

INFECȚIA CU CLOSTRIDIODES DIFFICILE ÎN CONTEXTUL BOLII DE COVID-19

**Camelia GLAVAN², Lilia COJUHARI¹, Valentin CEBOTARESCU¹,
Victor PANTEA¹, Petru PAVELIUC², Gheorghe PLĂCINTĂ¹**

¹ Catedra de boli infecțioase, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

² IMSP SCBI Toma Ciorbă

Rezumat

Acest studiu se concentrează pe analiza unui eșantion de 110 pacienți internați în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, cu diagnosticul de enterocolită prin *Clostridium difficile* în perioada martie 2020 – iunie 2023. Scopul cercetării a fost de a evalua aspectele clinice, de laborator și epidemiologice ale cazurilor de CDI apărute în timpul pandemiei de Covid-19. Au fost aplicate următoarele metode de cercetare: documentară; matematică și statistică. S-a constatat o creștere semnificativă în Republica Moldova a incidenței de ICD în perioada pandemică de Covid-19, comparativ cu perioada anterioară pandemiei. Dezechilibrul microbiotei intestinale, apărut în urma terapiei îndelungate cu antibiotice, favorizează colonizarea cu *C. difficile*, precum și cu alte tipuri de floră patogenă.

Cuvinte-cheie: *Clostridium difficile*, pandemia COVID-19, floră patogenă, antibiotic

Summary**Infection with Clostridioides difficile in the context of COVID-19**

This study refers to a group of 110 patients, hospitalized in the IMSP SCBI “Toma Ciorbă”, with the diagnosis of Enterocolitis due to *Clostridium difficile* in the period March 2020 - June 2023. The purpose of the research: Clinical, laboratory and epidemiological evaluation of cases of CDIs that appeared during the Covid-19 pandemic. The following research methods were applied: documentary; mathematic and statistics. A significant increase in the incidence of ICD was found in the Republic of Moldova during the Covid-19 pandemic period, compared to the pre-pandemic period. The imbalance of the intestinal microbiota, resulting from long-term antibiotic therapy, favors colonization with *C. difficile*, as well as other pathogenic flora.

Keywords: *Clostridium difficile*, COVID-19 pandemic, pathogenic flora antibiotics

Резюме**Инфекция с Clostridioides difficile в контексте COVID-19.**

Данное исследование относится к группе из 110 пациентов, госпитализированных в ИМСП ГКБ «Том Чорбэ» с диагнозом «Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*» в период с марта 2020 г. по июнь 2023 г. Цель исследования: Клинико-лабораторная и эпидемиологическая оценка. случаев ИКД появилось во время пандемии Covid-19. Были применены следующие методы исследова-

ния: документальный; математический; статистика. Значительный рост заболеваемости МКБ был обнаружен в Республике Молдова в период пандемии Covid-19 по сравнению с допандемическим периодом. Дисбаланс кишечной микробиоты, возникающий в результате длительной антибактериальной терапии, способствует колонизации *C. difficile*, а также другой патогенной флорой.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, пандемия COVID-19, патогенная флора, антибиотик

Introducere

Infecția cu *Clostridioides difficile* (CDI) continuă a fi o problemă majoră de sănătate publică în spitalele din întreaga lume, precum și de ambulatoriu în unele țări. Impactul acestei infecții poate fi măsurat prin rata anuală de mortalitate a CDI, care este alarmant de ridicată în Europa (8.382 de decese pe an) și în Statele Unite (29.000 de decese pe an) [4].

Infecția cu CDI a reprezentat una din problemele medicale și epidemiologice grave, cu care s-a confruntat sistemul medical și în perioada pandemiei de Covid-19.

Bacteria *C. difficile* produce două exotoxine importante: toxina A (TcdA) și toxina B (TcdB), ambele fiind toxine glucozilante responsabile pentru simptomele CDI, cum ar fi leziunile intestinale, inflamația mucoasei și recrutarea marcată de neutrofile [9].

S-a constatat că citokinele eliberate de sistemul imun în timpul CDI sunt asemănătoare cu cele produse în cazul pacienților cu forme severe de COVID-19. Suprareglarea multor citokine, în principal IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A și IL-16, a fost observată la pacienții cu CDI. Mai mult, axa IL-1 β /Th17 joacă un rol cheie în producerea de răspunsuri inflamatorii în CDI. În special, răspunsurile crescute ale Th17 afectează mortalitatea asociată CDI prin creșterea producției de IL-17 [12].

Un raport anterior a relevat o asociere între citokinele Th17 IL-6 și IL-23 și severitatea CDI. Aceste descoperiri demonstrează efectele cheie ale celulelor Th17 asupra severității CDI. De asemenea, a fost demonstrat rolul celulelor Th17 la pacienții cu forma severă de COVID-19 [11].

Factorii de risc implicați în infectarea cu *C. difficile* includ utilizarea excesivă a antibioticelor

în lipsa indicațiilor medicale stricte, precum și terapia antimicrobiană multiplă (fie secvențială, fie simultană) și pe termen lung [1].

Prevalența *Clostridioides difficile*, depinde și de echilibrul microbiotei intestinale. Recent, s-a demonstrat că perturbarea echilibrului microbiomului intestinal, numit „disbioză intestinală”, este direct asociată cu un risc crescut de infecție cu *C. difficile* (CDI), care, la rândul său, duce la dezvoltarea bolilor legate de intestin [2, 3].

Se atestă o creștere semnificativă a incidenței și severității Infecției cu *C. difficile*, iar prevenirea, diagnosticul corect și tratamentul eficient sunt necesare pentru a reduce riscul pentru pacienți, a minimaliza răspândirea infecției și a diminua probabilitatea de recurență a acesteia [6].

Managementul eficient al infecției cu *C. difficile* necesită cunoștințe comprehensive privind agentul patogen, gazda ce prezintă risc de infectare, modul în care are loc transmiterea, precum și implementarea unor metode performante de diagnostic [6].

Scopul cercetării a constat în evaluarea clinică, de laborator și epidemiologică a cazurilor de CDI aparute în timpul pandemiei de Covid-19, în scopul determinării factorilor de risc predispozanți enterocolitei prin *Clostridioides difficile*, prognosticul severității afecțiunii, investigarea complicațiilor și urmărirea evoluției cazurilor clinice.

Materiale și metode

Studiul a inclus un eșantion de 110 pacienți, spitalizați în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, în perioada martie 2020 – iunie 2023. Vârsta acestor pacienți a variat între 8 și 83 de ani, cu o medie de 62 ± 1 ani.

Numărul pacienților de sex feminin a predominat (73,6 %) asupra celor de sex masculin (26,4%).

Dintre pacienții incluși în studiu, 72 de persoane (65,4%) au suportat anterior clostridiozei o infectare cu Covid-19, în timp ce 21 (19,0%) au suferit diverse intervenții chirurgicale. La ceilalți 17 pacienți (15,6%) nu a fost specificată boala anterior suportată.

Din cei 72 de pacienți cu istoric de COVID-19, 60 au fost spitalizate, iar 12 s-au tratat ambulatoriu, având forme ușoare ale bolii.

Dintre cei 60 de pacienți spitalizați, 26 au suportat forme severe și 34 au avut forme medii de COVID-19, cu durata de spitalizare de $18.01 \pm 0,98$ zile. Dintre cei 26 de pacienți cu forme grave, 14 au fost internați în secțiile de terapie intensivă, cu o durată medie de spitalizare de $15.01 \pm 0,98$ zile.

Atât pacienții tratați de Covid-19, cât și cei care au suportat intervenții chirurgicale, au primit tratament cu antibiotice.

De asemenea, au fost aplicate următoarele metode de cercetare: documentară pentru studierea

și analiza literaturii științifice de specialitate; matematică pentru calculele matematice efectuate în studiu; statistică – a inclus regresia și analiza datelor în formă de pachet.

Rezultate obținute

Toți cei 110 pacienți incluși în studiu au prezentat rezultate pozitive la testul de coprocultură pentru *Clostridium difficile* (toxina A/B).

La debutul bolii, toți pacienții au prezentat diaree. Se observă o variație în frecvența scaunelor, astfel: mai puțin de 3 scaune au fost înregistrate la 5,4% dintre pacienți, 3-6 scaune la 30% dintre pacienți, 7-10 scaune la 40,9%, 11-15 scaune la 15,5%, 16-20 scaune la 7,3% și mai mult de 20 de scaune la 0,9% dintre pacienți.

Alte manifestări clinice au fost: subfebrilitatea la 5 pacienți (4,5%), febră la 27 (24,5%), vome la 12 bolnavi (10,9%), crampe abdominale în partea inferioară au acuzat 70 de pacienți (63,6%). Diareea la 7 bolnavi (6,3%) a conținut mucus, iar la 3 pacienți (2,7%) s-a observat striuri sanguine în scaun.

Dintre pacienții spitalizați a fost și un copil în vârstă de 8 ani, care a prezentat subfebrilitate ($T 37,1^{\circ}C$), scaune lichide cu mucus de 3-4 ori pe zi. Acest pacient anterior îmbolnăvirii a suportat gastroenterocolită provocată de *Proteus mirabilis*.

Boala recurentă a fost înregistrată la un singur pacient, care inițial a fost diagnosticat cu enterocolită provocată de *Cl. difficile*, spitalizat, externat cu ameliorarea simptomelor în urma tratamentului corespunzător, dar ulterior, în decurs de 4 săptămâni, simptomele au reapărut.

Din cei 110 pacienți incluși în studiu, 83 (75,4%) au menționat tratamentul anterior cu antibiotice, în timp ce la 22 (20%) nu a fost specificată medicația antimicrobiană prescrisă, iar 5 pacienți (4,6%) nu au urmat terapie cu antimicrobiene în ultimele 4 săptămâni înainte de debutul CDI.

Conform datelor anamnestice, 26 de pacienți (31,3%) au primit terapie antimicrobiană dublă asociată, iar 12 (14,4%) au primit terapie cu triplă asociere de antibiotice.

Cea mai frecvent utilizată grupa de antibiotice a fost cefalosporinele, care au fost prescrise la 43 de pacienți (51,8%), cu precădere generația a III-a (pulb. Sol. inj. Ceftriaxon; pulb. Sol. Inj. Cefatoxim; pulb. sol. inj. Cefoperazon+Sulbactam).

Fluorchinolonele au fost indicate la 25 pacienți (30,1%), în toate cazurile ciprofloxacina. Macrolidele, cum ar fi azitromicina sau claritromicina, au fost utilizate la 11 bolnavi (13,2%).

Un număr de 10 pacienți (12%) au utilizat amoxicilină în comprimate, iar metronidazolul a fost inclus la 7 bolnavi (8,4%). Aminoglicozidele

au fost prescrise la 5 pacienți (6,0%), iar din grupul glicopeptidelor (vancomycină) a fost utilizată la 4 persoane (8,4%). Carbopenemele (Meropenemul) au fost utilizate la 2 pacienți (2,4%). Amfenicolii, în special Levomicitina, au fost utilizate doar la un pacient (1,2%).

Perioada de timp dintre utilizarea antimicrobienilor și apariția manifestărilor clinice din cadrul clostridiozei a variat între 2 și 6 săptămâni. Însă, în majoritatea cazurilor (peste 75%), simptomele au apărut în decurs de trei săptămâni de la inițierea antibioterapiei.

Toți pacienții au fost supuși investigațiilor paraclinice. Examenul hematologic a relevat leucocitoză la 40 de pacienți (36,3%). La 51 (46,3%) s-a înregistrat o deviere spre stânga a formulei leucocitare, iar la 2 (1,8%) pacienți s-a observat limfocitoza. La 40% dintre acești pacienți, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost accelerată.

Totodată, la 46 de pacienți (41,8%) a fost stabilită anemia, iar la 8 bolnavi (7,3 %) s-a înregistrat trombocitoza, în timp ce trombocitopenia a fost prezentă la 2,7% dintre pacienți.

Modificările biochimice cele mai frecvente au fost în cadrul transaminazelor, și anume ALT majorat la 3 pacienți (2,7%), AST la 1 (0,8%) și GGTP la 2 pacienți (1,8%). Proteina C reactivă a fost majorată la 2 pacienți (1,8%), iar procalcitonina la un singur pacient.

Rezultatele investigației bacteriologice a materiilor fecale la enterobacterii patogene, au evidențiat creșterea bacteriană la 73 (66,3%) dintre pacienți, iar la 37 (33,7%) nu a fost depistată floră bacteriană patogenă.

Dintre bacteriile patogene identificate, cele mai frecvente au fost: *Candida albicans* la 16 pacienți (21,9%), *Candida glabrata* 11 bolnavi (15,0%), *Proteus Mirabilis* la 9 (12,3%), *Esherichia Coli* și *Morganella morganii* la câte 6 pacienți (8,2%), *Klebsiella pneumoniae* la 7 (9,6%), *Proteus vulgaris*, *Pseudomona aeruginosa* și *Citobacter freundii* la câte 5 pacienți (6,8%).

Tratamentul administrat pacienților cu Clostridioză a presupus Vancomycinum în doză de 250 mg x 4 ori/zi, per os, timp de 10 zile la 52 de pacienți (47,2%). La 30 de bolnavi (27,3%) tab Metronidazolium 500 mg peroral, de trei ori pe zi, timp de 10 zile. Alți 22 de pacienți (20%) au primit o asociere dintre tab Vancomycinum și tab Metronidazolium, iar patru au primit ca tratament Cefalosporine, generația a-III-a (tab.Cepim 1,0 x 2 ori/zi) și la doi pacienți li s-a administrat un antibiotic din grupa Fluorchinolone (tab. Ciprinol 500 mg x2 ori/zi), timp de 5-7 zile.

La pacientul care a suportat recidivă, întrucât primul episod a fost tratat cu o doză standard de

Vancomycinum, în reușită de asemenea s-a administrat Vancomycinum prelungit cu doze reduse treptat: 125 mg de patru ori pe zi timp de 10-14 zile, apoi de două ori pe zi timp de o săptămână, ulterior o dată pe zi timp de o săptămână, în final, la fiecare două-trei zile timp de două până la opt săptămâni.

De rând cu terapia antimicrobiană toți cei aflați în studiu au urmat tratament simptomatic, patogenetic inclusiv la necesitate perfuzii intravenoase, preparate proteice.

Evoluția bolii a fost favorabilă la 108 pacienți, cu ameliorarea simptomelor și externare la domiciliu în stare satisfăcătoare. Doar 2 pacienți au fost transferați în cadrul IMSP IMU și IMSP „Timofei Moșneaga” ca urmare a agravării maladiilor concomitente.

Discuții

Datele prezentate în acest studiu indică o creștere considerabilă a cazurilor de CDI în timpul pandemiei de COVID-19 în Republica Moldova, înregistrându-se 110 cazuri spitalizate în IMSP „Toma Ciorbă”. Acest lucru este în contrast puternic cu perioada anterioară a anilor 2010-2020, când s-au înregistrat doar 8 cazuri.

Studiile similare efectuate în Statele Unite ale Americii și Europa au evidențiat o tendință opusă, cu o scădere a numărului de cazuri de CDI în timpul pandemiei de COVID-19.

Despre aceasta relevă un studiu de cohortă retrospectiv efectuat în SUA, folosind baza de date Premier Healthcare, unde au fost comparate perioadele din aprilie 2019 până în martie 2020 (perioada pre-COVID-19) și aprilie 2020 până în martie 2021 (perioada COVID-19), utilizând analize bivariabile sau analize de serie de timp întrerupte. Acest studiu a inclus un număr de 25 992 de pacienți cu CDI și maladii concomitente, precum și 22 130 de pacienți cu diagnosticul unic de CDI. Concluziile au indicat o reducere a prevalenței CDI la pacienți internați (57,8 la 10 000 pre-COVID-19 vs 49,4 la 10 000 perioada COVID-19, $P < 0,0001$) [8].

Într-un studiu spaniol de centru terțiar, Ponce-Alonso și colab. au observat o reducere cu 70% a densității incidenței CDI în perioada cu incidența maximă a COVID-19, comparativ cu aceeași perioadă din anul precedent, pe care au atribuit-o întăririi măsurilor de control al infecțiilor [7].

Un alt studiu de analiză retrospectivă a unui singur centru în Nottingham University Hospitals NHS Trust (NUHT), Marea Britanie, din ianuarie 2019 până în iunie 2021, rata CDI la 10.000 OBD (zile pat ocupate) a fost semnificativ mai mică în primul și al doilea trimestru din 2021, comparativ cu aceeași perioadă din 2020 ($p < 0,0001$) [10].

În contrast, Lewandowski și colab. au raportat o creștere semnificativă a incidenței CDI în timpul pandemiei de COVID-19 în comparație cu perioada pre-pandemică în studiul lor cu un singur centru din Varșovia, Polonia (10,9% față de 2,6%; $P < 0,001$) [5].

Concluzii

1. S-a constatat o creștere semnificativă a incidenței de CDI în Republica Moldova în timpul pandemiei de COVID-19, comparativ cu perioada pre-pandemică. Această creștere necesită investigații suplimentare și studii pentru a înțelege mai bine factorii implicați și modul în care pandemia a influențat cazurile de CDI. Acest lucru nu poate fi explicat doar prin aplicarea abuzivă de antibiotice sau exclusiv numai ca urmare a suportării infecției cu SARS-CoV-2, sau aflarea în condiții de staționar etc.

2. Persoanele care au suportat infecția cu SARS-CoV-2, în special grupurile de vârstă înaintată, sunt mai sensibile la contractarea unor infecții noi, cu riscuri suplimentare de a fi expuse la tratament antibacterian și de a dobândi CDI.

3. Dezechilibrul microbiotei intestinale, cauzat de utilizarea îndelungată a antibioticelor, favorizează colonizarea cu *C. difficile*, precum și cu altă floră patogenă.

4. Principalele clase de antibiotice responsabile de creșterea riscului de enterocolită cu *C. difficile* sunt cefalosporinele de generația a III-a, fluorochinolonele, carbapenemele.

5. Perioada de timp dintre administrarea antibioticelor și manifestarea simptomelor CDI variază, dar în majoritatea cazurilor simptomele apar în primele două săptămâni de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Se observă și cazuri rare în care simptomele pot apărea mai târziu, până la 10 săptămâni după sistarea tratamentului cu antibiotice.

Declarație de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese

Bibliografie

- Akerlund T., Persson I., Unemo M. et al. Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* type 027/NAP1. In: *J. Clin. Microbiol.* 46(4), 1530–1533 (2008).
- Brown K. A., Khanafer N., Daneman N. et al. Antibiotics and the risk of community associated *Clostridium difficile* infection (CDI): a meta-analysis. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57:2326-2332.
- Collins J., Auchtung J. M. Control of *clostridium difficile* infection by defined microbial communities. *Microbiol Spectr.* (2017) 5:10. 10.1128/microbiolspec.BAD-0009-2016.
- Lessa F. C., Mu Y., Bamberg W. M., Beldavs Z. G., Dumyati G. K., Dunn J. R. și colab. Povara infecției cu *Clostridium difficile* în Statele Unite. *N Eng J Med.* (2015) 372 :825–34. 10.1056/NEJMoa1408913
- Lewandowski K., Rosolowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzba W., Rydzewska G. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021;131(2):121–127.
- Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, GHID Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*, Chișinău 2021
- Ponce-Alonso M., Saez De La Fuente J., Rincon-Carlavilla A., Moreno-Nunez P., Martinez-Garcia L., Escudero-Sanchez R. et al. Impactul pandemiei bolii coronavirus 2019 (COVID-19) asupra infecției nosocomiale cu *Clostridioides difficile*. *Infecta. Control Hosp. Epidemiol.* 2020:1–5. doi: 10.1017/ice.2020.454.
- Prevalence and Health Outcomes of *Clostridioides difficile* Infection During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a National Sample of United States Hospital Systems.
- Shen A. *Clostridium difficile* toxins: mediators of inflammation. *J Innate Immun.* (2012) 4:149–58. 10.1159/000332946
- Voona S., Abdic H., Montgomery R., Clarkson A., Twitchell H., Hills T., Briggs S., Crooks C., Monaghan T. M. Impact of COVID-19 pandemic on prevalence of *Clostridioides difficile* infection in a UK tertiary centre. *Anaerobe.* 2022 Feb;73:102479. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102479. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34801705; PMCID: PMC8607812.
- Wu D., Yang X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* (2020) 53:368–70. 10.1016/j.jmii.2020.03.005
- Yu H., Chen K., Sun Y., Carter M., Garey K.W., Savidge T. C. et al. Cytokines are markers of the *clostridium difficile*-induced inflammatory response and predict disease severity. *Clin Vaccine Immunol.* (2017) 24:e00037–17. 10.1128/CVI.00037-17

Autor corespondent:

Camelia Glavan,

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”,
Chișinău, Republica Moldova,
tel.: +37369790743,
e-mail: kamelia.glavan@gmail.com