

წერეთელი მ., გამაკიბე ე.

### C. difficile ინფექციების კლინიკური თავისებურებები და განვითარების რისკის ფაქტორები

ოსსუ, ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი; დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრი საკითხის აქტუალობა-*Clostridium difficile* ნოზოკომიური დიარეის ყველაზე ხშირი გამომწვევია. მასთანაა დაკავშირებული სამედიცინო მომსახურებასთან დაკავშირებული დანახარჯების მნიშვნელოვანი ზრდა. <sup>1</sup> *C. difficile* სპორისწარმომქმნელი, ანაერ-ობული ბაქტერიაა, რომლითაც კოლონიზებულია პრაქტიკულად ჯანმრთელი მოსახლეობის დაახლოებით 3%. <sup>2,3</sup> *C. difficile*-თი კოლონიზაციის ინციდენ-ტობა იზრდება პაციენტის საავადმყოფოში დაყოფ-ნების ხანგრძლივობის პირდაპირპროპორციულად. *C. Difficile* ინფექციებს ახასიათებს კლინიკური ნიშნების პოლიმორფიზმი: უსიმპტომო მტარებლობა, მსუბუქი, საშუალო სიმძიმის და ძლიერი დიარეა და ფსევდომემბრანოზული კოლიტის განვითარება. *C. Difficile* ინფექციების არაადექვატური მკურნალობის დროს ლეტალობა დაახლოებით 30%-ია. <sup>7,8</sup> *C. difficile* ინფექციები ზრდადი პრობლემაა მთელი მსოფლიოს მაშტაბით, აშშ-ში ყოველწლიურად რეგისტრირდება 250 000 შემთხვევა, რაც იწვევს 14 000 პაციენტის გარდაცვალებასა და ერთ მილიარდზე მეტ აშშ დოლარის დამატებით დანახარჯს. 2000 წლი და 5 2007 წლამდე დაახლოებით 400-ჯერ გაიზარდა *C. Difficile* ინფექციებთან დაკავშირებული სიკვდილობა, რაც უპირატესად *C. difficile*-ს ახლად აღმოცენებული ვირულენტური შტამების ცირკულაციითაა განპირობებული. <sup>9,10</sup>

**კვლევის მიზანი:** თბილისის საავადმყოფოების სომატური განყოფილებების პაციენტებში *C. Difficile* ინფექციების კლინიკური სიმპტომებისა და რისკის ფაქტორების შესწავლა. **პაციენტთა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი:** თბილისის კლინიკების სომატურ განყოფილებებში 48 ან მეტი საათის განმავლობაში ჰოსპიტალიზებული 18 წელზე მეტი ასაკის პაციენტები, რომელთაც 24 საათის განმავლობაში აღენიშნებოდათ 3-ჯერ ან მეტჯერ დეფეკაცია გაუფორმებელი, თხიერი ფეკალური მასებით. *C. difficile* ინფექციები –3 აციენტი, რომელსაც 24 საათის განმავლობაში აღენიშნებოდა 3 ან მეტი დეფეკაცია გაუფორმებელი განავლით და ფეკალური მასის ნიმუშებში ლაბორატორულად დასტურდებოდა *C. Difficile* ინფექციის არსებობა – იმუნოფერმენტული ანალიზით დადებითია *C. difficile*-ს A და/ან B ტოქსინი და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით [პჯრ] ხდება *C. difficile*-ს გლუტამატ დეჰიდროგენაზას (GDH) და A და/ან B ტოქსინების გენების მოლეკულური დეტექცია. <sup>11,12</sup>

**კვლევის მეთოდები:** კვლევაში ჩართული პაციენტების ფეკალური მასების ნიმუშები გროვდებოდა *C. Difficile* ინფექციების კლინიკური სიმპტომების გამოვლენისთანავე. აღნიშნული ნიმუშები ლაბორატორული კვლევისათვის წყალგაუმტარი კონტეინერით იგზავნებოდა დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრის რიჩარდ ლუგარის ლაბორატორიაში. თუ შეგროვილი ფეკალური მასების ნიმუშების ლაბორატორული კვლევა ვერ ტარდებოდა 24 საათის განმავლობაში, ისინი ინახებოდა 4 C ტემპერატურაზე [აღებიდან არაუმეტეს 24 საათის განმავლობაში] ან საყინულეში 20 ° C ტემპერატურაზე. ფეკალური მასების ნიმუშები *C. difficile* A და B ტოქსინების in-vitro პროდუქცია ისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (*tgCBiOMICS* GmbH). სეროლოგიურად დადებითი ფეკალური მასების ნიმუშებიდან ბაქტერიული დნმ-ს იზოლაცია წარმოებდა ZR ფეკალური დნმ-ს კიტის საშუალებით. თითოეულ ბაქტერიულ დნმ-ს ვიკვლევდით პჯრ-ით *C. difficile* გლუტამატ დეჰიდროგენაზა გენისა (*gluD*) და A და B ტოქსინების გენების (*tcdA* and *tcdB*) არსებობაზე. *gluD* გენის დეტექციისათვის ვიყენებდით პრაიმერებს (5'-GTCTTGATGGTTGATGAGTAC-3') და GluD-ას (5'-TTCCTAATTTAGCAGCAGCTTC-3'). *tcdA* გენის დეტექციისათვის: Tox-A-s (5'-TGTTGGAATAGGTGCTGAAG-3') და Tox-A-სს (5'-AGATGGAGATGAGAAAAAGTGA-3') (ECDC), ხოლო *tcdB* გენის დეტექციისათვის NK104 (5'-

GTGTAGCAATGAAAGTCCAAGTTTACGC-3' ) და NK105 (5' -CACTTAGCTCTTTGAT TGCTGCACCT-3').

**შედეგები:** კვლევაში ჩართული იყო 18-დან 80 წლამდე ასაკის 71 პაციენტი. მათ შორის მამაკაცი 55%, ქალი -45%. ლაბორატორიულად *C. Difficile* ინფექციები დაუდასტურდა 12-ს [17%]. აღნიშნულ პაციენტთა ასაკობრივი დიაპაზონი იყო 26-79 წელი, მედიანა -55 წელი. ამასთან 4[33,3%] პაციენტის ასაკი აღემატებოდა 65 წელს. 4 პაციენტი [33,3%] იყო ქალი, 8 კი \_ მამაკაცი [66,7%]. ერთი პაციენტის [ინდოეთის მოქალაქე] გარდა, ყველა პაციენტი იყო საქართველოს მოქალაქე. დიარეის ყველა შემთხვევა განვითარდა სტაციონარში ჰოსპიტალიზაციიდან რამდენიმე დღის შემდეგ [დიაპაზონი 6-25 დღე, მედიანა 14 დღე]. დიარეის ხანგრძლივობის დიაპაზონი იყო 4-14 დღე, მედიანა -8. ყველა პაციენტს დიარეასთან ერთად აღენიშნებოდა მაღალი ცხელება [38 C და მეტი] 11-ს (91.7%) აღენიშნებოდა საშუალო სიმძიმის დიარეა [5-10-ჯერ დეფეკაცია წყლისებური კონსისტენციის ფეკალური მასებით დღეში]. - 1 პაციენტს -ინდოეთის მოქალაქეს [8.3%] აღენიშნა მძიმე დიარეა: დეფეკაცია >10 წყლისებრი ფეკალური მასებით. ჰოსპიტალიზაციისას პაციენტთა დიაგნოზები იყო: პნევმონია -33.3%, გულის იშემიური დაავადება -16.7%, თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის მოშლა -16.7%, პოლიტრავმა -16.7%, სეფსისი -8.3%, ღვიძლის ციროზი 8.3%. პაციენტებს აღენიშნებოდათ თანმხლები დაავადებები: საშარდე გზების ინფექცია 16.7%, შაქრიანი დიაბეტი -8.3%. ყველა პაციენტი დიარეის დაწყებამდე რამდენიმე დღის მანძილზე [დიაპაზონი 6-15 დღე, მედიანა -11 დღე] ღებულობდა ანტიბიოტიკებს. ყველაზე ხშირად გამოიყენებოდა მესამე თაობის ცეფალოსპორინები [58.3%] და კარბაპენემები [25%]. 3 პაციენტი [25%] ერთდროულად იღებდა 2 ან მეტ ანტიბიოტიკს. 6 პაციენტს [50%] ეძლეოდა პროტეინული ტუმბოს ინჰიბიტორები, ხოლო 3 პაციენტის მკურნალობის სქემაში ჩართული იყო სტეროიდი [დექსამეტაზონი]. *C. difficile* ინფექციები უპირატესად მიმდინარეობდა საშუალო სიმძიმის დიარეითა და მაღალი ცხელებით. დაავადება ძირითადად განპირობებული იყო ანტიბიოტიკების ხანგრძლივად მიღებით, რაც უშუალოდ თრგუნავდა ნორმალური ნაწლავური მიკროფლორის განვითარებას. 13 ამასთან, სხვა კვლევების მსგავსად, *C. difficile* ინფექციები უპირატესად ვითარდება ცეფალოსპორინებითა და კარბაპენემებით მკურნალობის შემთხვევაში 14 .კვლევით ასევე დადგინდა *C. Difficile* ინფექციების განვითარების სხვა რისკის ფაქტორებიც: ხანდაზმული ასაკი, ხანგრძლივი ჰოსპიტალიზაცია, თანმხლები დაავადებები, პროტეინული ტუმბოს ინჰიბიტორების ხანგრძლივად გამოყენება 15 ,რომლებიც სხვა ქვეყნებში გამოვლენილი *C. Difficile* ინფექციების განვითარების რისკის ფაქტორების იდენტურია. 16 *C. difficile* ინფექციების პრევენციის მიზნით, კლინიკებში უნდა დაინერგოს ანტიბიოტიკების რაციონალურად გამოყენების პრინციპები, საავადმყოფოსშიდა ინფექციების პრევენციისა და კონტროლის თანამედროვე მიდგომები, *C. Difficile* ინფექციების ლაბორატორული დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდები.

#### ლიტერატურა:

1. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108(4):478-98.
2. Ghose C. *Clostridium difficile* infection in the twentyfirst century. Emerg Microbes Infect. 2013 Sep;2(9):e62. doi: 10.1038/emi.2013.62. Review.
3. Brian K. Yorkgitis, PA-C, DO, Victoria Frain, MSN, RN, CRNP. *Clostridium difficile* Infection *Clinician Reviews*. 2011 December;21(12):41-46

4. Luis Furuya-Kanamori, John Marquess, Laith Yakob, Thomas V. Riley, David L. Paterson, Niki F. Foster, Charlotte A. Huber, and Archie C. A. Clements. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. BMC Infect Dis. 2015; 15: 516. Published online 2015 Nov 14. doi: 10.1186/s12879-0151258-4.
5. Poutanen SM, Simor AE: Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMAJ 2004; 171:51-58.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, 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) . MD Source: Infection Control and Hospital Epidemiology, Vol. 31, No. 5, May 2010;431-455 Published by: The University of Chicago Press on behalf of The Society for Healthcare Epidemiology of America.
7. Bauer M., Van Dissel J. Alternative strategies for Clostridium difficile infection // J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33 (1). P. 51–56
8. Cohen S., Peroling D., Johnson S, 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. Vol. 31 (5). P. 431–455.
9. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. N Engl J Med 2015; 372:825-34.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta: CDC; 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013508.pdf>
11. CDC. Multidrug-resistant organism & *Clostridium difficile* Infection. (MDRO/CDI) module 2016; 2; 1-42.
12. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al. Recommendations for Surveillance of *Clostridium difficile*-Associated Disease. J. Infect Control Hospital Epidemiol 2007; 28: 2; 140-5.
13. Sunenshine & McDonald Cleve Clin J Med 2006; 73(2):187-197
14. Hensgens et al. J Antimicrob Chemother 2012; 67(3):742-748 15. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M. et al. J Crit Care 2014; 29 (4), 696.e11-696.e
15. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea.
16. Chih-Huan C, Chi-Jung W, Hsin-Chun L, et al. *Clostridium difficile* infection at a medical center in Southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis. Journal of Microbiol. Immunol. Infect. 2010; 43 (2): 119–125.

**Tsereteli M.,Vashakidze E.**

## **CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: CLINICAL FEATURES AND RISK FACTORS OF DEVELOPING DIARRHEA**

**TSMU, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES; NCDC**

Clostridium difficile infection is a leading cause of hospital-associated gastrointestinal illness and places a high burden on health-care system. The aim of the study was to investigate clinical features and risk factors of C.difficile infection among hospital admissions at the somatic departments of Tbilisi University clinics. C.difficile infection was confirmed by clinical features and positive ELISA stool test for Toxins A and B., and nucleic acid amplification tests for C, difficile toxin genes such as PCR a toxins A and B and glutamate dehydrogenase screening, The study included 71 patients between the ages of 18-80. Male -55% Female 45% C, difficile infection was confirmed in 12 cases [17%]. Clinical presentation of Clostridium difficile infection range from mild to severe watery diarrhea, abdominal distension and fever. Old age, underlying illnesses ,3 generation cephalosporin or carbapenem exposure in preceding 30 days before diagnosis, prolonged hospital stay, administration of proton pump inhibitors in critically ill patients are associated with increased risk of developing Clostridium difficile diarrhea.