

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI IR KLINIKOS YPATUMAI: VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖS SANTAROS KLINIKŲ INFEKCINIŲ LIGŲ CENTRO PATIRTIS 2011–2017 METAIS

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION'S RISK FACTORS AND CLINICAL  
MANIFESTATIONS AMONGST PATIENTS, HOSPITALISED IN VILNIUS UNIVERSITY  
SANTAROS CLINICS INFECTIOUS DISEASES CENTER BETWEEN YEAR 2011 AND 2017**



**Gyd. Gabrielė Gaižutytė-Monteleone**  
Vilniaus universiteto ligoninės  
Santaros klinikų Infekcinių ligų centras



**Gyd. Eglė Budrytė**  
Vilniaus universiteto ligoninės  
Santaros klinikų Infekcinių ligų centras



**Prof. Raimonda Matulionytė**  
Vilniaus universiteto ligoninės  
Santaros klinikų Infekcinių ligų centras

## Santrauka

Darbo tikslas: įvertinti, kokie rizikos veiksniai dominavo 2011–2017 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centre (VUL SK ILC) gydant *C. difficile* infekciją, palyginti pirminių atvejų ir recidyvų klinikinę išraišką, įvertinti, kokiais tyrimo metodais dažniausiai buvo nustatoma ši infekcinė liga.

Metodika: atlikta retrospektyvioji VUL SK ILC 2011–2017 metais gydytų *C. difficile* infekcijos atvejų apžvalga.

Rezultatai: tiriamuoju laikotarpiu gydyti 144 *C. difficile* infekcijos atvejai. Amžiaus mediana viršijo 65 metus. Tarp pirmą kartą *C. difficile* infekcija sirgusių pacientų moterų buvo daugiau (69,9 proc.). Daugiau nei pusė pacientų per pastaruosius 6 mėnesius buvo hospitalizuoti dėl kitų ligų (63 proc.). Dauguma (77,4 proc.) pacientų per pastaruosius 6 mėnesius iki hospitalizacijos buvo vartoję antibiotikų. Amžius, hospitalizacijos trukmė, leukocitų skaičius, C reaktyviojo baltymo, kalio koncentracija, bendrojo baltymo ir albumino koncentracijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp pirminių atvejų ir recidyvų ( $p>0,05$ ). Dažniausiai VUL SK ILC *C. difficile* buvo diagnozuojama nustačius išmatose toksinus A ir B (89 proc.), gerokai rečiau – naudojant PGR (5 proc.).

Išvados: Vyresnis amžius, moteriškoji lytis, antibiotikų vartojimas, hospitalizacija terapinio profilio skyriuje per pastaruosius 6 mėnesius buvo dažniausi *C. difficile* infekcijos rizikos veiksniai VUL SK ILC. Pirminių atvejų ir recidyvų laboratorinių tyrimų duomenys, pacientų amžius ir hospitalizacijos trukmė statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

**Raktažodžiai:** *Clostridium difficile*, infekcija, rizikos veiksniai, diagnostika

## Summary

Aim: To evaluate *Clostridium difficile* infection's risk factors prevalence amongst patients, hospitalised in Vilnius University Santaros Clinics Infectious Diseases Center between year 2011 and 2017. To compare clinical manifestation of primary and recurrent infection. To evaluate diagnostic methods.

Methods: Retrospective overview of *C. difficile* infection cases, diagnosed at Vilnius University Santaros Clinics Infectious Diseases Center between year 2011 and 2017.

Results: During investigated period of time, 144 *C. difficile* infection cases were diagnosed. 69.9% of those diagnosed with *C. difficile* enterocolitis were women. Patient's age median – 65 year. Majority of patients (77.4%) used antibiotics during 6 past months. More than a half of patients (63%) was hospitalized during 6 past months due to other conditions. Age, hospitalization time, leucocytosis, C-reactive protein, potassium concentration, total protein and albumin level between primary and recurrent cases did not differ significantly ( $p>0.05$ ). *C. difficile* diagnostic methods – toxins A and B (89%), PCR (5%).

Conclusions: Most common risk factors of *C. difficile* infection were elder age, female gender, use of antibiotics, hospitalisation in therapeutic profile unit during past 6 months. There was no significant difference between laboratory test results of primary and recurrent cases.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, infection, risk factors, diagnostic.

## Ivadas

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) yra sporas formuojanti gramteigiama bakterija, aptinkama aplinkoje arba žmogaus žarnyne kaip mikrobiotos dalis. Sveikų žmonių populiacijoje 2–15 proc. asmenų išmatose yra nustatoma *C. difficile*, šis skaičius didesnis vaikų ir ligoninėje gydomų pacientų populiacijoje. Infekcija plinta fekaliniu-oraliniu keliu. Patekusios į žmogaus organizmą, sporos prasiskverbia pro skrandžio rūgšties barjerą, tampa vegetacinėmis formomis, dauginasi plonajame ir storajame žarnyne, kuriame išskiria toksinus A (enterotoksina) ir B (citotoksina). Šie toksinai sutrikdo žarnyną išklojančio epitelio barjerinę funkciją, pacientas pradeda viduriuoti, išsivysto pseudomembraninis kolitas.

Aprašoma daug rizikos veiksnių, galinčių lemti *C. difficile* infekciją. Vieni jų abejonės nekelia (pvz., antibakterinis gydymas), o kiti nėra pilnai įrodyti (pvz., protonų siurblio inhibitoriai (PSI)). 2013 metais publikuotos 3metaanalizės, kuriose buvo tiriama, kokios antibiotikų grupės yra svarbiausi rizikos veiksniai hospitalinei ir visuomenėje įgytajai *C. difficile* infekcijai išsivystyti. Abiejose grupėse didžiausią įtaką *C. difficile* infekcijai išsivystyti turėjo klindamicinas, cefalosporinai ir fluorochinolonai, mažiausią – tetraciklinai, makrolidai ir penicilinai. Tarp kitų rizikos veiksnių minimi: vyresnis amžius ( $\geq 65$  metai), moteriškoji lytis, ankstesnė hospitalizacija, imunosupresinių vaistų vartojimas, chemoterapija, uždegiminės žarnyno ligos, lėtinės inkstų ir kepenų ligos. Prieštarinai vertinamas PSI vartojimas.

Infekcija paprastai pasireiškia viduriavimu vandeningomis, nesuformuotomis išmatomis ( $>3$  k./p.), kurios gali būti su krauju, gleivių priemaišomis. Viduriavimas, pasireiškiantis kartu su pilvo skausmu ir spazmais, yra varginantis. Pacientai gali skųstis pykinimu, apetito praradimu, svorio kritimu, karščiavimu. Apžiūrint pacientą, pastebimas sumažėjęs odos turgoras, sausos gleivinės, skausminga pilvo palpacija. Auskultuojant girdima suaktyvėjusi žarnų peristaltika. Esant žarnyno perforacijai ar peritonitui – motorika neišklausoma. Sunkiai sergantiems pacientams gali pasireikšti šoko požymiai – hipotenzija, tachikardija, sutrikusi neurologinė būklė.

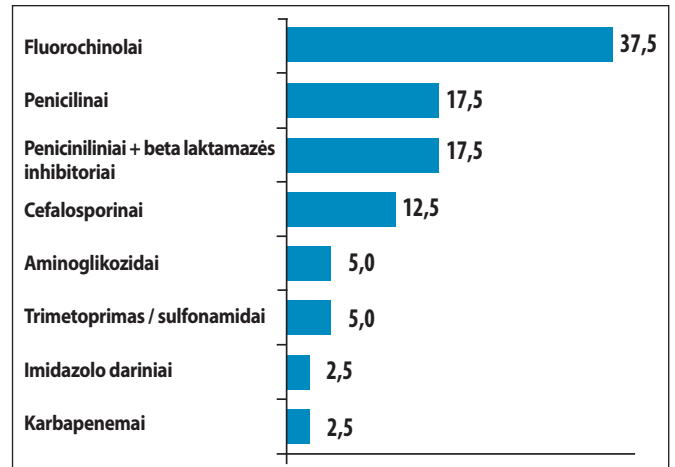
*C. difficile* infekcijos diagnozė pasaulyje patvirtinama laboratoriniais išmatų tyrimais.

Šio darbo tikslas buvo įvertinti, kokie literatūroje aprašyti rizikos veiksniai dominavo 2011–2017 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centre (VUL SK ILC) gydant *C. difficile* infekciją, palyginti pirminių atvejų ir recidyvų klinikinę išraišką, įvertinti, kokiais tyrimo metodais dažniausiai buvo nustatoma ši infekcinė liga.

## Metodika

Atlikta retrospektyvioji VUL SK ILC 2011–2017 metais gydytų *C. difficile* infekcijos atvejų apžvalga. *C. difficile* in-

1 pav. Antibiotikų vartojimas pastaruosius 6 mėnesius (proc.)



fekcija diagnozuota vadovaujantis vadovaujantis būdingais klinikiniais požymiais ir teigiamais laboratorinių tyrimų rezultatais. Rizikos veiksnių paplitimas vertintas tarp pirminių ligos atvejų. Recidyvais laikyti atvejai, kai stacionare nustatyta ir gydyta *C. difficile* infekcija, būklei pagerėjus ir pacientą išrašius į namus, atsinaujino. Statistinė duomenų analizė atlikta *Microsoft Excel 2007* ir *SPSS 20* programomis.

## Rezultatai

Tiriamuoju laikotarpiu gydyti 144 *C. difficile* infekcijos atvejai (1 tiriamasis pašalintas dėl neteisingos diagnozės). Dažniausiai VUL SK ILC *C. difficile* buvo diagnozuojama nustatant toksinus A ir B (89 proc.), gerokai rečiau naudojant PGR (5 proc.).

114 (79,7 proc.) atvejų buvo pirminiai, 15 (10,5 proc.) – pirminiai recidyvai, 14 (9,8 proc.) – kartotiniai recidyvai. Amžiaus mediana viršijo 65 metus. Tarp pirmą kartą *C. difficile* infekcija sirgusių pacientų moterų buvo daugiau (69,9 proc.). Dauguma (77,4 proc.) pacientų per pastaruosius 6 mėnesius iki hospitalizacijos buvo vartoję antibiotikų: 34,8 proc. – 1 preparatą, 42,6 proc. –  $\geq 2$  preparatus. Tarp vartoto 1 antibakterinio preparato dažniausi buvo fluorochinolonai (37,5 proc.), penicilinai ir penicilinai su beta laktamazės inhibitoriais (po 17,5 proc.) (1 pav.).

Daugiau nei pusė pacientų per pastaruosius 6 mėnesius buvo hospitalizuoti dėl kitų ligų (63 proc.), dažniau terapinio pobūdžio skyriuose (71 proc.). Iki susirgimo *C. difficile* sukeltu enterokolitu 20,1 proc. pacientų buvo gydyti VUL SK ILC. Kiti literatūroje minimi *C. difficile* infekcijos rizikos veiksniai – imunosupresinių vaistų, PSI vartojimas, lėtinė inkstų liga – buvo reti (mažiau nei 10 proc.).

Nustatytas *C. difficile* infekcijos skaičiaus didėjimas per pastaruosius 7 metus – nuo 1 atvejo 2011-aisiais iki 98 atvejų 2017-aisiais (2 pav.).

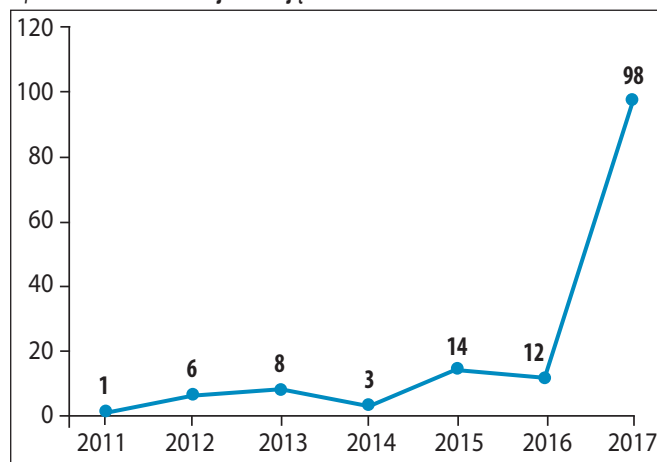
Amžius, hospitalizacijos trukmė, leukocitų skaičius, C reaktyviojo baltymo, kalio koncentracija, bendrojo baltymo ir

albumino koncentracijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp pirminių atvejų ir recidyvų ( $p > 0,05$ ).

### Diskusija

Retrospektyvusis apžvalginis tyrimas atskleidė susirgimo *C. difficile* infekcijos skaičiaus didėjimą per pastaruosius 7 metus – nuo 1 atvejo 2011-aisiais iki 98 atvejų 2017-aisiais. Nors tirta tik *C. difficile* infekcijos nustatytų atvejų kohorta, galima teigti, kad infekcijos skaičiaus augimas buvo ir kitose Lietuvos gydymo įstaigose. Panaši tendencija stebima daugelyje išsivysčiusių šalių. Siekiant kontroliuoti ir sumažinti sergamumą *C. difficile* infekcija dažnį, rekomenduojama minimizuoti didelės rizikos antibiotikų skyrimą ir gydymo jais trukmę, mažinti bendrą skiriamų antibiotikų skaičių. Svarbu kaip įmanoma greičiau baigti gydymą antibiotiku, sukėlusiu viduriavimą, nes pavėluotas nutraukimas gali didinti *C. difficile* infekcijos pasikartojimo riziką. Rekomenduojama dėl *C. difficile* infekcijos tirti visus ūmiai susirgusius pacientus, turinčius *C. difficile* infekcijos rizikos veiksnių ir per pastarąsias 24 val. pasituštinusius  $\geq 3$  kartus nesuformuotomis išmatomis.

2 pav. *C. difficile* infekcijos atvejų skaičius VUL SK ILC 2011–2017 metais



### Išvados

Vyresnis amžius, moteriškoji lytis, antibiotikų vartojimas, hospitalizacija terapinio profilio skyriuje per pastaruosius 6 mėnesius buvo dažniausi *C. difficile* infekcijos rizikos veiksniai VUL SK ILC. Pirminių atvejų ir recidyvų laboratorinių tyrimų duomenys, pacientų amžius ir hospitalizacijos trukmė statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

### Literatūra:

1. De Pestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of Clostridium difficile Infection. J Pharm Pract. 2013 Oct;26(5):464–75.
2. Kola A, Wiuff C, Akerlund T, et al. Survey of Clostridium difficile infection surveillance systems in Europe, 2011. Eurosurveillance. 2016 Jul 21;21(29):30291.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridium difficile infections. Surveillance protocol version 2.3. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/European-surveillance-clostridium-difficile-v2point3-FINAL\\_PDF3.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/European-surveillance-clostridium-difficile-v2point3-FINAL_PDF3.pdf)
4. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2013 Sep 1;68(9):1951–61.
5. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014 Apr 1;69(4):881–91.
6. Brown KA, Khanafer N, Danem et al. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2013 May;57(5):2326–32.
7. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital in patients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CanMedAssoc J. 2004 Jul 6;171(1):33–8.
8. Prieiga internetu [2018-10-05]: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/67-s2.0-4b769b74-83cd-49ba-8a15-099957276791>.
9. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014 Apr 1;69(4):881–91.
10. Prieiga internetu [2018-09-05]: <http://www.medscape.com/viewarticle/888555>.