



INFECȚIA CU CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE: – O PROVOCARE CONTINUĂ ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

Camelia GLAVAN

Catedra de boli infecțioase,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu
IMSP SCBI Toma Ciorbă

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4\(101\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4(101).05)

Rezumat

Acest studiu se concentrează pe analiza unui eșantion de 134 de pacienți, internați în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, cu diagnosticul de enterocolită prin *Clostridioides difficile* în perioada martie 2020 – aprilie 2024. Scopul cercetării a fost de a evalua aspectele clinice, epidemiologice și de laborator ale cazurilor de CDI apărute în timpul pandemiei de COVID-19 cât și în perioada long COVID. Au fost aplicate următoarele metode de cercetare: documentară și matematică. S-a constatat o creștere semnificativă în Republica Moldova a incidentței de CDI în perioada pandemică de Covid-19, a cazurilor de recidivă cu *Clostridioides difficile* 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: *Clostridioides difficile*, pandemia COVID-19, long-COVID, antibiotice, dismicrobism intestinal

Summary

***Clostridioides difficile* Infection: A Continuing Challenge in Public Health**

This study focuses on the analysis of a sample of 134 patients admitted to IMSP SCBI „Toma Ciorbă” with a diagnosis of enterocolitis caused by *Clostridioides difficile* during the period from March 2020 to April 2024. The research aimed to evaluate the clinical, epidemiological, and laboratory aspects of CDI cases that occurred during the COVID-19 pandemic as well as the long COVID period. The following research methods were applied: documentary and mathematical. A significant increase in the incidence of CDI in the Republic of Moldova during the COVID-19 pandemic, as well as in cases of recurrent *Clostridioides difficile*, was observed compared to the pre-pandemic period. The imbalance of the intestinal microbiota, resulting from prolonged antibiotic therapy, promotes colonization with *C. difficile* as well as other types of pathogenic flora.

Keywords: *Clostridioides difficile*, COVID-19 pandemic, long-Covid, antibiotics, intestinal dysmicrobism

Резюме

Инфекция *Clostridioides difficile*: Продолжающаяся Проблема Общественного Здравоохранения

Это исследование сосредоточено на анализе выборки из 134 пациентов, госпитализированных в IMSP SCBI «Том Чорбэ» с диагнозом энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile*, в период с марта 2020 года по апрель 2024 года. Целью исследования было оценить клинические,

эпидемиологические и лабораторные аспекты случаев CDI, возникших во время пандемии COVID-19, а также в период long COVID. Были применены следующие методы исследования: документальный и математический. Было установлено значительное увеличение заболеваемости CDI в Республике Молдова в период пандемии COVID-19, а также случаев рецидивов *Clostridioides difficile* по сравнению с периодом до пандемии. Дисбаланс микробиоты кишечника, возникший в результате длительной антибиотикотерапии, способствует колонизации *C. difficile*, а также другими типами патогенной флоры.

Ключевые слова: *Clostridioides difficile*, пандемия COVID-19, long-COVID, антибиотики, дисмикробизм кишечника

Introducere

Infecția cu *Clostridioides difficile* (CDI) rămâne o epidemie în domeniul sănătății. CDI apare cel mai frecvent la persoanele tratate recent cu antibiotice, la cele cu imunitate suprimată și la cele vârstnice [1].

Simptomele enterocolitei cauzate de *Clostridioides difficile* variază de la diaree ușoară până la complicații severe, inclusiv colită, megacolon toxic, perforație colonică și sepsis [6].

Deși cazurile cu CDI dobândite în comunitate devin din ce în ce mai frecvente, *Clostridioides difficile* rămâne principala cauză a diareei infecțioase asociate asistenței medicale spitalicești [1], doar 20-30% dintre infecțiile cu *Cl. Difficile* (CDI) sunt dobândite în mediul comunitar [3].

Utilizarea crescută a antibioticelor în timpul pandemiei de COVID-19, în special pentru tratarea co-infecțiilor bacteriene pare să fi contribuit la o incidență mai mare a CDI și la apariția unor tulpini mai rezistente de *Clostridioides difficile* [1, 3, 9].

Mai multe studii au raportat alterarea microbiotei intestinale la pacienții în stadiul de recuperare acută și timpurie de COVID-19 (Long Covid) [7].

Long Covid este definit ca o afecțiune cronică ce apare după infecția cu SARS-CoV-2 și este prezentă timp de cel puțin 3 luni. Long COVID include o gamă largă de simptome sau afecțiuni care se pot îmbunătăți, se pot agrava sau sunt în curs de desfășurare [7].

Studiile au demonstrat, de asemenea, disbioza microbiotei intestinale, inclusiv creșterea agenților

patogeni oportuniști și pierderea bacteriilor comensale, ca fiind corelată cu simptomele stadiului acut și ale stadiului de convalescență la trei luni după externare [10, 19, 20].

În general, menținerea echilibrului microbian al tractului gastro-intestinal joacă un rol important în sănătatea fiecărui individ. În plus, utilizarea fără discernământ a antibioticelor modifică diversitatea și compoziția generală a microbiotei intestinale și perturbă echilibrul microbian.

Pentru majoritatea oamenilor, compoziția microbiomului intestinal după utilizarea de antibiotice revine aproape complet la valoarea de bază în una sau două luni. Dar pentru unii, lucrurile s-ar putea să nu revină la starea inițială pentru o perioadă destul de lungă de timp. Acesta este momentul în care putem observa efectele secundare pe termen lung ale utilizării antibioticelor [5, 19].

Totodată, aproximativ un sfert dintre pacienții cu CDI prezintă o recidivă (rCDI), dintre care 40-65% prezintă mai multe rCDI [8]. rCDI frecvente duc la spitalizări repetate, scăderea calității vieții legate de sănătate și risc de deces [10].

Scopul cercetării a constat în evaluarea clinică, epidemiologică și de laborator a cazurilor de enterocolită cauzată de *Clostridioides difficile* apărute atât în timpul pandemiei de COVID-19, cât și în perioada de long Covid, pentru determinarea factorilor de risc predispozanți clostridiozei.

Materiale și metode

Acest studiu este unul retrospectiv, fiind realizat pe un eșantion de 134 de pacienți spitalizați cu diagnosticul de enterocolită cauzată de *Clostridioides difficile* în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, în perioada martie 2020 – aprilie 2024. Datele au fost colectate din fișele medicale și au inclus următorii indicatori: vârsta, sexul, perioada suportării și forma clinică a bolii COVID-19, precum și alte maladii suportate anterior clostridiozei, antibioterapia și perioada de administrare a acesteia. Au fost analizate rezultatele investigațiilor paraclinice, precum și tratamentul administrat pacienților.

Rezultate

Studiul a inclus un eșantion de 134 de pacienți, spitalizați în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, în perioada martie 2020 – aprilie 2024. Vârsta acestor pacienți a variat între 18 și 85 de ani, cu o vârstă medie de $63,0 \pm 1,0$ ani. Numărul pacienților de sex feminin (71,6%), de sex masculin (28,4 %).

Toți cei 134 de pacienți incluși în studiu au prezentat rezultate pozitive la testul de coprocultură pentru *Clostridium difficile* (toxina A/B).

Dintre acești pacienți - 72 de persoane (53,7%)

au suportat anterior clostridiozei o infectare cu COVID-19, în timp ce 25 (18,6%) au suferit diverse intervenții chirurgicale. La 17 pacienți (12,7%) nu a fost specificată boala anterior suportată, iar 2 pacienți (1,50%) prezintă drept comorbiditate tuberculoză pulmonară, iar 18 pacienți (13,8%) fiind spitalizați în secții curative, cu profil urologic, cardiologic precum și chirurgical în cadrul spitalelor din țară.

Dintre cei 72 de pacienți cu istoric de COVID-19, 60 au fost spitalizați, 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.

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 5,2% dintre pacienți, 3-6 scaune la 35,8% dintre pacienți, 7-10 scaune la 38,0%, 11-15 scaune la 14,2%, 16-20 scaune la 6,0% și mai mult de 20 de scaune la 0,8% dintre pacienți.

Alte manifestări clinice au fost: subfebrilitatea la 14 pacienți, febră la 39 de bolnavi, vome la 14 pacienți, crampe abdominale în partea inferioară acuzat de 86 de pacienți. Diareea la 7 bolnavi a conținut mucus, iar la 5 pacienți s-a observat striuri sanguine în scaun.

Recidive ale CDI au fost înregistrate la 3 pacienți, unde în decurs de 30 de zile a avut loc reapariția simptomelor.

Din cei 134 de pacienți incluși în studiu, 98 (73,1%) au menționat tratamentul anterior cu antibiotice, în timp ce la 27 (20,2%) nu a fost specificată medicația antimicrobiană prescrisă, iar 9 pacienți (6,7%) nu au urmat terapie cu antimicrobiene în ultimele 4 săptămâni înainte de debutul CDI.

Conform datelor anamnestice, la 52 de bolnavi (53,1%) a fost utilizat un singur antibiotic, la 29 de pacienți (29,6%) s-a aplicat terapia antimicrobiană dublă asociată, triplă asociere de antibiotice fiind prescrisă la 17 (17,3%) pacienți.

Cea mai frecvent utilizată grupă de antibiotice a fost cea a cefalosporinelor, care au fost prescrise la 52 de pacienți, cu precădere generația a III-a.

Fluorchinolonele au fost indicate la 27 de pacienți, în toate cazurile ciprofloxacina. Macrolidele au fost utilizate la 14 bolnavi.

Un număr de 13 pacienți au utilizat amoxicilină în comprimate, iar metronidazolul a fost inclus la 9 bolnavi. Aminoglicozidele au fost prescrise la 5 pacienți,

iar din grupul glicopeptidelor au fost utilizate la 7 persoane. Carbopenemele au fost utilizate la 3 pacienți.

Perioada de timp dintre utilizarea antimicrobienilor și apariția manifestărilor clinice din cadrul clostridiozei a variat între 2 și 5 săptămâni, însă, în majoritatea cazurilor, peste 80%, 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 46 de pacienți. La 58 de bolnavi s-a înregistrat o deviere spre stânga a formulei leucocitare, iar la 2 pacienți s-a observat limfocitoza. La 55% dintre acești pacienți, viteza de sedimentare a hematiilor a fost accelerată.

Totodată, la 53 de pacienți a fost stabilită anemie, la 8 bolnavi s-a înregistrat trombocitoza, iar trombocitopenia – la 6 persoane.

Modificările biochimice cele mai frecvente au fost în cadrul transaminazelor, și anume ALT majorat la 13 pacienți, AST la 17 bolnavi și GGTP la 9 pacienți. Proteina C reactivă a fost majorată la 18 pacienți.

Rezultatele investigației bacteriologice a materiilor fecale la enterobacterii patogene, au evidențiat creșterea bacteriană la 86 (64,2%) dintre pacienți, iar la 48 (35,8%) nu a fost depistată floră bacteriană patogenă.

Dintre bacteriile patogene identificate, cele mai frecvente au fost: *Candida albicans* la 17 pacienți (19,8%), *Candida glabrata* la 15 bolnavi (17,4%), *Proteus Mirabilis* la 13 bolnavi (15,1%), *Escherichia Coli* și *Morganella morganii* la câte 9 pacienți (10,5%), *Klebsiella pneumoniae* la 8 bolnavi (9,3%), *Proteus vulgaris* la câte 7 pacienți, *Pseudomona aeruginosa* la 8 bolnavi (9,3%) și *Citobacter freundii* la câte 8 pacienți (9,3%).

Tratamentul administrat pacienților cu clostridioză a fost individualizat în dependență de gravitatea bolii, precum și a comorbidităților bolnavilor.

Evoluția bolii a fost favorabilă la toți cei 134 de pacienți, cu ameliorarea simptomelor și externare la domiciliu în stare satisfăcătoare.

Discuții

Datele prezentate în acest studiu relevă o creștere a cazurilor de enterocolită cauzată de *Clostridioides difficile*, atât în timpul pandemiei de COVID-19, cât și în perioada de long COVID, astfel, înregistrându-se 134 de cazuri în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”. Acest lucru este în contrast puternic cu perioada anterioară pandemiei, unde în intervalul anilor 2010-2020 s-au înregistrat doar 8 cazuri de CDI, spitalizate în cadrul aceleiași instituții medicale.

Totodată, se atestă creșterea numărului de enterocolită cauzată de *Cl.difficile* la pacienții care au fost spitalizați în secții curative, secții cu profil

urologic, cardiologic, precum și chirurgical în cadrul instituțiilor medico-sanitare din țară.

O metaanaliză recentă estimează incidența de CDI la 8,3 cazuri la 10.000 de zile-pacient [4,13,15] și cele mai recente date de supraveghere ale CDC raportează că rata brută de incidență globală este de 121,2 cazuri la 100.000 de persoane [8].

Impactul pandemiei de COVID-19 asupra prevalenței CDI a fost un subiect pentru mai multe studii. În timp ce unii au observat o prevalență/incidență crescută [11, 12], alții au demonstrat o scădere [2,3,14], corespunzând cu micșorarea numărului de testări și întărirea extraordinară a măsurilor de prevenire a infecțiilor. Alte cercetări nu au evidențiat nicio diferență în ceea ce privește vârsta medie la diagnosticul CDI, sexul și locația la momentul diagnosticului CDI (de exemplu, unități de terapie intensivă sau setări de retragere față de secțiile medicale și chirurgicale) între cohortele COVID-19 și pre-COVID-19 [13].

O provocare clinică majoră este CDI recurentă (rCDI), după un episod inițial de CDI, între 20 și 35% dintre pacienți vor prezenta o recidivă (de obicei, în decurs de 30 de zile) [16, 17].

În acest studiu recidive au fost înregistrate doar la 3 pacienți, însă studiile europene au declarat un număr mai mare de recidive. Acest fapt poate fi explicat prin prezența unui lot mic de pacienți în cadrul respectivei cercetări. De exemplu, Nelson și colab. au raportat că 35% din populația studiată au prezentat rCDI. Dintre cei care au avut o recidivă, 59% au avut o a doua recidivă, iar dintre cei care au avut două recidive, 58% au avut o a treia [16]. De fapt, studiile au arătat că riscul de recidivă se dublează mai mult după două sau mai multe recidive [18].

De fapt, antimicrobienele folosite pentru a trata CDI, cum ar fi vancomicina, epuizează și mai mult microbiota, lăsând pacienții predispuși la recurențe suplimentare. Perturbarea continuă a microflorei colonice normale prin cicluri repetate de terapie cu antibiotice utilizate pentru a trata rCDI perpetuează riscul de recidive repetate.

Concluzii

Pe baza acestui studiu constatăm creșterea incidenței enterocolitei cauzate de *Clostridioides difficile*, comparativ cu perioada prepandemică. Această creștere necesită studii și investigații suplimentare.

Prezenta cercetare confirmă că persoanele care au suportat infecția cu SARS-CoV-2, în special grupurile de vârstă înaintată, sunt mai sensibile la contractarea unor infecții noi adiționale, cu riscuri suplimentare de a fi expuse la tratament antibacterian și dobândirea ulterioară a CDI în urma antibioterapiei.

Prezentul studiu, de rând cu alte studii internaționale, confirmă că dezechilibrul microflorei

intestinale, cauzat de utilizarea pe termen lung a antibioticelor, favorizează colonizarea intestinului cu *Clostridioides difficile*, precum și altă floră patogenă.

Principalele clase de antibiotice responsabile de creșterea riscului de Enterocolită cauzată de *Clostridioides difficile* sunt cefalosporinele de generația a-III-a, fluorochinolonele, carbapenemele.

Declarație de conflict de finanțare

Această cercetare este realizată în cadrul programului de doctorat: 329.01 Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală.

Bibliografie

1. AKERLUND, Thomas, et al. Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile*. In: Journal of Clinical Microbiology [online]. 2018, nr. 46(4), pp. 1530–1533. ISSN 2995-8539.
2. ALLEGRETTI, Jessica R. Prevalence and impact of *Clostridioides difficile* infection among hospitalized patients with coronavirus disease [online]. PubMed Central, Martie 2011. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114993/>.
3. BAKER, Meghan A, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections. In: Clinical Infectious Disease [online]. 2022, nr. 74(10), pp. 1748–1754. ISSN 1058-4838.
4. BALSELLS, Evelyn, et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. In: Journal of Global Health [online]. Iunie 2019, nr. 9(1), [citat 05.07.2024] ISSN 2047-2986.
5. BROWN, Kevin, et al. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. In: Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal [online]. 11 aprilie 2013, nr. 57(5), pp. 2326–2332 [citat 08.07.2024] ISSN 1098-6596.
6. BURDUNIUC, Olga, CATERENCIUC Natalia, et al. Ghid Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Agenția Națională pentru Sănătate Publică, 2021, pp 23. [citat 07.07.2024] ISBN 978-9975-157-29-2.
7. CDC: Centers For Disease Control And Prevention. An official website of the United States government, ©1946 [citat 09.07.2024]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/covid/long-term-effects/index.html>.
8. CDC: Centers For Disease Control And Prevention. An official website of the United States government, ©1946 [citat 09.07.2024]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/php/haic-eip/cdiff.html>.
9. COLLINS, J., AUCHTUNG, J.M. Control of clostridium difficile infection by defined microbial communities. Microbiology Spectrum [online]. 22 septembrie 2017, nr. 5(5), ISSN 2165-0497.
10. FINN, Elaine, et.al. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI)—a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent [online]. BMC Infectious Disease, 19 mai 2021 [citat 05.07.2024]. Disponibil: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06147-y>.
11. HAWES, Armani Minasian, et al. *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic [online]. PubMed Central, 23 mai 2021 [citat 05.07.2024]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8141342/>.
12. LESSA, Fernanda C., et al. The burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. In: The New England Journal of Medicine [online]. 2015, nr. 372(9), pp. 825-834 [citat 06.07.2024]. ISSN 1533-4406.
13. LUO, Yuying, et al. Hospital-onset *Clostridioides difficile* infections during the COVID-19 pandemic. In: Infection Control Hospital Epidemiology [online]. 2020, nr. 42(9), pp. 1165 – 1166 [citat 06.07.2024]. ISSN 1559-6834.
14. MANEA, Eliza, et. al. Healthcare-associated *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital in Romania. In: Romanian Journal of Internal Medicine [online]. 2021, nr. 59(4), pp. 409-415 [citat 07.07.2024]. ISSN 2501-062X.
15. MARRA, A.R., et al. Incidence and outcomes associated with *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis [online]. JAMA Network Open, 8 ianuarie 2020 [citat 07.07.2024]. Disponibil: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2758401>.
16. NELSON, Winnie W., et al. Health care resource utilization and costs of recurrent *Clostridioides difficile* infection in the elderly: a real-world claims analysis. In: Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy [online]. 2021, nr. 27(7), pp. 828-838. ISSN 2376-1032.
17. SANDHU, Avnish, et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. In: Emergency Infectious Diseases [online]. 2020, nr. 26(9), pp. 2272-2274. ISSN 1080-6059.
18. ZHANG, Dongmu, et al. Attributable healthcare resource utilization and costs for patients with primary and recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States. In: Clinical Infectious Diseases [online]. 2018, nr. 66(9), pp. 1326–1332. ISSN 1537-6591.
19. ZHANG, Dongmei, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Correlates With Long COVID-19 at One-Year After Discharge. In: Journal of Korean Medicine Science [online]. 2023, nr. 38(15), ISSN 1598-6357.
20. ZHOU, Yaya, et al. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. In: Journal of Microbiology [online]. 2021, nr. 59(10), pp 941–948. ISSN 1976-3794.

Autor corespondent:

Camelia Glavan, medic-rezident,
studentă - doctorandă, Spitalul Clinic
de Boli Infecțioase Toma Ciorbă,
Chișinău, Republica Moldova,
tel.: +37369790743,
e-mail: kamelia.glavan@gmail.com