

## INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* LA PACIENȚII CU AFECTARE CRONICĂ HEPATICĂ

Asist. Univ. Drd. Dr. Liliana Baroiu<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. Manuela Arbune<sup>1,2</sup>,  
Șef Lucr. Dr. Alina Iancu<sup>1,2</sup>, Șef Lucr. Dr. Caterina Dumitru<sup>1,2</sup>,  
Drd. Dr. Gabriela Lupasteanu<sup>2,3</sup>, Conf. Dr. Miruna Drăgănescu<sup>1,2</sup>,  
Prof. Dr. Mihaela Debita<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. Sorin Rugină<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România

<sup>2</sup> Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Galați, România

<sup>3</sup> Universitatea „Ovidius”, Constanța, România

<sup>4</sup> Academia Oamenilor de Știință din România

<sup>5</sup> Academia de Științe Medicale, România

### REZUMAT

Infecția cu *Clostridium difficile* (ICD) asociază în spectrul comorbidităților, din ce în ce mai des, hepatopatiile cronice de tip toxic metabolic sau viral. Episoadele de ICD la pacienții cu hepatopatii cronice sunt mai severe și au un prognostic mai sever decât la pacienții cu alte comorbidități. Măsurile de profilaxie și de tratament a ICD la pacienții cu hepatopatii cronice ar trebui particularizate în funcție de etiologie și specificul clinico-evolutiv al bolii hepatice. Studiul de față își propune să identifice factorii de risc preponderenți ai ICD asociate hepatopatiilor cronice și să compare severitatea, rata de recidivă și deces a episoadelor ICD cu și fără afectare hepatică.

**Cuvinte cheie:** *Clostridium difficile*, boli cronice hepatice, profilaxie, prognostic

### INTRODUCERE

Studiile de caz asupra episoadelor acute de infecție cu *Clostridium difficile* la pacienții cu boli cronice hepatice sunt prezente în literatura de specialitate începând cu anul 2007 [1,2,3,4]. Rezultatele acestor studii au sugerat că afectarea cronică hepatică reprezintă un factor de risc pentru infecția cu *Clostridium difficile* (ICD) și apariția acestei infecții la un pacient cronic hepatic crește costurile de îngrijire medicală și rata de deces [5,6,7].

Această lucrare își propune să identifice particularitățile ICD la pacienții cu afecțiuni cronice hepatice din punct de vedere epidemiologic, clinic și terapeutic.

*Clostridium difficile* (CD) este cel mai important agent patogen al gastroenteritei postantibiotice. Infecția cu CD poate evolua clinic de la forme de portaj asimptomatic și forme de gastroenterită

acută ușoară la forme severe de colită pseudomembranoasă, ileus și megacolon toxic. Deși ICD a fost considerată inițial o infecție nozocomială, în prezent se remarcă extinderea ei în comunitate și creșterea numărului de cazuri cu origine comunitară. Epidemiile din Statele Unite ale Americii, Canada și Europa, din anii 2010-2011, au fost determinate de răspândirea tulpinii hipervirulente de CD, ribotipul 027, apărută printr-o mutație genetică, care se deosebește de tulpina clasică prin inducerea rezistenței la fluorochinolone, secreția unei noi toxine patogene, creșterea secreției de toxine și capacitatea crescută de a forma spori [8]. Structura ADN-ului microbial al CD, cu multipli transpozomi, explică variabilitatea genetică crescută a bacteriei, ceea ce poate favoriza în viitor selecția altor tulpini cu virulență crescută, capabile să genereze noi epidemii [9].

Autor de corespondență:

Prof. Dr. Manuela Arbune, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Galați, România  
E-mail: arbutmanuela@yahoo.com

Factorii favorizanți pentru ICD la pacienții receptivi pot fi: alterarea microbiotei intestinale după antibioterapie și imunosupresoare, compromiterea barierelor mucoase după intervenție chirurgicală, traumatism, proliferare tumorală, ischemie sau necroză, precum și scăderea rezistenței generale a organismului, cauzate de vârstă, alcoolism, diabet zaharat, neoplazii, imunosupresie, angiopatii.

Asocierea ICD la pacienții cu boală cronică hepatică (BCH) poate fi explicată prin imunosupresia și inflamația hepatică asociată cu disfuncție hepatică. Hepatitele cronice sunt caracterizate de infiltrat inflamator masiv în ficat, care induce activarea celulelor Kupfer și eliberarea de citokine proinflamatorii [10]. În consecință, există o epuizare a antioxidanților și o eliberare cronică de radicali liberi de oxigen, care determină perturbarea imunității naturale hepatice [11,12]. Alte cauze de disfuncție imună la pacienții în stadiu de ciroză hepatică pot fi asocierea subnutriției, imunosupresia medicamentoasă indusă de corticosteroizi sau alte imunosupresoare administrate pentru formele de hepatită autoimună.

Infecția cu *Clostridium difficile* apare mai frecvent în secțiile de hepatologie decât în alte secții, fiind asociată hepatopatiilor cronice în 0,9% dintre externările acestor secții, față de 0,29% din alte secții [13].

Un studiu multicentric canadian raportează 62/1.430 (4%) cazuri de ICD asociată BCH [14], iar în Statele Unite, frecvența ICD la ciroza hepatică a fost de 1.165 / 59.385 (2%) [6].

În studiile clinice, la pacienții cirofici, frecvența ICD cu sursă comunitară a variat între 11%( 20,21) și 13% [6].

Factorii de risc pentru ICD la pacienții cu BCH pot fi vârsta înaintată, expunerea nosocomială cu ocazia evaluărilor periodice sau pentru decompensările bolii hepatice, endoscopiile pentru diagnosticul varicelor esofagiene, terapiile cu antibiotice pentru diverse infecții asociate imunosupresiei sau administrarea inhibitorilor de pompă de protoni pentru combaterea hiperacidității.

La pacienții cu ciroză, portajul asimptomatic de CD poate ajunge la 20% [15], dezechilibrele de microfloră comensală fiind constatate frecvent. Studii clinice efectuate în Asia au arătat scăderea semnificativă a populațiilor de *Bifidobacterium spp.* la pacienții cu ciroză hepatică postvirală [16,17] și a po-

pulațiilor de *Lactobacillus spp.* la pacienții cu hepatită toxică etanolică [18]. Alți factori de risc suplimentari pentru ICD la pacienții cirofici sunt creșterea pH-ului intestinal și scăderea motilității intestinale [16]. Hipogamaglobulinemia și medicația imunosupresoare pot favoriza ICD la pacienții cu hepatită autoimună și la cei posttransplant hepatic.

Asocierea BCH la ICD favorizează frecvența mai crescută a febrei și a durerilor abdominale [6]. Localizările extraintestinale ale ICD au fost raportate la pacienții cu BCH [21], inclusiv abcese splenice, hepatice [19,20] și peritonită bacteriană la pacienții cu ascită, în care *Clostridium difficile* a fost cultivat din lichidul peritoneal [19,21,22].

Rata de recurență a ICD în diverse studii clinice variază de la 15% la 35% [2,3,23,24].

Rata de deces postICD este mai mare la pacienții cu afectare cronică hepatică [2]. Influența BCH asupra severității ICD a fost evaluată prin rata internărilor în unitatea de terapie intensivă, necesitatea intervenției chirurgicale (colectomie) și prin rata de deces [14,25].

Într-un studiu clinic amplu [6], a fost analizat un lot de 1.165 pacienți cu ciroză hepatică postvirală și ICD comparativ cu un lot de 58.220 de pacienți care aveau doar ICD, rezultând diferențe semnificative între: rata de deces (13,8% față de 9,6%), durata medie de spitalizare (14,4 zile față de 12,7 zile) și costurile medii de spitalizare (79.351 USD față de 57.708 USD). Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că ICD are un risc de deces similar altor complicații ale cirozei, cum ar fi encefalopatia hepatică (OR 1,94; 95% CI 1,83-2,06), sângerarea variceală (OR 1,63, 95%CI 1,49-1,78), peritonita bacteriană spontană (OR 1,98; 95% CI 1,45-2,70) și ascita (OR 1,30; IC 95% 1,22-1,38). Aceste date evidențiază gravitatea ICD pentru prognosticul pacienților cu BCH avansată.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv, observațional, controlat activ, la pacienți adulți, internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Cuvioasă Parascheva” din Galați, pentru ICD, în perioada 1.01.2017÷31.12.2018. Dintre cei 715 pacienți identificați, 119 (16,6%) prezentau hepatopatii cronice, iar 596 (83,3%) ICD fără comorbidități hepa-

tice. Hepatopatiile cronice au fost reprezentate de: 48,73% hepatită cronică, 41,17% ciroză hepatică, 5,88% steatoză hepatică, 4,20% cancer hepatic (figura 1).

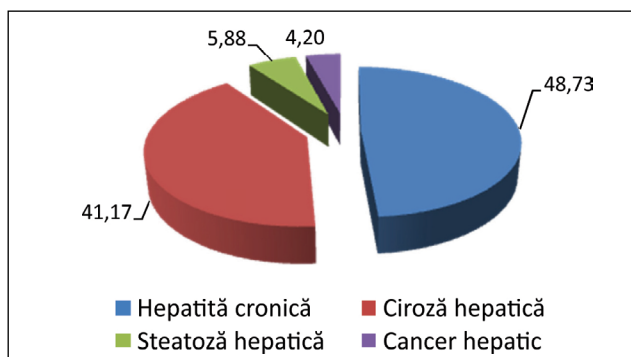


FIGURA 1. Bolile hepatice asociate ICD

Grupul de 119 pacienți cu infecție cu *Clostridium difficile* și afectare hepatică cronică (ICD+BCH+) a fost comparat cu grupul de 596 pacienți fără boală hepatică (ICD+BCH-). Am studiat datele demografice, profilul general de comorbidități și severitatea episodului de ICD, cuantificată prin scorul ATLAS, durata de spitalizare, numărul de zile de tratament cu antibiotic specific până la normalizarea scaunului și durata tratamentului antibiotic. Scorul prognostic Charlson al comorbidităților a fost calculat pe baza datelor de istoric medical. Criteriile de normalizare a scaunului au fost numărul maxim 2 scaune/zi, consistența 1-4 pe scara Bristol, minimum 48 ore [26].

Prognosticul episodului de ICD, cuantificat prin rata de recidivă și rata de deces, a fost comparat între grupul de pacienți cu hepatopatii cronice și grupul fără hepatopatii cronice. Reaparitia simptomelor de la rezoluția clinică a unui episod inițial, cu peste 3 scaune în ultimele 24 ore, de consistență 6-7 pe scara Bristol și toxine A și/sau B pozitive pentru CD, a fost considerată recidivă în primele 8 săptămâni sau reinfecție în săptămânile 9-24.

Analiza statistică s-a realizat cu ajutorul programului MedCalc, versiunea 15.8. Datele numerice (vârsta, durata spitalizării, numărul de zile până la normalizarea scaunelor, durata tratamentului antibiotic) au fost evaluate descriptiv (media, deviația standard, valorile extreme) și au fost analizate statistic folosind metoda corelației după Pearson,  $\chi^2$ , Student-t test. Valoarea lui  $p < 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă.

## REZULTATE

Etiologia patologiei cronice hepatice a fost predominant toxic metabolică la 55,46% dintre pacienți, urmând etiologia virală, 25,21% cu virus hepatitic C, 16,81% virus hepatitic B și 2,52% asocierea virusurilor hepatitice B și D (figura 2).

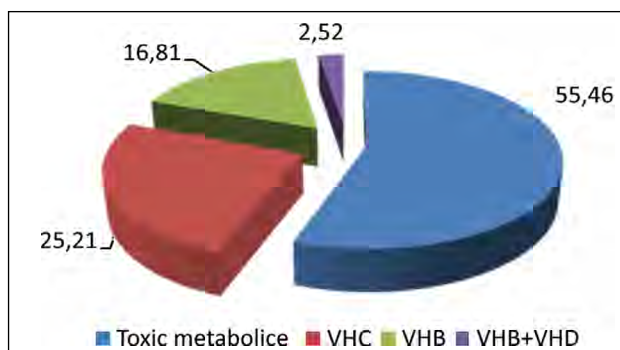


FIGURA 2. Etiologia bolilor hepatice asociate ICD

Sursa comunitară a ICD a fost de 21,84% în lotul cu BCH și de 19,79% în cel doar cu ICD, care depășesc media națională a ICD în anul 2018 (19%) [27]. Aceste date, precum și rezultatele unor studii clinice, care raportează asocierea ICD cu BCH între 11 și 13% [6,28,29], sugerează extinderea infecției în comunitate (figura 3).

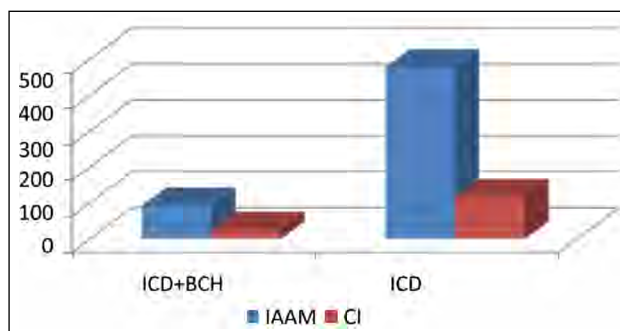


FIGURA 3. Originea cazurilor ICD asociate cu BCH (IAAM, IC)

Caracteristicile lotului cu ICD+BCH+ și ale celui doar cu ICD, p și corelarea lor statistică sunt prezentate în tabelurile 1 și 2.

### Caractere demografice

Vârsta medie a pacienților cu ICD a fost peste 65 de ani, semnificativ statistic mai scăzută ( $p = 0,029$ ) la pacienții care au asociat BCH (63,3 ani vs 66,5 ani) (Tabelul 1). În lotul ICD+BCH+ a predominat sexul masculin, spre deosebire de cel

**TABELUL 1. Corelații numerice ale caracteristicilor ICD asociate sau nu cu BCH**

	ICD+BCH+ (N 1=119)			ICD+BCH- (N 2 =596)			T-t p	95% CI
	Media	DevS	Max; Min	Media	DevS	Max; Min		
Vârsta (ani)	63,63	13,29	89;21	66,55	15,70	95;18	0,029	-5,742; -0,305
Durata spitalizare (zile)	8,22	8	43; 1	8,11	3,58	28;1	0,820	-0,829; 1,044
Durata până la normalizarea scaunului (zile)	4,41	2,98	17; 1	4,75	2,87	22; 1	0,256	0,249; -0,929
Durata tratament (zile)	10,13	3,19	24; 1	10,27	3,97	65;1	0,668	-0,805; 0,517

Legendă: DevS=deviația standard; Max=valoarea maximă; Min=valoarea minimă; T-t= testul Student (t) pentru compararea mediilor; CI=intervalul de confidență

ICD+BCH-, reprezentat de mai multe femei ( $p < 0,001$ ).

Au predominat pacienții din mediul urban (69%), dar ponderea mediului rural a fost mai mare în lotul cu hepatopatii (Tabelul 2). Diferențele de sex și de mediu de viață pot fi explicate de predominanța etiologiei toxic etanolice a BHC, mai frecventă la bărbați și în mediul rural, din cauza tradiției gospodăriilor rurale românești de a fabrica artizanal alcool și de a-l consuma în familie.

### Analiza factorilor de risc

Pacienții cu hepatopatii sunt mai tineri când dezvoltă episodul de ICD decât cei cu alte patologii asociate ICD. Vârsta medie a ambelor loturi se încadrează în gradul 1 de severitate din scorul Atlas (60-70 ani) [30].

Consumul cronic de inhibitori de pompă de protoni (IPP) în special de către pacienții cirofici datorită profilaxiei sau tratamentului hemoragiilor digestive superioare, relativ frecvente la aceștia, este semnificativ statistic mai mare în lotul cu ICD și BCH față de lotul doar cu ICD. Nivelurile scăzute ale acidității gastrice, consecința consumului cronic de IPP, se corelează cu nivele crescute de portaj asimptomatic observate la pacienții cirofici și poate constitui unul dintre factorii de risc primordiali în declanșarea ICD la această categorie de pacienți. Acest rezultat deschide perspectiva unor studii viitoare, mai amănunțite, asupra asocierii acidității gastrice scăzute cu portajul asimptomatic de CD și cu impactul acestuia în declanșarea ICD la imunosupresați. Endoscopiile efectuate anterior episodului de ICD, diagnostice sau terapeutice, au fost

semnificativ mai frecvente la pacienții cu hepatopatii, constituind un risc crescut pentru inocularea directă a microbului la nivelul tubului digestiv.

Consumul de antibiotice și chirurgia abdominală în ultimele 8 săptămâni înaintea debutului ICD au avut ponderi asemănătoare în cele două loturi.

Comorbiditățile pacienților, cuantificate prin scorul Charlson [31], nu au avut diferențe semnificative pentru riscul ICD la pacienții cu hepatopatii cronice.

### Analiza severității episodului și a prognosticului ICD

Severitatea episodului ICD, cuantificată prin scorul ATLAS [30], nu a fost influențată de asocierea hepatopatiilor. Dintre criteriile de laborator ale scorului ATLAS, evaluate la debutul ICD, valorile crescute ale numărului de leucocite și ale creatinei nu au avut diferențe semnificative, dar albumina serică a fost statistic mai scăzută în lotul cu hepatopatii, din cauza scăderii sintezei din stadiile avansate ale bolii cronice de ficat.

Durata de spitalizare, durata antibioterapiei până la normalizarea scaunului și durata tratamentului antibiotic specific au fost comparabile în cele două loturi de studiu (Tabelul 1).

Rata reinfecțiilor nu a fost influențată de asocierea BHC, dar rata recidivelor a fost semnificativ mai mare la pacienții cu afectare hepatică ( $p = 0,035$ ).

Rata crescută a deceselor în primele 6 luni de la ICD s-a corelat cu asocierea BHC, dar diferența nu a fost semnificativă pentru mortalitatea din primele 30 de zile de la episodul infecțios.

**TABELUL 2.** Comparație statistică între caracteristicile variabilelor categoriale ale pacienților cu ICD asociate sau nu BHC

	ICD+BHC+ N=119		ICD+BHC- N=596		OR	OR 95%CI	X2 Test p
	n	%	n	%			
Gen							
Feminin	49	41,17	347	58,22	0,502	0,338; 0,745	<b>&lt;0,001</b>
Masculin	70	58,82	249	41,77			
Mediu							
Urban	69	57,98	412	69,12	0,616	0,412; 0,920	<b>&lt;0,001</b>
Rural	50	42,01	184	30,77			
Scor Charlson							
0-3	55	46,22	252	42,28	1,459 0,618	0,889; 2,196 0,359; 1,064	0,145 0,083
4-6	37	31,09	237	39,77			
7-14	27	22,69	107	17,95			
Antibiotice înainte de debut ICD							
Da	85	77,51	462	71,4	0,725	0,466; 1,126	0,152
Nu	34	22,48	134	28,57			
IPP înainte de debut ICD							
Da	57	47,89	145	24,32	2,859	1,926; 4,244	<b>&lt;0,001</b>
Nu	62	52,10	451	75,67			
ED înainte de debut ICD							
Da	8	6,72	21	3,52	1,973	0,864; 4,502	<b>&lt;0,001</b>
Nu	111	93,27	575	96,47			
Chirurgie abdominală							
Da	8	6,72	62	10,47	0,616	0,288; 1,314	0,106
Nu	111	93,27	530	89,52			
Scor ATLAS							
0-3	94	78,99	497	83,38	1,335	0,818; 2,178	0,247
4-9	25	21,00	99	16,61			
Leucocite >15.000/mm <sup>3</sup>							
Da	22	18,45	110	18,48	0,993	0,603; 1,663	1,00
Nu	97	81,54	486	81,51			
Creatinina >1,5 mg/dl							
Da	27	23,15	142	26,05	1,169	0,667; 1,702	0,789
Nu	92	76,84	454	73,94			
Albumina serică <2,5 mg/dl							
Da	16	13,44	43	7,21	1,997	1,094; 3,645	<b>0,024</b>
Nu	103	86,55	553	92,78			
Recidive							
Da	13	10,92	113	18,95	1,907	1,044; 3,485	<b>0,035</b>
Nu	106	97,47	483	94,79			
Reinfecții							
Da	3	2,52	31	5,20	2,121	0,655; 6,871	0,209
Nu	116	97,41	565	94,8			
Deces 0-30 zile							
Da	15	12,60	61	10,23	1,264	0,365; 1,005	0,812
Nu	104	87,39	535	89,76			
Deces 0-6 luni							
Da	38	31,93	148	21,97	1,665	1,085; 2,555	<b>0,019</b>
Nu	81	68,06	448	78,02			

## DISCUȚII

Studiul pacienților cu ICD și hepatopatii cronice comparativ cu cei fără boli hepatice identifică diferențe privind riscul mai crescut de apariției la persoane mai tinere, la bărbați și la persoane care utilizează IPP. Procentul mare de cazuri cu origine

comunitară sugerează extinderea îngrijorătoare a infecției în comunitate, dar și creșterea susceptibilității legate de unii factori de risc pentru ICD, reprezentați de imunodepresia pacienților cu hepatopatii cronice, hipoalbuminemie, dezechilibrele microflorei colonice și aciditate gastrică scăzută, secun-

dară profilaxiei cronice cu IPP, pe care o primesc pacienții cirofici.

Corelația recidivelor cu asocierea BHC la pacienții cu ICD concordă cu rezultatele unui studiu anterior realizat în SUA (Olsen, 2015) și ar putea fi luată în calcul pentru realizarea unui scor de risc evolutiv [32].

Lipsa corelațiilor BHC cu mortalitatea în primele 30 de zile, cu durata spitalizării sau cu durata până la normalizarea scaunelor sugerează că BHC nu influențează semnificativ severitatea episodului de ICD. Pe de altă parte, mortalitatea mai crescută în primele 6 luni după boală și rata mai

crescută a recidivelor pot indica influența ICD pe prognosticul pacienților cu boli cronice hepatice.

## CONCLUZII

Prevenirea ICD la pacienții cu hepatopatii cronice trebuie să vizeze scăderea susceptibilității ținând cont de factorii de risc, prin corectarea hipoalbuminiei, menținerea echilibrului microbiotei intestinale și limitarea administrării IPP conform unor criterii bine stabilite. Studiul ulterior vor evalua utilitatea screening-ului purtătorilor sănătoși de CD la internarea în secțiile de hepatologie.

## BIBLIOGRAFIE

- Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M et al. Detection of *Clostridium difficile* in stool samples from patients in the early period after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39:2812-2815.
- Albright JB, Bonatti H, Mendez J et al. Early and late onset *Clostridium difficile*-associated colitis following liver transplantation. *Transpl. Int.* 2007; 20:856-866.
- Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea after living donor liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13:2072-2076.
- Vanjak D, Girault G, Branger C, Rufat P, Valla DC, Fantin B. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in a hepatology ward. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2007; 28:202-204.
- Sundaram V, Folasade, PM, Manne V, Saab S. Effects of *Clostridium difficile* Infection in Patients with Alcoholic Hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12(10):1745-1752.
- Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M et al. *Clostridium difficile* is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105:106-113.
- Garcia-Tsao G, Surawicz CM. Editorial: *Clostridium difficile* infection: Yet another predictor of poor outcome in cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105:114-116.
- McDonald C, Gerding D, Johnson S, Bakken J, Carroll K, Coffin S, Dubberke E, Garey K, Gould C, Kelly C, Loo V, Shaklee SJ, Sandora T, Wilcox M. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018; 66(7):e1-e48.
- Knight D, Elliott B, Chang B, Perkins T, Riley T. Diversity and evolution in the genome of *Clostridium difficile*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28(3):721-741.
- Szabo G, Mandrekar P, Petrasek J et al. The unfolding web of innate immune dysregulation in alcoholic liver injury. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011; 35:782-786.
- Meagher EA, Barry OP, Burke A et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J. Clin. Invest.* 1999; 104:805-813.
- Nanji AA. Role of Kupffer cells in alcoholic hepatitis. *Alcohol.* 2002; 27:13-5.
- Vanjak D, Girault G, Branger C, Rufat P, Valla DC, Fantin B. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in a hepatology ward. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2007; 28:202-204.
- Gravel D, Miller M, Simor A et al; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:568-576.
- Ito Y, Moriwaki H, Muto Y, Kato N, Watanabe K, Ueno K. Effect of lactulose on short-chain fatty acids and lactate production and on the growth of faecal flora, with special reference to *Clostridium difficile*. *J. Med. Microbiol.* 1997; 46:80-84.
- Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. *Chin. J. Dig. Dis.* 2004; 5:64-67.
- Li L, Wu Z, Ma W, Yu Y, Chen Y. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin. Med. J. (Engl)* 2001; 114:869-872.
- Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: A pilot study. *Alcohol.* 2008; 42:675-682.
- Saginur R, Fogel R, Begin L, Cohen B, Mendelson J. Splenic abscess due to *Clostridium difficile*. *J. Infect. Dis.* 1983; 147:1105.
- Sakurai T, Hajiro K, Takakuwa H, Nishi A, Aihara M, Chiba T. Liver abscess caused by *Clostridium difficile*. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001; 33:69-70.
- García-Lechuz JM, Hernangómez S, Juan RS, Peláez T, Alcalá L, Bouza E. Extra-intestinal infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001; 7:453-457.
- De Leeuw P, de Mot H, Dugernier T, Wautelet J, Bohy E, Delmée M. Primary infection of ascitic fluid with *Clostridium difficile*. *J. Infect.* 1990; 21:77-80.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46(Suppl 1):S32-42.
- Musa S, Moran C, Rahman T. *Clostridium difficile* Infection and Liver Disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2010; 19(3):303-310.
- Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP et al. Analysis of 30-day mortality for *clostridium difficile*-associated disease in the ICU setting. *Chest.* 2007; 132:418-424.
- Bristol stool scale, <https://www.continence.org.au/pages/bristol-stool-chart.html>.
- Analiza evoluției infecției cu *Clostridium difficile* în spitalele din România, 2018. Retrieved Aug. 7, 2019, from <http://cnsctb.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infectii-nosocomiale-1/1225-analiza-evoluției-infecției-cu-clostridium-difficile-in-spitalele-din-romania-2018/file>.
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 2005; 294:2989-2995.
- Bajaj JS, Zadornova Y, Hafeezullah M, Saeian K. *Clostridium difficile* infection is associated with proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46:Suppl:580A (Abstract).
- ATLAS-A Bedside Scoring System Predicting Mortality Due to *Clostridium Difficile* Infection (CDI) in Elderly Hospitalized Patients, <https://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper4263.html>.
- Charlson Comorbidity Index (CCI), <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>.
- Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated