

# KLINIKINIS *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJOS ATVEJIS IR PADĖTIS LATVIJOJE

B. Rozentalė, V. Kiusė, I. Ažinja, I. Tolmanė, S. Orlova, K. Abeltinja, L. Ivančenko

Rygos vakarinės ligoninės Latvijos infektologijos centro stacionaras

K. Rodionovos Latvijos universitetas

## Įvadas

Viduriavimas po antibiotikų vartojimo yra viena aktualesnių šiuolaikinės medicinos problemų. Pastarąjį dešimtmetį *Clostridium difficile* infekcija tapo dažniausia infekcija, kuri diagnozuojama pacientams, sergantiems infekciniu kolitu po antibiotikų vartojimo. Dėl didėjančio plataus spektro antibiotikų vartojimo vis dažniau diagnozuojama atsparių *Clostridium difficile* štamų. 2010–2015 metais Latvijoje diagnozuota apie 115 *Clostridium difficile* atvejų per metus. Nuo 2013 metų stebima šios infekcijos dažnėjimo tendencija. 2018 metais Latvijoje buvo apie 1 mln. 934 tūkst. gyventojų, 2012 metais registruotas 91 *Clostridium difficile* atvejis: 37 – vyrams, 54 – moterims, 3 atvejai baigėsi mirtimi. 2013 metais nustatyta 114 ligos atvejų: 32 – vyrams, 82 – moterims. 2014 metais nustatyti 185 susirgimo *Clostridium difficile* žarnyno infekcija atvejai: 71 – vyrams, 114 – moterims, vienas atvejis baigėsi mirtimi.

## Klinikinis atvejis

2018 metų vasario 1 dieną ligonis H., gimęs 1980 metais, skubos tvarka atvežtas į Latvijos infekcinių ligų centrą. Greitosios pagalbos felčeriai pacientui įtarė ūminį tonzilitą. Priėmimo skyriuje pacientas skundėsi karščiavimu iki 38,2 °C, gerklės skausmu, sausu kosuliu. Pacientas teigė, kad susirgo ūmiai sausio 14 dieną, kai atsirado gerklės skausmas ir karščiavimas iki 39,8 °C. Pačią pirmąją ligos dieną pacientas kreipėsi į šeimos gydytoją, kuris diagnozavo ūminį tonzilitą ir paskyrė antibakterinį gydymą (pacientas antibiotikų pavadinimo neprisiminė). Pradėjus vartoti antibakterinį gydymą, pacientas jautė pagerėjimą, išnyko simptomai, tačiau sausio 28 dieną paciento būklė staiga pablogėjo, pacientas pakartotinai karščiavo, ėmė skaudėti gerklę. Dėl būklės pablogėjimo pacientas kreipėsi į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Pacientą konsultavę gydytojai, otolaringologas ir pulmonologas, patvirtino ūminio tonzilito diagnozę. Tuo metu atliktuose tyrimuose stebėta leukocitozė –  $18,6 \times 10^9/l$ , padidėjęs C reaktyvusis baltymas (CRB) – 46 g/l. Atliktoje krūtinės ląstos rentgenogramoje pokyčių ne-

buvo. Koreguotas paciento gydymas, skirtas klaritromicinas po 500 mg 2 k./d. Nepaisant skirto gydymo, pacientui išliko karščiavimas ir gerklės skausmas.

Iš epidemiologinės anamnezės žinoma, kad pacientas nerūko, per pastarąjį mėnesį nebuvo išvykęs iš Latvijos, neigė kontaktą su sergančiais užkrečiamosiomis ligomis. Gyvena šeimoje, kurioje pastaruoju metu visi sveiki. Prieš susirgdamas pacientas nuolatinio darbo neturėjo, lėtines ligas, operacijas, alergiją vaistams neigė.

Objektyvios apžiūros metu bendra būklė buvo patenkima. Periferiniai limfmazgiai nebuvo padidėję. Sąnariai bei pakitimų. Žiočių lankai ir tonzilės paraudusios. Kvėpavimas nepasunkėjęs – 16 k./min. Abipus plaučiuose išklausomas vezikulinis alsavimas, išklausomi karkalai abiejų plaučių apatinėse dalyse. Širdies susitraukimų dažnis – 80 k./min. Arterinis kraujo spaudimas – 120/80 mm Hg. Liežuvis drėgnas, padengtas nedideliu baltu apnašu. Palpuojant pilvas minkštas, neskausmingas visame plote. Kepenys nepadidėjusios. Duzurijos nenustatyta. Periferinių edemų nebuvo. Meninginių, židinių simptomų nebuvo.

Infekcinių ligų ligoninėje atliktuose tyrimuose CRB buvo padidėjęs iki 110 mg/l, leukocitų  $9,5 \times 10^9/l$ , A ir B tipo gripas neigiami. Pacientui suformuluota pneumonijos diagnozė, gydymui skirtas ceftriaksonas po 2 g/p. į veną. Praėjus 2 val. po antibiotiko suleidimo, pacientas pasiskundė odos niežėjimu, paraudimu. Pacientui nutrauktas gydymas ceftriaksonu, skirtas gydymas antihistamininiais preparatais. Kitą dieną antibakterinis gydymas pakeistas į ciprofloksaciną po 400 mg į veną 2 k./p. Atipinės pneumonijos sukėlėjų mikrobiologiniu tyrimu nenustatyta, taip pat kraujo tyrimai nerodė atipinės pneumonijos. Pakartojus krūtinės ląstos rentgenogramą, pakitimų plaučiuose stebėta nebuvo. Ketvirtą ligos parą paciento būklė pagerėjo, tačiau po paros pacientas pasiskundė pykinu, karščiavimu iki 38,4 °C, viduriavimu. Apčiuopos metu paciento pilvas buvo jautrus visame plote, tačiau be peritonitui būdingų simptomų. Pacientui įtarta *Clostridium difficile* sukelta žarnyno infekcija, skirtas gydymas metronidazolo peroralinėmis tabletėmis po 500 mg kas 8 val. Išmatose nustatyta

*Clostridium difficile* PGR metodu ir GDH. Trečią enterito gydymo parą stebėta teigiama paciento būklės dinamika. Vasario 9 dieną pacientas išrašytas iš Infekcinių ligų centro, galutinė diagnozė – ūminis faringitas. *Clostridium difficile* enteritas. Padidėjęs jautrumas ceftriaksonui (2018 02 01).

Pacientui rekomenduota tęsti antibakterinį gydymą metronidazolu iki pilno kurso 10 dienų, dozė nekoreguota, vartoti prebiotikus.

Pacientas pakartotinai suviduriavo vasario 21 dieną, skundėsi viduriavimu iki 7 k./d., pilvo skausmu, labiau apatinėje pilvo dalyje, šaltkrėčiu. Pacientas kreipėsi į polikliniką, kurioje buvo atliktas išmatų tyrimas, išmatose nustatytas *Clostridium difficile* B toksinas. Budinčio gydytojo sprendimu, pacientas vasario 27 dieną hospitalizuojamas. Pirminės apžiūros metu pacientas hemodinamiškai stabilus, pilvas čiupiant be peritonito požymių, kūno temperatūra 37,5 °C. Bendrasis kraujo tyrimas ir biocheminiai kraujo tyrimai buvo be pakeitimų, žmogaus imunodeficitu viruso tyrimas neigiamas, pilvo organų ultragarsiniu tyrimu pakeitimų vidaus organuose nenustatyta. Hospitalizacijos metu nustatyta diagnozė – pakartotinis *Clostridium difficile* enterokolitas. Skirta intraveninė ir peroralinė skysčių rehidratacinė terapija, peroralinis vankomicinas po 125 mg kas 6 val., probiotikai, omeprazolas. Nustatytas *Clostridium difficile* GDH, išmatų pasėlyje patogeninių žarnyno bakterijų augimo nebuvo. Skirtas gydymas buvo efektyvus, 3 hospitalizacijos dieną pacientas jautėsi geriau. Kovo 7 dieną pacientas išrašytas iš ligoninės. Galutinė klinikinė diagnozė liko pakartotinis *Clostridium difficile* enterokolitas. Rekomenduota tęsti prebiotikus.

Praėjus 4 paroms, kovo 11 dieną, pacientas pasituštino su gleivėmis iki 10 k./d., taip pat jautė šaltkrėtį, skausmą krūtinės ląstoje. Pacientui atlikti biocheminiai ir bendrasis kraujo tyrimas, nustatyta leukocitozė –  $12,7 \times 10^9/l$ , CRB nedaug padidėjęs – iki 8,5 mg/l, pilvo ultragarsinis tyrimas – abu be pakeitimų. Nustatyta preliminari diagnozė – ūminis enteritas, pakartotinė *Clostridium difficile* infekcija, todėl pacientas hospitalizuotas. Skirta intraveninė ir peroralinė skysčių rehidratacinė terapija, probiotikai, omeprazolas. Šį kartą išmatų tyrime nustatytas *Clostridium difficile* GDH, taip pat A ir B toksinai, skirtas gydymas vankomicinu po 125 mg kas 6 val. 21 dieną. Hospitalizacijos metu paneigtos parazitinės žarnyno infekcijos, išmatų pasėlyje patogeninių bakterijų augimo nebuvo. Gydant paciento būklė pradėjo gerėti, gydymas nekoreguotas, pacientas namo išleistas balandžio 3 dieną.

### Padėtis Latvijoje

Aprašytu klinikiniu atveju pacientas yra jauno amžiaus (37 metų), prieš tai niekuo nesirgęs. Pacientas dėl ūminio tonzilito vartojo 4 skirtingus antibakterinius preparatus, 2 kartus buvo pakartotinai hospitalizuotas dėl *Clostridium difficile* recidyvuojančios infekcijos.

2015 metais Latvijoje atliktas retrospektyvusis tyrimas, kuriame tirti 60 pacientų, gydytų Infekcinių ligų centre 2014–

2015 metais, kuriems nustatyta *Clostridium difficile* infekcija. Tyrimo tikslas – nustatyti rizikos veiksnius, didinančius sergamumą šia infekcija, veiksnius galinčius turėti įtaką ligos eigai, taip pat antibiotikų vartojimo priežastis hospitalizacijos metu. Visiems pacientams *Clostridium difficile* patvirtinta PGR arba ELISA laboratoriniais tyrimais, pacientai viduriavo daugiau nei 3 k./d. hospitalizacijos dieną, liga buvo vidutinio sunkumo arba sunki. Analizuoti duomenys: intoksikacijos laipsnis, antibakterinis gydymas iki hospitalizacijos, paciento amžius, ligos eiga, CRB pokyčiai, leukocitų kiekis kraujyje, viduriavimo dažnis pirmąją gydymo parą.

Iš 60 tirtų pacientų 83 proc. liga buvo vidutinio sunkumo, 17 proc. – sunki. Dažniausios antibiotikų vartojimo priežastys iki hospitalizacijos buvo: viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų ligos (20 pacientų), pooperacinis antibakterinis gydymas (19 pacientų), dėl urogenitalinių infekcijų (9 pacientai), dėl kitų infekcinių ligų (9 pacientai) ir dėl onkologinės ligos (3 pacientai). Pasiskirstymas pagal amžių: 1 pacientas – iki 20 metų, 2 pacientai – nuo 21 iki 30 metų, 6 pacientai – nuo 31 iki 40 metų, 3 pacientai – nuo 41 iki 50 metų, 5 pacientai – nuo 51 iki 60 metų, 8 pacientai – nuo 61 iki 70 metų, 19 pacientų – nuo 71 iki 80 metų, 14 pacientų – nuo 81 iki 90 metų, 2 pacientai – vyresni nei 91 metų. Sunki būklė nustatyta vyresniems nei 61 metų pacientams, 10 proc. – nuo 61 iki 70 metų, 50 proc. – nuo 71 metų iki 80 metų, 40 proc. – nuo 81 iki 90 metų. Pacientams, sergantiems sunkia liga, leukocitozė buvo didesnė nei pacientams, kuriems liga buvo vidutinio sunkumo ( $p=0,027$ ). CRB reikšmingai didesnis buvo sunkios ligos grupėje ( $p=0$ ). Viduriavimo skaičius per dieną abiejose grupėse buvo panašus. Vidutinio sunkumo pacientai vidutiniškai tuštinosi 5,22 k./d., sunkesne ligos forma sergantys pacientai vidutiniškai tuštinosi 6,6 k./d. ( $p=0,21$ ). Iš lydinčių ligų dažniausios buvo kardiologinės (64 proc. pacientų), chirurginės (38 proc.), šlapimo sistemos (37 proc.), kvėpavimo sistemos (37 proc.), nervų sistemos (25 proc.), lėtinės infekcijos (23 proc.), endokrininės sistemos (23 proc.), virškinimo sistemos (21 proc.), hematologinės (14 proc.) ir onkologinės (7 proc.). Sunkesne ligos forma sergančių tiriamųjų grupėje 1 pacientas sirgo 3,2 lydinčios ligos, vidutinio sunkumo grupėje – 2,72 lydinčios ligos.

### Apibendrinimas

Apibendrinant reikėtų paminėti, kad amžius yra svarbus veiksnys, lemiantis ligos eigą. Dažniau *Clostridium difficile* enterokolitas diagnozuotas pacientams, kurių vidutinis amžius buvo 67 metai. Pacientai, kurių amžius buvo nuo 61 metų, dažniau sirgo sunkia ligos forma. Vidutinis ligos amžius sunkios ligos formos grupėje buvo 79 metai. Leukocitozė ir CRB padidėjimas yra susijęs su sunkia ligos eiga. CRB yra statistiškai patikimesnis rodiklis nei leukocitozė. Lydinčių ligų skaičius ir viduriavimo dažnis neturėjo reikšmės ligos eigai.

Parengė Greta Jagučianskaitė