13%) mirties dėl CDI riziką [25]. Literatūroje nurodoma dažniausia CDI komplikacija yra stacionarizavimas į ITS dėl sunkios eigos infekcijos (1,7 – 7%) [13,17]. Kitos komplikacijos yra retesnės: toksinė megacolon (0,3 – 3,2%), storosios žarnos perforacija (0,14%), kolektomija

(0,1 – 1,2%) ir mirtis dėl CDI (1-3%) [13,17,19,25]. Mūsų tyrime dažniausia nustatyta komplikacija taip pat buvo stacionarizavimas į ITS dėl CDI: 2011 m. – 14,3%, 2015 m. – 5,6%. Visi šie pacientai mirė, kaip ir vienas pacientas, kuriam CDI išsivystė ITS. Kitos žinomos CDI komplikacijos mūsų tyrime nenustatytos, tačiau ir literatūroje jos nurodomos kaip itin retos.

Išvados

Tiriamuoju laikotarpiu *Clostridium difficile* infekcijos padaugėjo 10 kartų. 2011 m. ir 2015 m. pacientų grupės pagal demografinę charakteristiką buvo homogeniškos, o 2015 m. dažniau ja sirgo pagyvenę pacientai ir dažniausiai išsivystė terapijos skyriaus pacientams. Dažniausias infekcijos rizikos veiksnys abiejose grupėse buvo antibiotikų vartojimas, antrasis pagal dažnumą – imunosupresinė būklė. Dažniausiai vartotas antibiotikas, kurio fone išsivystė *Clostridium difficile* infekcija, buvo cefuroksimas. Šalutinių ligų indeksas (Charlson Comorbidity Index) nurodė, kad 2015 m. padažnėjęs infekcijai vyravo sunkios būklės dėl šalutinių susirgimų pacientai. Trys penktadaliai *Clostridium difficile* infekcijos atvejų 2015 m. buvo hospitalinės kilmės. Daugėjo rekurentinės eigos infekcijų, nors dėl imties aspektų statistinio patikimumo negauta. Komplikacija – stacionarizavimas į intensyvosios terapijos skyrių dėl *Clostridium difficile* infekcijos buvo susijęs su jau kritinės būklės pacientų mirtimi.

Praktinės rekomendacijos

Siekiant sumažinti sergamumą *Clostridium difficile* infekcija reikėtų atsižvelgti į ją sąlygojančius veiksnys. Kadangi Lietuvoje stacionare suvartojamų antibiotikų kiekis yra vienas didžiausių Europoje, visų pirma vertėtų mažinti jų nepagrįstą vartojimą. Antra – infekcijos išsivystymo rizika skiriasi tarp įvairių populiacijų – ja dažniau serga vyresnio amžiaus ir daug šalutinių ligų turintys pacientai. Kadangi antibiotikų vartojimas yra pagrindinis ir modifikuojamas *Clostridium difficile* infekcijos rizikos veiksnys, jis turėtų būti labiau racionalizuotas. Plataus veikimo antibiotikų skyrimas turėtų būti itin ribotas, mat esant visuomenėje įgytai infekcijai rekomenduojama skirti penicilinų grupės antibiotikus (pvz., amoksiciliną, amoksiciliną su klavulano rūgštimi ir pan.). Visgi yra žinoma, jog šios infekcijos išsivystymą gali paskatinti bet kokių antibiotikų vartojimas, taigi vengtina skirti kelių antibiotikų derinį bei ilgesnį laiką. Taip pat parenkant vaistą reikėtų atkreipti dėmesį į eliminacijos kelią – antibiotikai, šalinami su tulžimi į virškinimo kanalą, daug labiau pažeidžia natūralią žarnyno mikrobiotą ir sudaro prielaidą vystytis infekcijai. Pavyzdžiui, renkantis trečios kartos cefalosporinus, ekologiškiau žarnų mikrobiotos

atžvilgiu skirti cefotaksimą (eliminacija vyksta per inkstus), nei ceftriaksoną (išskiriami su tulžimi į žarnyną). Taigi, antibiotiko parinkimas skirtingose klinikinėse situacijose turėtų būti racionalus ir individualizuotas, o jei įmanoma – antibiotikų neskirti.

Literatūra

1. Jones AM, Kuiper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect* 2013;66: 115-128. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.019>
2. Salva S, Duran N, Rodriguez V. et al. *Clostridium difficile* in the ICU: study of the incidence, recurrence, clinical characteristics and complications in a university hospital. *Med Intensiva* 2012;38: 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.03.012>
3. Wiegand PN, Nathawani D, Wilcox MH. et al. Clinical and economical burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 2012;81: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.02.004>
4. McDonald MC, Gerding DN, Johnson S. et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the infectious disease society of America (IDSA) and society for healthcare epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66(7): 987-994. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy149>
5. Ma GK, Brendinger CM, Wu Q. et al. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167: 152-158. <https://doi.org/10.7326/M16-2733>
6. Neely F, Cattray B, Lambert ML. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Belgium: report 2014. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV), Brussels. <http://www.nsih.be/download/CDIF/CDIF-AR-2014-EN.pdf>
7. Davies K, Freeman J, Mayor S. Update on *Clostridium difficile* from the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria, April 22-25, 2017. *J Hosp Infect* 2018;98(1): 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.11.016>
8. Pepin J, Valiquette L, Alary ME. *Clostridium difficile* associated diarrhea in a region in Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171(5): 466-72. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1041104>
9. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12(3):409. <https://doi.org/10.3201/eid1205.051064>
10. Indra A, Huhulescu S, Fiedler A. et al. Outbreak of *Clostridium difficile* O27 infection in Vienna, Austria 2008 – 2009. *Euro-surveillance* 2009; 14: 19186.
11. Asenio A, Vaque – Rafart J, Calbo Torecillas F. et al. Increasing

- rates in *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients, Spain 1999 – 2007. *Eurosurveillance* 2008; 13: 18943.
12. Czepiel J, Kędzierska J, Biesiada G. et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. *Epidemiol Infect* 2015; 143(15):3235-43. <https://doi.org/10.1017/S0950268815000552>
 13. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH. et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377:63-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61266-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61266-4)
 14. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE. et al. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(3):381. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.22>
 15. Blixt T, Gradel KO, Homann C. et al. Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: a cohort study of 4508 patients. *Gastroenterology* 2017;152(5):1031. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.035>
 16. Le Monnier A, Zahar JR, Barbut F. Update on *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect* 2014; 44(8):354-65. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.002>
 17. Reveles KR, Lawson KA, Mortensem EM. et al. National epidemiology of initial and recurrent *Clostridium difficile* infection in the Veterans Health Administration from 2003 to 2014. *2017 Dec 7;12(12):e0189227. doi: 10.1371/journal.pone.0189227. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189227*
 18. Kutty PK, Woods CW, Sena AC. et al. Risk factors and estimated incidence of community acquired *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis* 2010;16(2):198-204. <https://doi.org/10.3201/eid1602.090953>
 19. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM. et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1359. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7056>
 20. Kuklytė L, Valintėlienė R. Antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimas Lietuvoje 2017 m. ataskaita [elektroninis išteklius]. Higienos institutas, Visuomenės sveikatos technologijų centras [žiūrėta 2019 sausio 18 d.]. Prieiga internete: <http://www.hi.lt/lt/antibiotiku-suvartojimo-ataskaitos.html>
 21. Kamboj M, Brite J, Aslam A. et al. Artificial differences in *Clostridium difficile* infection rates associated with disparity in testing. *2018;24(3):584-587.*
 22. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE. et al. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):1-18. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw385>
 23. Kyne L, Warny M, Qamar A. et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002103420604>
 24. Aboudola S, Kotloff KL, Kyne L. et al. *Clostridium difficile* vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. *Infect Immun* 2003;71(3):1608. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.3.1608-1610.2003>
 25. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbé AC. Factors associated with complications of *clostridium difficile* infection in a multi-center prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2015;61(12):1781-8. <https://doi.org/10.1093/cid/civ749>
 26. Adukauskienė D., Navickienė R., Čyžiūtė J. ir kt. *Clostridium difficile* infekcijos rizikos veiksniai ir kontrolės priemonės. *Sveikatos mokslai*, 2016;26(2):120-124.

WARNING: *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION

D.Adukauskienė, J.Čyžiūtė, R.Mickus, A.Dambrauskienė

Key words: *Clostridium difficile* hospital infection, dynamics of infection, risk factors.

Summary

Over the past decade an epidemic increase of *Clostridium difficile* infection has appeared worldwide, and it still remains the most common health care – associated infection. The aim of our study was to estimate dynamics of *Clostridium difficile* infection during five years period, and to compare an incidence of risk factors, aspects of clinical course and outcomes of patients population during period of 2011 – 2015 yr.

A retrospective study of patients ≥ 18 yr. treated in Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno clinics and diagnosed with *Clostridium difficile* infection (acute diarrhoea and positive reaction of *C. difficile* A and/or B toxin in stools) was carried out. There were seven patients in 2011 yr. and seventy – two in 2015 yr. group. Incidence of *Clostridium difficile* infection increased tenfold in study period. Both groups demographically were homogenous, and patients in 2015 yr. were elder. In the most cases *Clostridium difficile* infection was diagnosed in wards of medical profile. Predominant risk factors for *Clostridium difficile* infection there were antibiotic use and immunosuppression. Cefuroxime was the most common antibiotic used prior *Clostridium difficile* infection. Three fifths of *Clostridium difficile* infection there were of nosocomial origin. An increase of recurrent *Clostridium difficile* infection during five years period was observed. The complication – admission to Intensive Care Unit due to *Clostridium difficile* infection was associated with lethal outcome of critical state patients.

Correspondence to: cyziute@gmail.com

Gauta 2019-02-04