

Concluzie. Pe baza unui număr destul de mic a pacienților studiați, este destul de dificil să se judece fără ambiguitate ce impact are tuberculoza asupra evoluției unei infecții cu coronavirus. Aparent, efectul agravant al unei infecții cu tuberculoză activă asupra COVID-19 este posibil numai în formele sale severe (tuberculoză respiratorie generalizată sau diseminată) cu o evoluție severă simultană a COVID-19. Desigur, prezența infecției cu HIV în stadiul C₂ și mai sus agravează prognosticul. În ceea ce privește efectul opus (COVID-19 asupra tuberculozei), este puțin probabil ca formele moderate și ușoare de infecție acută cu coronavirus să aibă vreun efect semnificativ asupra procesului de tuberculoză, care este controlat prin chimioterapie și are o anumită inerție. Consecințele pe termen lung ale COVID-19 în ceea ce privește riscul de reactivare a tuberculozei ar trebui evaluate la o dată ulterioară, după ce pacienții, revenindu-se după COVID-19, au părăsit pereții spitalului de boli infecțioase și au continuat tratamentul în spitalele de tuberculoză.

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

Bibliografie

1. Wang Y, Xu J, Wang Y, Hou H, Shi L, Yang H. Prevalence of comorbid tuberculosis amongst COVID-19 patients: A rapid review and meta-analysis. In: *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14867.
2. Wang Y, Feng R, Xu J, Hou H, Feng H, Yang H. An updated metaanalysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. In: *J Med Virol.* 2021;93(10):5682-5686. doi:10.1002/jmv.27119.
3. Tian J, Yan S, Wang H, et al. Hanshiyi formula, a medicine for Sars-CoV2 infection in China, reduced the proportion of mild and moderate COVID-19 patients turning to severe status: a cohort study. In: *Pharmacol Res.* 2020;161:105127.
4. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. In: *Eur Res J.* 2020;55(5).
5. Hu Y, Wang T, Hu Z, et al. Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: a single-center experience. In: *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110529.
6. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. In: *Clin Infect Dis.* 2020.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131en.pdf>. Date last accessed: September 19, 2021.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. In: *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARSCov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. In: *BMJ* 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. In: *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-1062.
11. Ong CWM, Migliori GB, Raviglione M, et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung. A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN) and members of ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). In: *Eur Respir J* 2020; 56(4): 2001727. doi: 10.1183/13993003.01727-2020.
12. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. In: *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2709-2712.
13. McQuaid C F, Vassall A, Cohen T, et al. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. In: *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25(6):436-446.

CZU: 616.34-022.7:579.852.13:616.98:578.834.1

INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* LA PACIENȚII CU COVID-19, TRATAȚI ÎN CADRUL SCM „SFÂNTUL ARHANGHEL MIHAIL”

Postoronca Svetlana¹, Bugai Rodica², Cazacu Veronica¹, Chișlaru Svetlana¹, Eșanu Loreta¹, Conareva Lilia¹

¹SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

²USMF „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Svetlana Postoronca, e-mail: sasha555-81@mail.ru

Rezumat

Boala coronavirus (*Coronavirus Disease 2019*), care este cauzată de infecția cu sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (*SARS-CoV-2*), include predominant simptome pulmonare, cu toate acestea, <10% din cazuri includ și evenimente gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale, diaree și vărsături. Printre infecțiile dobândite în spital, infecția cu *Clostridioides difficile* (ICD) reprezintă una dintre cele mai importante amenințări la nivel mondial pentru sănătatea publică. Infecția cu ICD este cea mai frecventă cauză de diaree asociată cu antibiotic. Aceasta reprezintă 15-25% din toate episoadele de diaree asociată cu

antibiotice. Frecvența co-infecțiilor cu *Clostridium difficile* la pacienții cu COVID-19 a crescut în timpul pandemiei. Scopul studiului a fost de a evalua frecvența, caracteristicile clinice și factorii de risc asociați cu ICD la pacienții cu COVID-19 tratați în SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”, care a confirmat 35 de pacienți cu ICD COVID-19 pozitivi; 21 - femei și 14 - bărbați; vârsta medie fiind de 68 de ani $\pm 2,75$, variind de la 40 la 97 de ani. Studiul a demonstrat că vârsta peste 60 de ani, tratamentul antibacterian pe termen lung cu spectru larg de acțiune, imunosupresoarele, prezența comorbidităților, tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni au fost factori de risc pentru apariția ICD la pacienții cu COVID-19.

Cuvinte-cheie: COVID-19, infecția cu *Clostridioides difficile*

Summary

Clostridium difficile infection in patients with COVID-19 treated in CMH „St. Archangel Mihail”

Coronavirus disease (COVID-19), which is caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), predominantly includes pulmonary symptoms; however, <10% of cases also include gastrointestinal events, including abdominal pain, diarrhea, and vomiting. Among hospital-acquired infections, *Clostridioides difficile* infection (CDI) represents one of the most important global public health threats. CDI infection is the most common cause of antibiotic-associated diarrhea. This accounts for 15-25% of all episodes of antibiotic-associated diarrhea. The frequency of co-infections with *Clostridium difficile* in patients with COVID-19 increased during the pandemic. The aim of the study was to evaluate the frequency, clinical features and risk factors associated with CDI in patients with COVID-19 treated in CMH „Sfântul Arhanghel Mihail”, that confirmed 35 ICD positive COVID-19 patients; 21 were women and 14 - men; the average age was 68 years $\pm 2,75$, ranging from 40 to 97 years. The study demonstrated that age older than 60 years, long-term antibacterial treatment with a broad spectrum of action, immunosuppressives, the presence of comorbidities, treatment with proton pump inhibitors were risk factors for the occurrence of CDI in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, *Clostridioides difficile* infection

Резюме

Инфекция *Clostridium difficile* (CDI) у больных COVID-19, пролеченных в ГКБ „Св. Архангел Михаил»

Коронавирусное заболевание (COVID-19), вызываемое инфекцией коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), включает преимущественно легочные симптомы; однако <10% случаев также включают желудочно-кишечные расстройства - боль в животе, диарею и рвоту. Среди внутрибольничных инфекций инфекция *Clostridioides difficile* (CDI) представляет собой одну из наиболее серьезных глобальных угроз общественному здравоохранению. CDI является наиболее частой причиной антибиотикоассоциированной диареи. Это составляет 15-25% всех случаев антибиотикоассоциированной диареи. Частота коинфекций *Clostridium difficile* у пациентов с COVID-19 увеличилась во время пандемии. Целью исследования была оценка частоты, клинических особенностей и факторов риска, связанных с CDI, у пациентов с COVID-19, пролеченных в ГКБ «Сфынтул Архангел Михаил», подтвердившей CDI -положительный статус у 35 пациентов с COVID-19; 21 женщины и 14 мужчин; средний возраст составил 68 лет $\pm 2,75$, в диапазоне от 40 до 97 лет. Исследование показало, что возраст старше 60 лет, длительная антибактериальная терапия широкого спектра действия, иммунодепрессанты, наличие сопутствующих заболеваний, лечение ингибиторами протонной помпы являются факторами риска возникновения CDI у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция *Clostridioides difficile*

Introducere. Pandemia COVID-19, declarată în martie 2020, a modificat semnificativ multe aspecte ale practicii medicale. În timpul pandemiei gastroenterologiei s-au confruntat cu numeroase manifestări digestive și hepatice ale infecției SARS-CoV2, care, la începutul pandemiei erau dificil de interpretat și de manageriat.

Diareea este unul dintre cele mai frecvente simptome digestive întâlnite la pacienții cu infecția SARS-Cov2, cu prevalența variabilă de la 2-50% [3, 4], care apare în rezultatul acțiunii directe a virusului asupra mucoasei intestinale prin receptorii ACE2 și dezechilibrul în microflora intestinală.

Într-adevăr, expresiunea mare a receptorilor ACE2 în COVID-19 prin care coronavirus-ul pătrunde în organism a fost detectată nu numai în celulele alveolare de tip II din plămâni, ci și la nivelul tractului gastrointestinal, cei mai puțini fiind în epiteliul

scuamos esofagian, iar majoritatea – în mucoasa gastrică glandulară, enterocite, colonocite, epiteliul rectal [5, 6]. Descoperirile în domeniul cercetării SARS-CoV-2, au scos în evidență tropismul virului față de epiteliul tractului gastrointestinal, demonstrat prin identificarea acestuia în materiile fecale și a bioplatului intestinal.

Virusul COVID-19, care interacționează cu receptorii ACE2 de pe suprafața celulelor epiteliale ale mucoasei intestinale, poate contribui la dereglarea permeabilității sale, la dezvoltarea inflamației și, ca urmare, la apariția diareii [7].

Dar, paralel, se atestă și alte cauze ale dezvoltării enterocolitei la pacienții cu COVID-19, în special asocierea infecției cu *Clostridium difficile*.

Infecția determinată de *Clostridium difficile* (ICD) a devenit o problemă medicală și epidemiologică gravă, în special în statele dezvoltate. În ultimii

ani se observă creșterea semnificativă a incidenței și gravității ICD [1]. Riscul de majorare a incidenței ICD a crescut în perioada pandemiei COVID-19, fapt cauzat de prezența mai multor factori de risc: tratamentul spitalicesc de lungă durată, asociat cu administrarea medicației antibacteriene, deseori combinate, de lungă durată, existența portajului de *Clostridium difficile* (pacienții colonizați anterior) sau expunerea la *Clostridium difficile* (contactul cu un pacient cu ICD, contactul cu purtătorii *Clostridium difficile* sau cu obiectele și suprafețele contaminate), spitalizarea îndelungată în IMS; alți factori de risc individuali: vârsta înaintată, bolile cronice asociate, imunodepresia secundară bolilor sau tratamentelor, intervențiile chirurgicale/manipulări realizate pe tractul digestiv, medicația care reduce pH-ul sucului gastric.

În general, peste 70% dintre pacienți cu COVID-19 primesc antibiotice cu spectru larg, pentru tratamentul sau prevenirea co-infecțiilor, suprainfecțiilor bacteriene. Multe dovezi susțin că dezechilibrul microbiotei intestinale, apărut în urma terapiei îndelungate cu antibiotice, favorizează colonizarea cu *Clostridium difficile*. Orice antibiotic utilizat poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea ICD. Principalele clase de antibiotice responsabile de creșterea riscului de enterocolită cu *Clostridium difficile* sunt cefalosporinele de generațiile III și IV, fluorochinolonele, lincosamidele (clindamicina) și carbapenemele. Din mai multe studii reiese că cei mai mulți pacienți care au primit terapie empirică cu moxifloxacină, cefoperazonă sau azitromicină, au fost cu risc major al inducției al ICD.

Deși ICD poate afecta persoanele de toate vârstele, vârstnicii constituie o populație vulnerabilă pentru aceasta infecție. S-a stabilit că o persoană de peste 65 de ani prezintă un risc de 10 ori mai mare de ICD, comparativ cu adultul tânăr. Ei sunt mai sensibili la contractarea unor infecții noi, cu riscuri suplimentare de a fi expuși la tratament antibacterian și de a dobândi ICD, iar capacitatea lor de apărare împotriva infecțiilor este deprimată. Toate aceste particularități evidențiază importanța atenționării suplimentare asupra ICD în timpul pandemiei COVID-19, în special asupra populației vârstnice [11,12].

Suprapunerea simptomelor gastrointestinale la pacienții cu COVID-19 cu simptomele asociate ICD conduce la subdiagnosticarea infecției cu *Clostridium difficile* și, respectiv, la inițierea întârziată a tratamentului adecvat. La pacienții cu COVID-19, care prezintă și diaree, testarea pentru *Clostridium difficile* trebuie efectuată de fiecare dată, deoarece pacienții cu infecția SARS-CoV2 sunt pacienți cu risc ridicat de ICD. Infecția determinată de *Clostridium difficile* duce nu numai la înrăutățirea calității vieții

pacienților, ci și la agravarea evoluției și prognosticului infecției COVID-19. Diagnosticul adecvat și tratamentul eficient sunt necesare pentru reducerea riscului pentru pacient, prevenirea răspândirii infecției și profilaxia recidivei [2]. Numărul tot mai mare de ICD nu este singurul motiv de îngrijorare pe plan mondial cu privire la aceasta infecție. În ultimii ani, una dintre provocările clinice la pacienți cu ICD o reprezintă formele recurente, adesea dificil de tratat. 15-30% dintre pacienți cu ICD cu răspuns inițial la tratamentul antibacterian prezintă un risc de recurență a infecției și este important de remarcat că acest risc crește semnificativ cu fiecare recurență [10].

Scopul lucrării a constat în evaluarea frecvenței, particularităților clinice și a factorilor de risc asociați ICD la pacienții cu COVID-19 tratați în SCM „Sfântul Arhangel Mihail”.

Material și metode. Am efectuat un studiu observațional în Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail” din ianuarie 2021 până în aprilie 2022. În aceasă perioadă 35 de pacienți cu COVID-19 au fost testați pozitivi pentru ICD.

Au fost colectate date demografice, epidemiologice și clinice, cu acordul informat al pacienților.

Diagnosticul etiologic al ICD a fost confirmat prin metoda imunocromatografică, care detectează toxinele A/B în probele proaspete ale maselor fecale. Probele de mase fecale au fost colectate în recipientele sterile și prelucrarea probei s-a efectuat în primele 2 ore de la recoltare.

Rezultate. În rezultatul studiului 35 de pacienți cu COVID-19 au fost testați pozitivi pentru ICD. Dintre aceștea, 21 (60%) au fost femei și 14 (40) - bărbați. Vârsta medie a fost de $68 \pm 2,75$ ani, variind de la 40 - la 97 de ani. 30 pacienți (85,7%) din grupul de studiu, au prezentat un debut al ICD la mai mult de 48 de ore de la internare. Dar 5 pacienți (14,5 %) cu COVID-19 și ICD au prezentat semne clinice specifice ICD până la internare.

În toate cazurile, debutul diareei și diagnosticul ICD au urmat diagnosticul de COVID-19. Semnele inflamatorii de laborator manifeste au fost observate la toți pacienții din grupul de studiu. Analiza ICD conform severității: la 19 pacienți (54,3%) s-a confirmat forma moderată și la 16 pacienți (45,7%) - forma severă. Forma moderată a ICD s-a stabilit la 11 femei și 8 bărbați, iar forma severă- la 10 femei și 6 bărbați. Referitor la gravitatea evoluției infecției COVID-19: 42,9 % (15 pacienți) au prezentat formele moderate și 57,1% (20 pacienți)- formele severe ale bolii. Durata medie a spitalizării pacienților cu infecția COVID-19 și ICD a fost de 35 zile, variind între 16 - 54 zile.

Studiind factorii de risc pentru ICD, s-a constatat că la nivel de asistență medicală de ambulator până

la internare 74,3% (26 pacienți) au primit antibiotico-terapie (cel mai frecvent antibiotic administrat a fost azitromicina), iar în timpul spitalizării 85,7 % (30) pacienți. Grupele cele mai frecvent administrate pacienților au fost: cefalosporine, fluorochinolone, macrolide. În 28,6% (10/35) de cazuri administrarea medicației antibacteriene a fost combinată. 42,8% (15/35) din pacienți au primit inhibitorii pompei de protoni și 71,4% (25/35) au primit corticosteroizi.

La evaluarea prezenței comorbidităților am constatat că 57,1% din pacienți din grupul de studiu au avut patologii cardiovasculare și 20% -diabet zaharat. Tratamentul acestor pacienți a fost indicat conform „Ghidului de diagnostic, tratament și prevenire a infecției determinate de *Clostridium difficile* la adulți”. Cei mai mulți dintre pacienți (85,7%) n-au răspuns la doza inițială de vancomicina de 125 mg de 3 ori/zi per os, doza de vancomicina fiind crescută la 250 mg la fiecare 6 ore 14 zile, iar 5 pacienți (14,3%) au primit vancomicina 500 mg la fiecare 6 h. Unei paciente cu formă severă și multiple comorbidități i s-a administrat vancomicina 500 mg de 3 ori/zi rectal. De asemenea pacienților cu ICD le-a fost administrat tratamentul de suport, incluzând reechilibrare hidroelectrolitică, corectare hipoproteinemiei, prevenirea trombozelor profunde (heparine cu greutate moleculară mică–enoxaparină, doze terapeutice), corectarea disfuncțiilor de organe și tratament simptomatic. 91,4% (32/35) din pacienți au fost externați, cu recomandări de a continua tratamentul ambulator. Iar 3 pacienți (8,6%) au decedat. Infecția *Clostridium difficile* a determinat agravarea evoluției infecției COVID-19 și survenirea complicațiilor. Cauza decesului a fost șocul septic și insuficiența poliorganică.

Toți pacienți cu COVID-19 și ICD au fost izolați, fiind implementate măsuri de protecție, de prelucrare a încăperilor, suprafețelor și echipamentului, măsuri de profilaxie pentru personal medical. Implementarea acestor măsuri au limitat răspândirea nozocomială a ICD.

Concluzii. Studiul a demonstrat că vârsta mai mare de 60 ani, tratamentul antibacterian de durată cu spectru larg de acțiune, imunosupresivele, prezența comorbidităților, tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni au fost factori de risc pentru apariția ICD la pacienții cu COVID -19.

În studiul nostru un procent extrem de ridicat de pacienți cu COVID-19 au primit antibiotice cu spectru larg înainte și în timpul spitalizării. Cu toate acestea în fața pandemiei COVID-19 și utilizării pe scara largă a antibioticilor, medicii ar trebui să

rămână conștienți de posibile co-infecții ale ICD și SARS- CoV2. Infecția necomplicată cu COVID-19 nu are indicație de antibioticoterapie!

Tratamentul adecvat cu antibiotice este extrem de important în profilaxia primară a ICD. Este necesar de luat în considerare: minimizarea frecvenței și duratei antibioterapiei cu risc ridicat, implementarea unui program de administrare a antibioticilor, **evitarea administrării inutile a antibioticilor, în special în dublă-triplă terapie.**

Declarație de conflict de interese: Autorii nu au potențiale conflicte de interese

Bibliografie

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Reports. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-clostridium-difficile-infections-annual>.
2. Țurcanu S., Tcaciuc E., Tofan-Scutaru L., „Ghidul de diagnostic, tratament și prevenire a infecției determinate de *Clostridium Difficile* la adulți”, Chișinău, 2020.
3. Yang L., Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol* 31(3)/ *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2021; 31(3) *Hepatol.* 2020;5(7):629–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30132-1
4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113.
5. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // *Gut.* 2020. Vol. 69. № 6, p. 1143-1144.
6. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477-481.
7. D’Amico F, Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1663-72.
8. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, et al. *Clostridioides Difficile* in COVID-19 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep; 26(9): 2272–2274.
9. Chen T, WuD, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease: retrospective study *BMJ.* 2020.
10. Song JH, Kim SY. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk factors, treatment and prevention. *Gut Liver.* 2019 Jan; 13(1): 16–24. doi: 10.5009/gnl18071
11. Spigaglia P. COVID-19 and *Clostridioides difficile* infection: Possible implications for elderly patients. *Anaero* 64:doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102233
12. Huttner BD., Catho G., Pano-Pardo JR., Pulcini C, Schouten J. COVID -19: don’t neglect antimicrobial stewardship principle! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808–10.