

Подходи за превенция и контрол на инфекцията при пациенти с *Clostridium difficile* – асоциирана болест

Р. Вачева

Национален референтен център по ВБИ, НЦЗПБ – София

Clostridium difficile е анаеробен бактерий, широко разпространен в почвата и чревния тракт на животните. Микроорганизъмът е Грам-положителен и образува спори.

Клиничният спектър на инфекциите, причинени от *C. difficile* обхваща случаите от умерено изразена диария, най-често нозокомиална, антибиотик-свързана, до тежък животнозастрашаващ псевдомембранозен колит [4]. Заболяването не винаги е свързано с предхождаща антибиотична терапия. За неговото означаване се използва терминът *Clostridium difficile* – асоциирана болест (*Clostridium difficile* – associated disease, CDAD). Съществуват данни за зачестяване на случаи от CDAD, придобити в обществото, при лица без данни за предразположение, наблюдава се и увеличаване на случаите сред различни животински видове [1, 2].

Предаването на *C. difficile* от пациент на пациент може да става посредством контакт с ръцете на медицинския персонал или контаминирана болнична среда. Влиянието на инфекциите, причинени от *C. difficile* върху съвременното здравеопазване е сериозно, както по отношение на заболяемост и смъртност, така и относно високите разходи за лечение [8]. Икономическият ефект е оценен на 5 000–15 000 EUR на случай в Англия и съответно – 1,1 млрд USD годишно в САЩ.

От 2003 г. се съобщава за зачестяване на случаите от CDAD в Канада и САЩ с по-тежко протичане, по-висока смъртност и повече услож-

нения [3,6]. При тях е установен като причинител високовирулентен щам *C. difficile*, продуциращ по-високи количества токсин, резистентен на хинолонови препарати и отнасящ се към определен PCR риботип O27, токсинотип III и PFGE NAP1 тип [9]. Случаи на CDAD, причинени от този нов, високовирулентен щам *C. difficile* PCR риботип O27 са докладвани в Белгия, Германия, Финландия, Франция, Ирландия, Люксембург, Холандия, Швейцария и Обединеното Кралство (Англия, Уелс и Северна Ирландия), доказани са, също така и в Австрия, Дания, Унгария, Норвегия, Полша, Испания и Шотландия [10].

Взривовете от тази инфекция са много трудни за овладяване. Опитът от Канада показва, че възможностите за успех се увеличават, ако се комбинират мерките за контрол на инфекциите с оптимизиране предписването на антибиотици [5,7].

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА *C. DIFFICILE* – АСОЦИИРАНАТА БОЛЕСТ (CDAD) ?

Това са заболявания, в резултат на инфекция с *C. difficile*:

- псевдомембранозен колит (PMC)
- токсичен мегаколон
- перфорация на колона
- сепсис
- случаи на смърт

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗА СЛУЧАЙ НА CDAD.

Потвърден случай на CDAD е пациент на възраст 2 и повече години, за който могат да бъдат при-

ложени 2 и повече от следните критерии:

- Диарийни изпражнения или токсичен мегаколон с положителен резултат от лабораторно изследване за *C. difficile* токсин А (TcdA) и/или токсин В (TcdB) в изпражненията; също така, доказване на токсино-продуциращ щам *C. difficile* в изпражненията посредством културелно или друг вид изследване;
- Псевдомембранозен колит (PMC), доказан ендоскопски;
- Хистопатологични доказателства за *C. difficile* инфекция (с или без диария) в биопсичен материал, получен посредством ендоскопия, интраоперативно при колектомия или аутопсионен материал [10].

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА *C. DIFFICILE*?

- Бактерий, който нормално обитава чревния тракт;
- Открива се в чревния тракт на малка част от популацията здрави индивиди;
- Среца се в чревния тракт на бебета и деца, но рядко създава проблеми при тях;
- Грам-положителни едри пръчици;
- Образуват субтерминални спори и в тази форма преживяват 6 месеца в околната среда, извън организма. Спорите са устойчиви на топлина и химични дезинфектанти;
- Облигатни анаероби са;
- Само токсигенните щамове причиняват заболяване;
- Необходимо е да се докажат и двата токсина А и В на причинителя.

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА

C. DIFFICILE ИНФЕКЦИЯТА ?

C. difficile продуцира токсини, които предизвикват възпаление на чревния тракт.

Диапазонът от симптоми, вариращи при различните пациенти включва:

- Диария
- Коремна болка
- Повръщане
- Псевдомембраносен колит
- Дехидратация

Роля за вирулентността имат:

1. *Ентеротоксин – токсин А*; кодира се от ген *tcdA*; нарушава адхезията на клетките от мукозата към базалната мембрана, уврежда връхчетата на вилите, предизвиква химиотаксис; свързан е с отделяне на цитокини: води до:

- свръхсекреция на течности;
- хеморагична некроза.

2. *Ентеротоксин – токсин В*; кодира се от ген *tcdB*; цитотоксин, който предизвиква клетъчна апоптоза; води до:

- деполимеризация на актина със загуба на клетъчния цитоскелет;
- токсин А и В индуцират продукцията на интерлевкин 8 от моноцитите и макрофагите, с последваща тъканна инфилтрация с неутрофили.

3. *Бинарен токсин*; кодира се от ген *tcdA* (ензимен компонент) и *tcdB* (свързващ компонент). **Бинарният токсин е наличен в хипер-вирулентния риботип 027**. При него има следните особености: ген за бинарен токсин *tcdB* и гелеция *B tcdC*; липса на регулация и продукция на токсин А 16 пъти повече, а на токсин В – 23 пъти повече от класическия тип; резистентен е към флуорохинолони.

Щамовете *C. difficile* могат да бъдат:

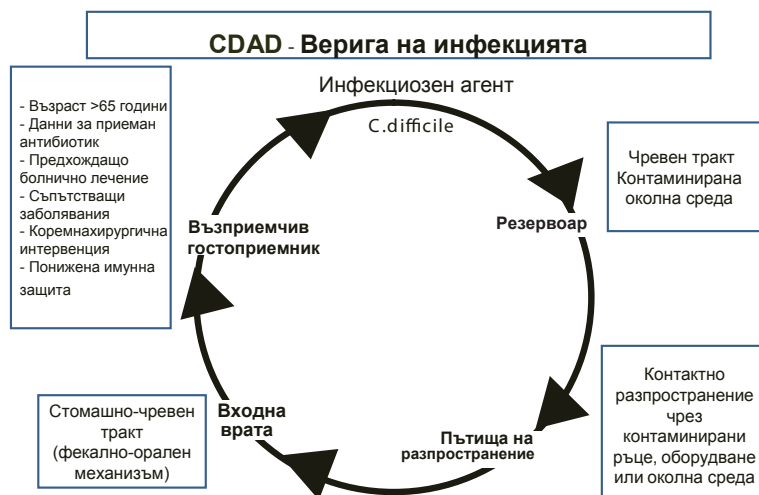
- токсин А и токсин В (+);
- токсин А и токсин В (-);
- токсин А (-) и токсин В (+).

4. *Адхезин, хиалуронидаза*;

5. *Спори*.

КАК СЕ РАЗПРОСТРАНЯВА?

- *Clostridium difficile* се открива във фецес
- Спорите съществуват във външната среда, заобикаляща пациента: болничните легла, тоалетна, канал, тоалетна чиния, подлоги, миялно-дезинфекционна машина за подлоги, под и др.
- Спорите на *C. difficile* се предават на пациента главно чрез ръцете на медицинския персонал, контаминирани при контакт с повърхности, както и с контаминирани оборудване или предмети от околната среда.



КАКВО ТРЯБВА ДА ПРЕДПРИЕМЕМ, АКО ИМАМЕ ПАЦИЕНТ С *C. DIFFICILE* ИНФЕКЦИЯ?

За да се постави диагноза *C. difficile* инфекция, при наличие на съответната симптоматика, е необходимо да се извърши:

- тест за доказване на *C. difficile* токсин във фекална проба: изпращане на проба от диаричните изпражнения в микробиологична лаборатория; културелно изследване в специализирана/ референтна лаборатория на проба фецес;
- хистопатологично изследване на биопсичен или аутопсионен материал.

Не се прави „тест за излекуване“, за да се провери дали пробата за *C. difficile* токсин е негативна след лечението.

Лабораторни тестове за доказване на *C. difficile*-асоциирана болест:

1. Културелно изследване за изолиране на *C. difficile*: най-чувствителен, но и най-често свързан с фалшиво-положителен резултат и неточна диагноза, поради наличието на нетоксигенни щамове; изисква се, също така, подходяща хранителна среда и условия за анаеробно култивиране в лабораторията; резултатът се получава в рамките на 48-96 часа;

2. Доказване на антигени на *C. difficile*: съществува бърз тест (< 1 час) за доказване на *C. difficile* антиген посредством латекс-аглутинационен или имунохроматографски метод; те трябва да се комбинират с тест за доказване на токсин за верифициране на диагнозата;

3. Тестове за доказване на токсин на *C. difficile*:

- Имуно-ензимен метод: доказва токсин А, токсин В, или и двата; резултатът се получава в същия ден, но е по-слабо чувствителен от цитотоксичния тест на клетъчни култури;
- Цитотоксичният тест на клетъчни култури доказва само токсин В; тестът изисква специфична експертиза, скъп е и резултатът се получава за 24-48 часа; характеризира се със специфичност и чувствителност.

Токсинът на *C. difficile* е много нестабилен – може да се разгради на стайна температура и е възможно да не бъде доказан в рамките на 2 часа, след вземане на пробата фецес; фалшиво-отрицателни резултати се получават, когато пробите не са тествани веднага или са съхранявани замразени, преди извършване на теста.

КАК МОЖЕ ДА БЪДЕ ПРЕДОТВРАТЕНА ИЛИ ОГРАНИЧЕНА ИНФЕКЦИЯТА С *C. DIFFICILE* В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ?

- Разумна употреба на антибиотици и изграждане на антибиотична политика;
- Превенция и контрол на инфекцията.

Необходимо е освен строго съблюдаване на всички елементи на стандартните предпазни мерки да се предприемат и следните изолационни мерки при обгрижване на пациент с *C. difficile* инфекция

1. Настаняване на пациента

– В самостоятелна стая-изолатор със собствен санитарен възел – ако има съмнение за *C. difficile* инфекция не изчакайте положителен резултат от лабораторията!!!

– Ако няма самостоятелен санитарен възел да се използва комод (стол с гърне) за индивидуално използване от пациента;

– Да се постави на вратата на изолатора указание, с което се изисква от лицата, които ще влизат да докладват на дежурния персонал преди влизане.

2. Лични предпазни средства

– Ръкавици и престилка за всички случаи на контакт с пациента или околната среда;

– Защита на лицето при риск от изпръскване с телесни течности (както при стандартни мерки).

3. Хигиена на ръцете

– Да не се използва алкохолен гел за ръце – не е ефективен срещу спорите;

– Измиване на ръцете със сапун и вода след отстраняване на ръкавиците – мечачата вода отмива спорите от ръцете;

– Последваща дезинфекция с алкохол-съдържащ дезинфектант.

4. Средства за обгрижване на пациента

– Термометри, сфигмоманометри, стетоскопи, глюкомер и др.: да се използват индивидуално за пациента;

– Доколкото е възможно да се използват средства за еднократна употреба;

– Документацията на пациента (ИЗ) да не се внася в стаята му;

– В стаята да се внасят само най-необходимото оборудване и средства. Не се запасявайте, тъй като неизползваните запаси ще трябва да се изхвърлят .

5. Почистване и дезинфекция на оборудването – почиствайте и дезинфекцирайте преди друг пациент или според правилата на производителя; изисква се въвеждане на стратегия за почистване и дезинфекция на болничната среда; да се спазват инструкциите на производителя за дезинфекция на ендоскопи и други средства.

А. Подлози

– Да се използва миялно-дезинфекционна машина за деконтаминация на подлогите;

– Поставяйте подлогата и съдържимото директно в машината;

– Подлогата трябва да изглежда видимо чиста след изваждане от машината;

– Машината трябва да отговаря на определен стандарт и регулярен сервиз;

– При липса на миялно-дезинфекционна машина, да се използва дезинфектант със спороцидни свойства при обработка на подлогите.

Б. Околна среда на пациента

Ежедневно:

– Пълно почистване на околната среда и средствата за обгрижване на пациента всеки ден с неутрален детергент и дезинфекция със спороциден дезинфектант; да се използват регистрирани хипохлорит-базирани средства; дезинфектантите на алкохолна основа не са ефективни срещу *C. difficile* и не следва да се прилагат за повърхности;

– Да се обработват със специално внимание често докосваните места и оборудване в непосредствена близост на пациента.

Незабавно:

– Специално внимание трябва да се отдели на почистване и дезинфекция на обектите, които ще бъдат контаминирани с фецес, напр. долната повърхност и местата в контакт с ръцете на комода;

– Замърсяването с фецес на околната среда трябва незабавно да се почисти и дезинфекцира.

В. При изписване или трансфер на пациента
– Трябва да се извърши почистване и дезинфекция на околната среда;

– Преди да започне почистване и дезинфекция на околната среда, всички завеси, на душ или пердетата от прозорци, трябва да се свалят и изпратят за пране;

– Всички средства за еднократна употреба, вкл. хартиени кърпи за ръце и тоалетна хартия да бъдат отстранени;

– Всички стерилни и нестерилни средства от околната среда на пациента да бъдат отстранени.

Г. Замърсено болнично бельо – както при стандартните предпазни мерки да се постави внимателно във водонепропусклив плик и едва след това в торба за пране, означена ясно с етикет, цветен код или друг способ преди транспортиране към пералня за изпирване на контаминирани чаршафи.

Д. Може ли да придвижваме или преместваме пациента?

– Придвижването и транспортът на пациент с *C. difficile* инфекция, поставен в изолация, трябва да бъде ограничено, само по специални причини;

– Проверяването на „тест за излекуване“ след лечение на *C. difficile* инфекция не се препоръчва и не се изисква преди трансфер на пациента, ако той няма диария;

– Ако придвижването и транспортът са наложителни, трябва да осигурим предпазни мерки, за да е минимален рискът от заразяване на други пациенти или контаминиране на среда и оборудване.

Когато трансферът е спешен:

– Информирайте персонала, свързан с транспортирането (напр. портиер, персонала на спешно отделение) и приемащото отделение/болница за необходимостта от изолационни мерки;

– Свалете контаминирани престилки, ръкавици, изхвърлете и извършете процедурата по хигиена на ръцете преди транспортиране на пациента;

– Поставете престилка и ръкавици преди осъществяване на процедурата по трансфера;

– Средствата, използвани при транспортирането, като носилка, легло, инвалидна количка, трябва да бъдат почистени и дезинфекцирани незабавно след използването им, преди използване за друг пациент.

Когато трансферът не е спешен:

Приемащото лечебно заведение трябва да приеме пациента, лекуван за *C. difficile* инфекция само:

– ако пациентът не е имал диария поне 48 часа и

– има оформени или нормални за самия пациент изпражнения.

Колко дълго да продължат изолационните мерки?

– Когато пациентът не е имал диария в последните 48 часа и има оформени или нормални за самия пациент изпражнения, изолационните мерки могат да бъдат прекратени;

Стандартните предпазни мерки, обаче, трябва да продължат.

Книзони

1. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States. *J Infect Dis* 2004, **189**:1585–1589.
2. Barbut F, Gariazzo B, Bonne L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, Petit JC: Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, **28**:131-139.
3. Dubberke ER, Wertheimer AI: Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, **30**:57-66.
4. Elixhauser A, Jhung M: *Clostridium difficile*-associated disease in US hospitals, 1993-2005. *HCUP statistical brief No. 50*, April 2008. US Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
5. Gravel D, M Gardam, G.Taylor et al. Infection control practices related to *Clostridium difficile* infection in acute care hospitals in Canada 2009 Feb;**37**(1):9-14
6. Huang H, Weintraub A, Fang H, Nord CE. Antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*. *Int J Antimicrob Agents* 2009, **34**:516-22.
7. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12** Suppl 6:2-18.
8. McDonald C. *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. *Infect Control and Epidemiol* 2005, **26**:672-675.
9. Marsden G, I Davis, V Wright et al. Array comparative hybridization reveals a high degree of similarity between UK and Europe clinical isolates of hypervirulent *C.difficile*. *BNC Genomics* 2010;**11**: 389.
- 10.Update of *Clostridium difficile* due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Eurosurveillance*, 31 July 2008;**13** (31):11. Available online:http://www.cdc.gov/Cdiff_prevent.html.