

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE SUKELTAS ENTEROKOLITAS: DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO AKTUALIJOS



Gyd. Estela Tamašauskienė  
Kauno klinikinė ligoninė



Gyd. Indrė Jonikaitė  
Kauno klinikinė ligoninė

## Įvadas

*Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) – gramteigiama, anaerobinė, sporas formuojanti ir toksinus produkujanti bakterija, plačiai paplitusi aplinkoje, ypač dirvožemyje [1, 2]. *Cl. difficile* sporos su išmatomis patenka į aplinką ir gali mėnesiais ar metais išlikti ant aplinkos daiktų (pvz., ant drabužių ar patalynės), o patekusios į storąjį žarnyną subręsta [2]. *Cl. difficile* sveiko suaugusio žmogaus normalioje žarnyno mikrofloroje sudaro apie 0,01–0,001 proc., bet vartojant antibiotikus šie skaičiai gerokai padidėja – net iki 15–40 proc. [3]. 1978 metais ši bakterija pirmą kartą buvo identifikuota kaip su antibiotikų vartojimu susijusio kolito priežastis. Antibiotikų vartojimas yra svarbiausias *Cl. difficile* infekcijos (CDI) rizikos veiksnys, lemiantis normalios žarnyno floros pusiausvyros suardymą; to padarinys – sumažėjęs žarnų gleivinės gebėjimas pasipriešinti *Cl. difficile* kolonizacijai [1]. *Cl. difficile* produkuojami toksinai pažeidžia žarnų gleivinę ir sukelia ligą, kuri gali pasireikšti lengvu, savaime praeinančiu viduriavimu, pseudomembraniniu kolitu, toksiniu storosios žarnos išsiplėtimu, žarnos perforacija, sepsiu ir mirtimi [2].

## Rizikos veiksniai

Svarbiausias CDI rizikos veiksnys – antibiotikų, ypač ilgalaikis, skirtingų antibiotikų grupių, vartojimas [1, 4]. Net vienkartinė ikioperacinei profilaktikai skirta antibiotiko dozė didina *Cl. difficile* kolonizacijos ir simptominės ligos riziką. CDI rizika didėja vartojant antibiotikus ir išlieka 3 mėnesius po jų nutraukimo (didžiausia rizika yra vartojant antibiotikus ir 1 mėnesį po jų nutraukimo) [4]. Skirtingų antibakterinių vaistų ar jų grupių įtaka CDI išsivystymui pateikta 1 lentelėje.

Kiti CDI rizikos veiksniai yra vyresnis amžius (>65 metų), gydymas stacionare, lėtinės ligos (pvz., lėtinės kepenų, inkstų, uždegiminės žarnų, onkologinės), chemoterapija, žmogaus imunodeficito viruso infekcija, solidinių organų, taip pat kaulų čiulpų transplantacija (recipientai). Sergantys uždegiminėmis žarnų ligomis, ypač opiniu kolitu, pacientai turi didesnę ne tik pirminę, bet ir pasikartojančios infekcijos, taip pat kolektomijos ir mirštamumo riziką. CDI yra susijusi su gastrointestalinėmis operacijomis ir manipuliacijomis, enteriniu maitinimu, mažu vitamino D kiekiu organizme. Nors egzistuoja epidemiologinis ryšys tarp CDI ir protonų siurblio inhibitorių (PSI) vartojimo ir ilgalaikis PSI vartojimas sumažina virškinimo trakto mikrobiotos įvairovę, šių vaistų vaidmuo CDI patogenezėje išlieka neaiškus. Perteklinis PSI vartojimas visuomet turėtų būti nutrauktas, tačiau trūksta duomenų, kad tai galėtų pasitarnauti kaip CDI profilaktikos priemonė. PSI patys sukelia diarėją, taip padidindami tikimybę, kad juos vartojantys pacientai bus ištirti dėl CDI. Pirminei CDI profilaktikai probiotikų skirti nerekomenduojama [4].

## Atvejo apibrėžimas ir diagnostika

CDI taikomi standartizuoti atvejų apibrėžimai:

- hospitalinė CDI (angl. *healthcare facility-onset* – HO) – infekcija, nustatyta >3 dienas po hospitalizavimo (4 ar vėlesnę hospitalizavimo dieną);
- visuomenėje pasireikšusi, su sveikatos priežiūros įstaigomis susijusi CDI (angl. *community-onset, healthcare facility-associated* – CO-HCFA) – infekcija, pasireiškianti per 28 dienas išvykus iš sveikatos priežiūros įstaigos;
- visuomenėje įgyta CDI (angl. *community-associated* –

1 lentelė. Skirtingų antibakterinių vaistų ir jų grupių įtaka CDI išsivystymui [4–6]

Didelė rizika	Vidutinė rizika	Maža rizika
II, III, IV kartos cefalosporinai	Amoksiklavas	Aminoglikozidai
Klindamicinas	Makrolidai	Vankomicinas
Fluorochinolonai	Amoksicilinas / ampicilinas	Trimetoprimas
Aztreonamas		Tetraciklinai
Karbapenemai		Piperacilinas / tazobaktamas
		Benzilpenicilinas

2 lentelė. Diagnostinių CDI metodų palyginimas [4]

Diagnostinis testas	Testo jautrumas	Testo specifiškumas	Nustatoma medžiaga
Toksigeninė kultūra (TC)	Aukštas	Žemas	<i>Cl. difficile</i> vegetacinės formos ar sporos
Nukleorūgščių amplifikacijos testas (NRAT)	Aukštas	Žemas / vidutinis	<i>Cl. difficile</i> nukleorūgštis (toksinų genai)
Glutamatdehidrogenazės (GDH) nustatymas imunofermentiniu metodu	Aukštas	Žemas	<i>Cl. difficile</i> bendrasis antigenas
Ląstelių kultūros citotoksiškumo neutralizacijos reakcija (CCNA)	Aukštas	Aukštas	Laisvieji toksinai
A ir / ar B toksinų nustatymas imunofermentiniu metodu	Žemas	Vidutinis	Laisvieji toksinai

CA) – infekcija, pasireiškianti per pastarąsias 12 savaičių stacionare negydytiems ligoniams.

Naujas CDI atvejis – pirmą kartą pasireiškę simptomai nustačius teigiamus laboratorinių tyrimų rezultatus (pvz., toksinų nustatymas imunofermentiniu metodu ar teigiamas nukleorūgščių amplifikacijos testas (NRAT)). Pasikartojantis CDI atvejis – per 2–8 savaites pasikartojantys simptomai nustačius teigiamus laboratorinių tyrimų rezultatus [4].

CDI nustatoma, kai yra būdingi klinikiniai požymiai (dažniausiai viduriavimas) ir nustatomi *Cl. difficile* toksinai ar toksigeninė *Cl. difficile* išmatose arba fibrokolonoskopija ir / ar histopatologiniu tyrimu (atlikus kolektomiją ar autopsiją) nustačius pakitimų, būdingų pseudomembraniniam kolitui [4]. Pacientus dėl CDI rekomenduojama tirti naujai atsiradus kliniškai reikšmingam viduriavimui ( $\geq 3$  k. per 24 val., išmatoms esant 5–7 tipo pagal Bristolio išmatų formos skalę (Bristolio išmatų formos skalė pateikta 1 pav.) ir nesant kitų viduriavimo priežasčių (pvz., vidurius laisvinančių vaistų vartojimas per pastarąsias 48 val., uždegiminės žarnų ligos, enterinis maitinimas, intensyvi chemoterapija, kt.) (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*) ar sustiprėjus kitų priežasčių sukeltam viduriavimui, nustačius žarnų nepraeinamumo požymius (vėmimas, išmatų nebuvimas kartu su radiologiniais žarnų išsiplėtimo požymiais) ar toksinį storosios žarnos išsiplėtimą, t. y. *toxic megacolon* (radiologiniai storosios žarnos išsiplėtimo ( $> 6$  cm skersinėje gaubtinės žarnos dalyje) ir sunkaus sisteminio uždegiminio atsako požymiai) [4, 7].

Galimi įvairūs CDI diagnostiniai testai:

- *Cl. difficile* produktų (toksinų ar antigeno) nustatymas: ląstelių kultūros citotoksiškumo neutralizacijos reakcija (CCNA), glutamatdehidrogenazės (GDH) nustatymas, A ir / ar B toksinų nustatymas;
- toksigeninės *Cl. difficile* kultūros nustatymas;
- nukleorūgščių amplifikacijos testas (NRAT): 16S RNR, toksinų genai, GDH genai [7].

Minėtų diagnostinių testų jautrumo ir specifiškumo palyginimas pateikiamas 2 lentelėje.

CDI diagnozei patvirtinti rekomenduojamas kelių pakopų algoritmas, kai pirmasis teigiamas testas patvirtinamas 1 arba 2 patvirtinančiais testais ar nurodytais metodais:

- *Cl. difficile* GDH bei *Cl. difficile* toksinų (A ir B toksinų) nustatymas arba
- *Cl. difficile* GDH bei *Cl. difficile* toksinų (A ir B toksinų) nustatymas, patvirtinant NRAT; arba
- NRAT bei *Cl. difficile* toksinų (A ir B toksinų) nustatymas.

Šis kelių pakopų algoritmas yra pranašesnis nei *Cl. difficile* toksinų (A ir B toksinų) nustatymas ar NRAT, atliekant šiuos testus atskirai.

Jei laboratorija neturi klinikinių pacientų duomenų ir tyrimui priimami visi neformuotų išmatų mėginiai, rekomenduojama naudoti specifiską testą, kaip antai *Cl. difficile* toksinų išmatose nustatymas, kaip dalį kelių pakopų algoritmo, aprašyto aukščiau (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*). Jei pacientai tyrimui kruopščiai atrenkami pagal kliniskus simptomus (kliniškai reikšmingas viduriavimas ( $\geq 3$  k./24 val.), žinios apie antibiotikų terapiją), rekomenduojama naudoti didelio jautrumo testą, kaip antai NRAT, atliekant jį atskirai ar kaip dalį kelių pakopų algoritmo, aprašyto aukščiau (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*). Pasikartojant CDI rekomenduojama nustatyti *Cl. difficile* toksinus išmatose, nes galimas toksigeninės *Cl. difficile* padermės persistavimas. Laboratorija gali padidinti tyrimo specifiškumą, atmesdama išmatų mėginius, kurie nėra skystos ar minkštos konsistencijos [4].

Išmatose nustačius tik *Cl. difficile* GDH, nesant *Cl. difficile* toksinų (A ir B toksinų), negalima atskirti CDI ir asimptominės kolonizacijos. Nustatyta, kad mirštamumo rizika yra didesnė tiems ligoniams, kurių išmatose nustatyti *Cl. difficile* toksinai, palyginti su tais, kuriems išmatose nustatyta tik toksigeninė *Cl. difficile* [7]. Nerekomenduojama tyrimo dėl CDI kartoti nesibaigus tam pačiam

3 lentelė. Sunkaus kolito požymiai (kai nėra kitos šių simptomų priežasties) [7]

Objektyvaus tyrimo duomenys	Karščiavimas >38,5 °C Šaltkrėtis Nestabili hemodinamika, distribucinio šoko klinika Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, kai būtina dirbtinė plaučių ventiliacija Peritonito simptomai ir požymiai Žarnų nepraeinamumo simptomai ir požymiai Kraujo išmatose sergant CDI pasitaiko retai ir šio požymio ryšys su ligos sunkumu yra neaiškus
Laboratorinių tyrimų duomenys	Ryški leukocitozė (periferiniame kraujyje nustatoma leukocitozė >15x10 <sup>9</sup> /l) Kraujo formulės nuokrypis į kairę (neutrofilai sudaro >20 proc. visų leukocitų) Serumo kreatinino padidėjimas >50 proc. nuo viršutinės normos ribos Gerokai sumažėjęs serumo albumino kiekis (<30 g/l)
Atlikus fibrokolonoskopiją ar sigmoidoskopiją, nustatyti pakitimai	Pseudomembraninis kolitas Nepakanka žinių susieti kitus endoskopinius CDI būdingus pakitimus su ligos sunkumu: gleivinės edema, eritema, trapumas, išopėjimas
Vaizdiniai tyrimo metodai	Storosios žarnos (dažniausiai – skersinės gaubtinės žarnos) išsiplėtimas (>6 cm skersinėje gaubtinės žarnos dalyje) Storosios žarnos sienelės sustorėjimas Hiperdensiškas, edemiškas aplink žarnas esantis riebalinis audinys Ascitas, kai nėra kitų priežasčių Haustrų ar gleivinės sustorėjimo, nykščio antspaudo simptomo, pseudopolipų ir plokštelių sąsaja su ligos sunkumu neaiški

viduriavimo epizodui (per 7 dienas) (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*), taip pat tirti (išskyrus epidemiologines studijas) ir gydyti simptomų neįėjusių pacientus. Jei anksčiau CDI testai buvo neigiami, pakartotinai rekomenduojama tirti tuos pacientus, kuriems pasireiškia CDI būdingi simptomai, ypač jeigu jie ryškėja, yra stiprus klinikinis CDI įtarimas. Pakartotinis tyrimas baigus gydymą neturi klinikinės reikšmės, nes net po sėkmingo gydymo >60 proc. pacientų išmatų mėginiai išlieka *Cl. difficile* teigiami. Nerekomenduojama atlikti biologinių žymenų, kaip antai laktoferino, tyrimų (*nėra rekomendacija*). Įtariant CDI pasikartojimą, tačiau to nepatvirtinus laboratoriniais tyrimais, empirinis gydymas nerekomenduojamas, nes gali būti ne tik nereikalingas, bet ir žalingas mikrobiomo atsikūrimui [4].

## Sunkumo kriterijai

CDI laikoma sunkia, kai yra ryški leukocitozė (periferiniame kraujyje nustatoma leukocitozė >15x10<sup>9</sup>/l); serumo kreatininas yra ≥133 μmol/l arba serumo kreatinino padidėjimas ≥1,5 karto nuo buvusio iki ligos [4, 7].

Fulminantinė infekcija (*ankstesnėse rekomendacijose ši ligos forma vadinta sunkia*) – CDI, komplikauta hipotenzija, šoku, žarnų nepraeinamumu ar toksiniu storosios žarnos išsiplėtimu [4]. CDI laikoma fulminantine, kai yra vienas ar daugiau sunkaus kolito požymių (*sunkaus kolito požymiai pateikiami 3 lentelėje*) ir / ar vienas ar daugiau nepalankios ligos eigos prognozės veiksnių (hematologinės ligos ar inkstų funkcijos nepakankamumo atveju, vertinti kritiškai):

- ryški leukocitozė (periferiniame kraujyje nustatoma leukocitozė >15x10<sup>9</sup>/l);
- sumažėjęs albumino kiekis kraujyje (<30 g/l);
- serumo kreatininas ≥133 μmol/l arba serumo kreatinino padidėjimas ≥1,5 karto nuo buvusio iki ligos.

Nesant sunkaus kolito požymių, fulminantinės ligos eigos

rizikos veiksniams priskiriama: amžius ≥65 metai, sunkios greutinės ligos, gydymas intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) ar imunodeficitas [7].

Nors *Cl. difficile* ribotipai 027 bei 078 (pastarasis siejamas su jaunesne populiacija bei visuomenėje įgytąja infekcija) siejami su ligos protrūkiiais, sunkesne ligos eiga ir fatalinėmis išėjimais, PGR ribotipo, kaip ligos sunkumo prognostinio veiksnio, reikšmė yra ribota, nes nustatant diagnozę ribotipas dažniausiai nežinomas, tačiau jį reikėtų atsižvelgti skiriant empirinį gydymą ligos protrūkio metu [7].

Ligos sunkumą galima vertinti pagal ZAR skalę: sunki CDI – ≥2 balai (kiekvienas iš toliau išvardytų veiksnių prilyginamas 1 balui: amžius – >60 metų, temperatūra – >38,3 °C, albuminas – <2,5 g/dl, leukocitozė – >15x10<sup>9</sup>/l; kiekvienas iš toliau išvardytų veiksnių prilyginamas 2 balams: endoskopu nustatytas pseudomembraninis kolitas, gydymas ITS) [8, 9].

## Gydymas

Rekomenduojama kaip galima greičiau nutraukti infekciją sukėlusio antibiotiko vartojimą, nes tai gali daryti įtaką ligos recidyvui (*stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo*) ir sumažinti klinikinį atsaką į gydymą.

Užtrukus laboratoriniam ligos diagnozės patvirtinimui (pvz., >48 val.) ar fulminantinės CDI atveju turi būti pradėtas empirinis CDI antibakterinis gydymas (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*), visais kitais atvejais antibiotikų terapija turėtų būti pradėta patvirtinus diagnozę, taip siekiant išvengti per dažno antibiotikų vartojimo ir dauginio mikroorganizmų atsparumo išsivystymo. Istoriškai žarnų peristaltiką slopinančių vaistų vartojimas kartu neskiriant specifinio CDI gydymo nulėmė blogas išėjis [4]. Rekomenduojama vengti žarnų peristaltiką slopinančių vaistų vartojimo [9]. Specifinio nesunkios ligos eigos CDI gydymo papildymas loperamidu gal ir galėtų būti saugus, tačiau šiuo klausimu jokių tyrimų nėra atlikta [4, 9].

4 lentelė. Fulminantinės (ankstesnėse rekomendacijose ši ligos forma vadinta sunkia) CDI rizikos veiksniai [7]

Rizikos veiksnys	Įrodymų lygmuo
Amžius $\geq 65$ metai	A lygio rekomendacija
Ryški leukocitozė (periferiniame kraujyje nustatoma leukocitozė $>15 \times 10^9/l$ )	A lygio rekomendacija
Sumažėjęs albumino kiekis kraujyje ( $<30$ g/l)	A lygio rekomendacija
Serumo kreatininas $\geq 133$ $\mu\text{mol/l}$ arba padidėjęs $\geq 1,5$ karto nuo buvusio iki ligos	A lygio rekomendacija
Gretutinės ligos (sunkios gretutinės ligos ir / ar imunodeficitas)	B lygio rekomendacija

5 lentelė. Pasikartojančios CDI rizikos veiksniai [7]

Rizikos veiksnys	Įrodymų lygmuo
Amžius $>65$ metai	A lygio rekomendacija
Antibiotikų (ne CDI gydyti) vartojimas diagnozavus CDI ir / ar po gydymo	A lygio rekomendacija
Gretutinės ligos (sunkios gretutinės ligos ir / ar inkstų funkcijos nepakankamumas (IFN))	A lygio rekomendacija
CDI praeityje (daugiau nei vienas ligos pasikartojimas)	A lygio rekomendacija
Antacidinių vaistų (PSI) vartojimas	B lygio rekomendacija
Pradinio ligos epizodo sunkumas	B lygio rekomendacija

Pradiniam nesunkios eigos CDI epizodo gydymui vietoj metronidazolo rekomenduojama skirti peroralinį vankomicino 125 mg 4 k./d. arba fidaksomicino 200 mg 2 k./d. 10 dienų kursą (*stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo*). Jei galimybės skirti vankomiciną ar fidaksomiciną nėra, pradiniam nesunkios eigos CDI epizodo gydymui galima skirti metronidazolo 500 mg 3 k./d. 10 dienų kursą. Rekomenduojama vengti pakartotinių ar prailgintų gydymo metronidazolu kursų dėl vaisto kumuliacinio poveikio ir negrįžtamo neurotoksiškumo rizikos (*stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo*). Daugumai pacientų 10 dienų gydymo kursas yra pakankamas. Atsakas į gydymą gali būti uždelstas, ypač pacientams, gydytiems metronidazolu. Jei paciento būklė pagerėja, tačiau po 10 dienų kurso simptomai išlieka, gydymo kursą galima pratęsti iki 14 dienų. Rizika išsivystyti vankomicinui atsparioms enterokokų ir *candida* padermėms mažesnė fidaksomicinu gydytiems pacientams, tačiau laikui bėgant galima fidaksomicinui atsparių enterokokų padermių vystymasis.

Fulminantinės CDI atveju peroraliai arba per nazogastrinio maitinimo zondą skiriamas vankomicinas 500 mg 4 k./d. yra pirmojo pasirinkimo vaistas (*stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo*), o esant žarnų nepraeinamumui papildomai gali būti skiriama vankomicino klizma (500 mg preparato su 100 ml fiziologinio tirpalo kas 6 val.) (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*). Kartu su peroraliniu vankomicinu ar vankomicino klizma turėtų būti skiriamas intraveninis metronidazolas 500 mg kas 8 val., ypač jei nustatytas žarnų nepraeinamumas (*stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo*). Skiriant dideles vankomicino dozes ir siekiant išvengti vaisto kumuliacijos, rekomenduojama tirti vankomicino koncentraciją serume (ypač skiriant ilgą laiką, esant IFN ir žarnų epitelio vientisumo pažeidimui). Nėra atlikta kontroliuojamųjų tyrimų dėl gydymo intraveniniu tigeciklinu (įsotinamoji dozė 100 mg, tęsiant po 50 mg 2 k./d.) ar pasyvios imonoterapijos intraveniniu imunoglobulinu (150–400 mg/kg) nesant atsako į gydymą vankomicinu ir metronidazolu.

Sunkiais atvejais (didėjant leukocitozei  $>25 \times 10^9/l$ , esant dideliu serumo laktato kiekiui ( $\geq 5$  mmol/l)), esant toksiniam storosios žarnos išsiplėtimui, žarnos perforacijai, ūmaus pilvo klini-

kai, ar pacientams, sergantiems sepsiniu šoku ir dauginiu organų disfunkcijos sindromu (inkstų, kvėpavimo, kepenų funkcijos nepakankamumu ar hemodinamikos sutrikdymu), kai būtinas chirurginis įsikišimas, rekomenduojama atlikti dalinę kolektomiją, išsaugant tiesiąją žarną (*stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo*) [4]. Alternatyva – nukreipiamoji kilpinė ileostomija su storosios žarnos lavažu ir pooperacinis antegradinis vankomicino skyrimas per ileostomą bei intraveninio metronidazolo skyrimas (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*) [4, 9, 10].

Jei gydymas efektyvus, viduriavimas sumažėja ar pasikeičia išmatų konsistencija, regresuoja ir nebeatsiranda naujų sunkios ligos požymių (klinikinių, laboratorinių, radiologinių). Visi kiti atvejai vertinami kaip gydymo nesėkmė. Atsakas į gydymą turi būti stebimas kasdien, o vertinamas po 3 ir daugiau dienų, jei paciento būklė neblogėja. Gali užtrukti savaites, kol atsikurs normalus tuštinimosi dažnis ir išmatų konsistencija [7].

## Pasikartojančios CDI gydymas

Pasikartojanti CDI gali būti sukelta tos pačios arba kitos *Cl. difficile* padermės. Gydant pradinį ligos epizodą fidaksomicinu, ligos pasikartojimo dažnis yra mažesnis. Pirmą kartą pasikartojančią CDI vietoj standartinio 10 dienų vankomicino kurso rekomenduojama gydyti peroralinio vankomicino pulsine ir prailginta schema (po standartinio vankomicino 125 mg 4 k./d. 10–14 dienų kurso tęsiamas vankomicino skyrimas 125 mg 2 k./d. 1 savaitę, tęsiant 125 mg 1 k./d. 1 savaitę, toliau skiriant 125 mg kas 2–3 dienas skyrimą 2–8 savaites, tikintis, kad vegetacinės *Cl. difficile* formos bus nuslopintos, kol atsikurs normali žarnyno mikrobiota (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*), arba 10 dienų fidaksomicino kursu (verčiau nei vankomicinu) (*silpna rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo*). Jei pirmasis ligos epizodas buvo gydytas metronidazolu, pirmą kartą pasikartojančią infekciją rekomenduojama gydyti standartinio 10 dienų vankomicino kursu vietoj antro gydymo metronidazolu kurso (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*). Pacientus, kuriems infekcija pasikartojė  $>1$  kartą, rekomenduojama gydyti



6 lentelė. CDI gydymo rekomendacijos [4]

Klinikinis atvejis	Objektyvaus tyrimo ir laboratorinių tyrimų duomenys	Gydymo rekomendacijos	Rekomendacijos / įrodymų lygmuo
Pirmas epizodas, nesunki ligos eiga	Leukocitozė periferiniame kraujyje $\leq 15 \times 10^9/l$ ir serumo kreatininas $< 1,5 \text{ mg/dl}$	VAN 125 mg 4 k./d. 10 dienų arba FDX 200 mg 2 k./d. 10 dienų ARBA Jei galimybės skirti VAN ar FDX nėra: metronidazolas 500 mg 3 k./d. 10 dienų	Stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo Stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo Silpna rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo
Pirmas epizodas, sunki ligos eiga	Leukocitozė periferiniame kraujyje $> 15 \times 10^9/l$ ir serumo kreatininas $> 1,5 \text{ mg/dl}$	VAN 125 mg 4 k./d. 10 dienų arba FDX 200 mg 2 k./d. 10 dienų	Stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo Stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo
Pirmas epizodas, fulminanti ligos eiga	Hipotenzija, šokas, žarnų nepraeinamumas, toksinis storosios žarnos išsiplėtimas	VAN 500 mg 4 k./d. skiriant peroraliai arba per nazogastrinio maitinimo zondą Esant žarnų nepraeinamumui papildomai gali būti skiriama VAN klizma Kartu su VAN vankomicinu ar VAN klizma turėtų būti skiriamas intraveninis metronidazolas 500 mg kas 8 val., ypač jei nustatytas žarnų nepraeinamumas	Stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo (peroralinio VAN skyrimas) Silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo (VAN klizma) Stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo (intraveninio metronidazolo skyrimas)
Pirmasis ligos pasikartojimo epizodas		Jei pirmas ligos epizodas gydytas metronidazolu – VAN 125 mg 4 k./d. 10 dienų ARBA Jei pirmas ligos epizodas gydytas standartiškai – skirti VAN pagal pulsinę ir prailgintą schemą: VAN 125 mg 4 k./d. 10–14 dienų, tęsiant 125 mg 2 k./d. 1 savaitę, toliau tęsiant 125 mg 1 k./d. 1 savaitę, toliau skiriant 125 mg kas 2–3 dienas 2–8 savaites ARBA Jei pirmas ligos epizodas gydytas VAN: FDX 200 mg 2 k./d. 10 dienų	Silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo Silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo Silpna rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo
Antrasis ir kiti ligos pasikartojimo epizodai		VAN, skiriant pulsine ir prailginta schema ARBA VAN 125 mg 4 k./d. 10 dienų, toliau skiriant rifaksiminą 400 mg 3 k./d. 20 dienų ARBA FDX 200 mg 2 k./d. 10 dienų ARBA Žarnyno mikrobiotos transplantacija	Silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo Silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo Silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo Stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo








VAN – vankomicinas, FDX – fidaksomicinas.

peroralinio vankomicino pulsine ir prailginta schema (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*) arba standartiniu 10 dienų vankomicino kursu, po jo skiriant rifaksiminą (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*), arba fidaksomicinu (*silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo*). Žarnyno mikrobiotos transplantacija rekomenduojama dauginio infekcijos pasikartojimo atvejais, esant neefektyviam konservatyviajam gydymui (*stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo*). Manoma, kad tikslinga žarnyno mikrobiotos transplantaciją taikyti ligai pasikartojus bent 2 kartus (esant 3 ligos epizodams). Pacientams, sergantiems uždegiminė-

mis žarnyno ligomis, šio gydymo metodo efektyvumas yra mažesnis. Prieš atliekant žarnyno mikrobiotos transplantaciją, reikalinga skirti įvadinį 3–4 dienų trukmės peroralinio vankomicino kursą, siekiant sumažinti vegetacinių *Cl. difficile* formų skaičių (apibendrintos CDI gydymo rekomendacijos pateikiamos 6 lentelėje).

Nerekomenduojama prailginti CDI gydymo kurso ar atnaujinti CDI gydymą pacientams tęsiant antibiotikų terapiją dėl pagrindinės ligos ar po CDI gydymo netrukus pakartotinai skiriant antibiotikus (*nėra rekomendacijų*). Kol kas nėra perspektyviųjų, atsitiktinės imties tyrimų, kuriais būtų galima pagrįsti antrinės

1 pav. Bristolio išmatų formos skalė

Vertė	Išvaizda	Apibūdinimas
I		Atskiri, kieti gumulėliai, panašūs į riešutus, sunkiai šalinami
II		Dešros pavidalo, bet susideda iš kietų gumulėlių
III		Dešros pavidalo, bet su įtrūkimais paviršiuje, lyg būtų supresuotos
IV		Dešros pavidalo, minkštos, lygaus paviršiaus
V		Atskiri, trumpi, minkšti gabaliukai, pakraščiai aiškūs, lengvai šalinami
VI		Minkšti gumulėliai netvarkingais kraštais, tirštos manų košės konsistencijos
VII		Skysto pavidalo, be jokių kietų gabalėlių

CDI profilaktikos rekomendacijas, tačiau nusprendus skirti antrinę CDI profilaktiką – skirti mažas vankomicino ar fidaksomicino dozes (atitinkamai 125 mg/d. ar 200 mg/d.), kol skiriamas sisteminis antibakterinis gydymas. Veiksniai, darantys įtaką apsisprendimui skirti antrinę CDI profilaktiką: laiko tarpas, praėjęs po ankstesnio CDI epizodo, ankstesnių CDI epizodų skaičius, ankstesnių CDI epizodų sunkumas, išliekantis paciento pažeidžiamumas.

Kol kas yra mažai įrodymų, kad gydymo papildymas cholestiraminu, kolestipoliu ar rifampinu sumažina ligos pasikartojimų dažnį. Keleto rūšių probiotikų, kaip antai *Saccharomyces boulardii* ir *Lactobacillus spp.*, vartojimas galėtų būti naudingas pasikartojančios CDI profilaktikai, tačiau kol kas reikšmingų tai įrodančių klinikinių tyrimų nėra atlikta [4].

### Gydymo perspektyvos

Monokloninis antikūnas bezlotoksumabas (*Zinplava*), veikiantis tiesiogiai toksiną B, prisijungdamas prie jo ir slopindamas jo veikimą (bezlotoksumabas neprisijungia prie toksino A), yra patvirtintas kaip pagalbinis preparatas, skiriamas pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika [4, 9, 11]. Vaisto skiriama 10 mg/kg vienkartinė infuzija per 60 min. Tačiau šis preparatas siejamas su padidėjusia širdies nepakankamumo rizika. Pacientams, sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu, jo vartojimas turėtų būti rezervuotas, būtina įvertinti galimą žalą ir naudą santyki [11, 12].

### Apibendrinimas

CDI – įvairialypė infekcija, galinti pasireikšti lengvu, savaimiškai praeinančiu viduriavimu, pseudomembraniniu kolitu, toksiniu storosios žarnos išsiplėtimu, žarnos perforacija, sepsiu ir

mirtimi. Diagnozei patvirtinti rekomenduojamas kelių pakopų algoritmas. Išmatose nustatant tik *Cl. difficile* GDH, nesant *Cl. difficile* toksinų (A ir B toksinų), negalima atskirti CDI ir asimptominės kolonizacijos. Gydymo pasirinkimas priklauso nuo ligos sunkumo ir ankstesnių ligos epizodų skaičiaus. Deja, kol kas nėra perspektyviųjų, atsitiktinės imties tyrimų, kuriais būtų galima pagrįsti antrinės CDI profilaktikos rekomendacijas.

### Literatūra:

- Al-Jashaami LS, DuPont HL. Management of Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016 Oct;12(10):609-616.
- National Institute for Health and Care Excellence. Clostridium difficile infection: risk with broad-spectrum antibiotics. 2015. Prieiga internetu [2018 09 25]:<https://www.nice.org.uk/advice/esmpb1/chapter/Key-points-from-the-evidence>.
- Budginaitė R., Miciulevičienė J., Zagrebneviene G., ir kt. Clostridium difficile infekcijos epidemiologija ir profilaktika (Metodinės rekomendacijos). Vilnius: Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, 2011, p. 11. Prieiga internetu [2018 09 25]: <http://www.ulac.lt/uploads/downloads/leidiniai/difficile%20met.pdf>.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66 (7): 1-48.
- Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in Clostridium difficile-associated disease. *Gut*. 2008; 57(6): 850-60.
- Kane S. Which Antibiotics Are Most Associated with Causing Clostridium difficile Diarrhea? 2017. Prieiga internetu [2018 09 25]: <https://www.pharmacytimes.com/contributor/sean-kane-pharmd/2017/03/which-antibiotics-are-most-associated-with-causing-clostridium-difficile-diarrhea>.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(2):1-26.
- Gomez-Simmonds A, Kubin CJ, Yoko Furuya E. Comparison of 3 Severity Criteria for Clostridium difficile Infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014; 35(2): 196-199.
- Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 48 leidimas. Printed in the United States of America: „Antimicrobial Therapy“; 2018, p. 256.
- Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. *Annals Of Surgery*. 2011; 254(3):423-7.
- Lee Y, Lim WI, Bloom CL, et al. Bezlotoxumab (Zinplava) for Clostridium Difficile Infection. The First Monoclonal Antibody Approved to Prevent the Recurrence of a Bacterial Infection. *Pharmacy and Therapeutics*. 2017; 42(12):735-738.
- Navalkele BD, Chopra T. Bezlotoxumab: an emerging monoclonal antibody therapy for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. *Biologics : targets & therapy*. 2018; 12:11-21.