

PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE ȘI ABORDĂRI NOI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COLITEI ULCEROASE

Svetlana ȚURCAN,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

Summary

Clinical and laboratory features and new approaches to diagnosis and treatment of ulcerative colitis

The aim of the study was to analyze demographic, clinical and biological features of ulcerative colitis and improve diagnostic and treatment schemes based on the risk factors of unfavorable evolution of the disease. Prospective cohort study included: 306 patients with ulcerative colitis with follow-up more than 5 years, 172 – more than 10 years and 79 – more than 15 years. Controlled clinical studies were performed for the comparison of different methods of diagnosis and treatment.

For the first time were evaluated epidemiological trends and risk factors of ulcerative colitis in Moldova. Patterns of disease and risk factors for an unfavorable evolution were identified. There was shown a possibility to predict disease evolution. A new method of complete remission diagnosis (by evaluation of markers of the oxidative stress) and a new tactic of maintenance therapy (intermittent treatment) were developed. The most significant risk factors: duration until the specific therapy, therapy at disease onset, duration of remission are modifiable factors, therefore, the adequate and timely treatment can improve the disease prognosis. As a result of integrated approach were developed: classification of disease evolution patterns and treatment algorithm based on the risk factors.

Keywords: *ulcerative colitis, diagnostic methods, treatment regimen, risk factors, intermittent treatment.*

Резюме

Клинико-параклинические особенности и новые подходы к диагностике и лечению язвенного колита

Цель работы – изучить демографические, клинические и параклинические особенности язвенного колита и усовершенствовать схемы диагностики и лечения в зависимости от факторов риска неблагоприятного течения заболевания. Проспективное когортное исследование включало: 306 пациентов с длительностью наблюдения 5 лет, 172 – 10 лет и 79 больных, наблюдаемых в течение 15 лет. Для сравнения различных методов диагностики и лечения были проведены контролируемые клинические исследования.

Впервые оценены эпидемиологические тенденции и факторы риска возникновения язвенного колита в Р. Молдова. Определены закономерности течения заболевания и факторы риска неблагоприятной эволюции

и показана возможность прогнозирования эволюции заболевания. Разработаны новая методика диагностики полной ремиссии заболевания (методом оценки маркеров оксидативного стресса) и новая тактика поддерживающей терапии (интермитирующая поддерживающая терапия). Разработаны классификация вариантов течения язвенного колита и алгоритм ведения в зависимости от факторов риска.

Ключевые слова: *язвенный колит, методы диагностики, схемы лечения, факторы риска, интермитирующая поддерживающая терапия.*

Introducere. Bolile inflamatorii intestinale (BII), de care ține și colita ulceroasă (CU), și boala Crohn, reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale gastroenterologiei moderne. Din punct de vedere epidemiologic, BII sunt mai puțin răspândite, comparativ cu alte maladii gastrointestinale, însă impactul lor medico-social este major, fiind determinat de evoluția severă, asociată cu diverse complicații, de abordări și tactici terapeutice imperfecte.

Colita ulceroasă este o boală cu un spectru larg de manifestări clinice intestinale și extraintestinale și cu diverse variante de evoluție. Factorii care influențează caracterul evoluției bolii nu sunt cunoscuți la momentul actual. Cercetările științifice nu au demonstrat corelații esențiale între factorii demografici, sociali, alimentari, igienici etc. și varianta de evoluție a CU [15]. Rezultate concludente s-au obținut în evaluarea relațiilor dintre particularitățile debutului și evoluția îndelungată a bolii. De exemplu, evaluarea dinamicii CU în cohorta pacienților din Copenhaga a condus la concluzia că anume caracterul sever al debutului bolii condiționează evoluția progresivă a ei în următorii 5 ani [9]. Însă legitățile evoluției CU, factorii principali de risc pentru evoluția nefavorabilă, progresivă sunt studiate insuficient, ceea ce creează dificultăți în prognozarea dinamicii bolii și în elaborarea tacticii individuale de management pentru fiecare pacient.

Scopul lucrării este studierea particularităților demografice și clinico-paraclinice ale colitei ulceroase și perfecționarea schemelor de diagnostic și de tratament, în funcție de factorii de risc ai evoluției nefavorabile a bolii.

Material și metode. În studiul deschis prospectiv de cohortă au fost incluși 306 pacienți cu colită ulceroasă cu o durată de monitorizare de 5 ani, 172 de pacienți – de 10 ani și 79 de pacienți – de > 13 ani. Supravegherea pacienților s-a efectuat conform protocoalelor standardizate. Supravegherea dinamică a pacienților incluși în studiu a fost realizată pe o perioadă de la 2 până la 27 de ani (în medie – 7,56 ± 6,78 ani), fiecare pacient fiind consultat de la 2 până la 23 de ori (în medie – de 5,44 ± 4,64). Grupul

de control a fost constituit din 305 persoane fără patologie organică intestinală.

Pentru a determina valoarea de diagnostic a indicilor de laborator, indicațiile și eficiența schemelor diverse de tratament, au fost efectuate studii clinice controlate în grupurile cu destinații speciale.

Examinarea de laborator a pacienților din lotul general a inclus: hemograma, urograma, coprograma, inclusiv coprocitograma, testele biochimice: ALT, AST, bilirubina totală, directă și indirectă, GGTP, FA, colesterolul, protrombina, fibrinogenul, ureea, creatinina, proteina generală și fracțiile proteice, albumina, proteina C-reactivă, dozarea nivelului de Ca, Na, K, Cl, Fe. Pentru efectuarea testelor enumerate au fost utilizate metode de laborator standardizate. Adicional, în grupurile cu destinații speciale au fost studiați indicatorii:

- statutului imun, inclusiv autoanticorpii antifosfolipidici și pANCA;
- stresului oxidativ și sistemului antioxidant;
- infecției intestinale secundare prin metoda coproculturii.

Materialul acumulat a fost analizat statistic, prin metode de analiză descriptivă, variațională și corelațională, utilizând: criteriile *Student*, χ^2 , *Fisher exact*, coeficientul de corelare *Pearson*, cu evaluarea veridicității conform scorului *Chedoc*, specificitatea și sensibilitatea testelor de diagnostic. Depistarea factorilor de risc și evaluarea acurateții prognozei pentru diferite forme de evoluție a CU s-au efectuat folosind *analiza multifactorială discriminantă pas cu pas*.

Rezultate și discuții. Distribuția geografică a CU este foarte neuniformă: incidența CU variază de la 0,4 până la 24,5 cazuri la 100 000 populație, iar prevalența – de la 7 până la 248, în funcție de zona geografico-economică. Incidența patologiei este mai mare în regiunile nordice, în țările dezvoltate economic, cu nivel înalt de standarde igienice se înregistrează 12-25 cazuri/100 000 de locuitori [3]. În statele Europei de Est și de Sud, indicii de incidență sunt mai mici – 2,5-9 cazuri/100 000 de locuitori [6, 14].

Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății, curba de incidență a CU și a BC, în anii 1998-2008, are caracter relativ stabil, cu devieri de la 2,9 până la 4,1 cazuri noi la 100000 de locuitori, fără o tendință semnificativă de creștere. O situație analogică se observă și în caz de prevalență a BII – devieri moderate de la 16,9 până la 21,1, fără o creștere semnificativă. Așadar, **Republica Moldova se referă la regiunile cu incidență și prevalență a BII relativ joase, comparabile cu indicii respectivi din alte țări din Europa de Est și de Sud.**

Creșterea esențială a incidenței bolilor inflamatorii intestinale a fost demonstrată în unele țări ale Europei Centrale și de Est [12, 14]. În același timp, n-a fost atestată o dinamică semnificativă a indicilor

epidemiologici în România: incidența CU constituie în medie 3-4/100000 de locuitori [6]. În Republica Moldova, la fel, nu se observă o creștere esențială a cazurilor noi și a răspândirii BII, în perioada 1998-2010. Din cauza lipsei datelor despre incidența și prevalența BII până în anul 1998, nu este posibilă analiza dinamicii pe parcursul unei perioade mai îndelungate. Dar conform analizei datelor proprii, se observă creșterea progresivă a numărului de cazuri noi de CU, diagnosticate în clinica de gastroenterologie a SCR pe parcursul ultimelor trei decenii: de la 3-4 cazuri noi în anii 1979-1984 până la 15-18 în perioada 2005-2010. Spitalul Clinic Republican reprezintă o instituție medicală terță, ceea ce sugerează că dinamica indicatorilor în SCR reflectă dinamica situației în țară și ne permite să concluzionăm cu o probabilitate înaltă că majorarea răspândirii CU a avut loc în Moldova în anii '70-90 ai sec. XX, cu stabilizarea relativă a situației în ultimul deceniu.

Se presupune că creșterea semnificativă a BII, demonstrată în unele țări din Europa Centrală și de Est, este cauzată de „vesternizarea” modului de viață (industrializarea, creșterea ritmului de viață, schimbările esențiale în alimentație: creșterea consumului de produse rafinate, de glucide ușor asimilabile și de grăsimi, micșorarea consumului de produse naturale etc.). Toți acești factori, concomitent cu schimbările mediului ambiant, cu folosirea largă a preparatelor antibacteriene și a altor remedii farmacoterapeutice, duc la devieri în sistemele organismului uman, în particular, în sistemul imun și în microbiocenoza intestinală, creând condiții patologice, favorabile pentru dezvoltarea bolilor inflamatorii intestinale. Acest fenomen, probabil, nu are influență semnificativă în Moldova până la momentul actual.

Raportul pacienților în funcție de sex (1/1, cu tendință de predominare minimă a sexului feminin) și în funcție de locul de trai (prevalența CU de 1,7 ori mai înaltă în rândul locuitorilor din mediul urban), demonstrat în cohorta studiată, corespunde datelor altor autori: CU și BC sunt mai frecvente în familiile mai favorabile din punct de vedere socioeconomic, din localitățile urbane, comparativ cu mediul rural, preponderent printre „lucrătorii de oficiu”, comparativ cu cei antrenați în agricultură [8].

Studierea impactului *fumatului* asupra diverselor forme de BII ne-a oferit rezultate extrem de interesante. Astfel, fumatul sporește riscul apariției BC și-i agravează evoluția. Fumătorii mai frecvent necesită tratament steroid și imunosupresiv, dar și intervenții chirurgicale, rezultatele terapeutice fiind mai modeste [5]. Renunțarea la fumat ameliorează evoluția B. În cazul CU, situația este inversă: fumatul scade riscul dezvoltării bolii, ameliorează evoluția, reduce riscul colonectomiei [16]. Renunțarea la fumat în CU agravează evoluția și prognosticul bolii.

În rândul pacienților din cohorta studiată erau mult mai puțini fumători (31 sau 10,1%) comparativ cu grupul de control (79 sau 25,9%, $p < 0,001$). Astfel, studiul nostru a confirmat indirect efectul protector al statutului de fumător în CU, identificat și în alte studii. Indiferent de rezultatele obținute, fumatul nu poate fi recomandat bolnavilor, din cauza acțiunii negative asupra sistemelor cardiovascular și respirator.

Pentru BII este caracteristică agregarea familială, anamneza familială agravată fiind unul dintre cei mai importanți factori de risc ai BC și CU în regiunile cu răspândire largă a BII. În studiul nostru **nu s-a observat influența anamnezei familiale agravate** asupra apariției CU. O explicație poate fi numărul redus de bolnavi cu anamneză agravată (3 sau 0,98%). Probabil, pentru populația din Moldova sunt caracteristice nu cazurile familiale de CU, ci cele sporadice, caracteristice regiunilor cu răspândire relativ scăzută a BII.

Rezultatele studiului indirect **confirmă rolul protector al apendicectomiei în anamneză**, identificat în lucrările lui Cosnes J. și coaut. [5]. În grupul de control, au fost supuși apendicectomiei 79 de pacienți (25,9%), iar în grupul de bolnavi – doar 8 pacienți (2,6%, $p < 0,001$).

Colita ulcerosă este o boala cu un spectru larg de manifestări clinice și cu diverse variante de evoluție. Simptomul dominant, documentat în 90% cazuri de CU, este eliminarea sângelui cu scaunul. În studiul nostru, în cele mai multe cazuri, boala debuta prin rectoragii (88,9%) și diaree (84,6%). Cu toate acestea, la 65,7% din pacienți debutul bolii a avut un caracter treptat, iar simptomele sindromului general inflamator se întâlneau relativ rar, de exemplu, creșterea temperaturii corpului s-a atestat doar la 15% din pacienți. În cazul unui astfel de debut, deseori se diagnostica neargumentat inflamarea venelor hemoroidale (29,1%) și chiar se efectuau intervenții chirurgicale (2,6%), care agravau evoluția bolii.

Conform datelor literaturii de specialitate, CU debutează acut în $\approx 15\%$ cazuri, manifestându-se prin toxemie, însoțită de pierdere ponderală, febră, tahicardie, uneori grețuri și vomă [13]. În studiul nostru, cea mai severă formă de debut al CU – debutul acut grav – a fost identificat relativ rar (7,5%), dar și în acest caz diagnosticul CU a fost stabilit tardiv, de regulă, după examinarea și tratamentul în secția de boli infecțioase. În cazul unui debut grav al bolii, se observă o extindere distală rapidă a procesului inflamator la nivelul intestinului și deja în debutul bolii se atestă formele extinse ale CU (5,2%). Aceste particularități provoacă anumite dificultăți în diagnostic, întârziind aplicarea terapiei specifice. **Pentru diagnosticul oportun al debutului CU este necesară examinarea endoscopică a intestinului (cel puțin,**

rectoromanoscopie sau rectosigmoidoscopie) la toți pacienții cu rectoragii repetate, indiferent de prezența sau absența altor simptome ale CU.

Complicațiile CU pot fi locale sau sistemice. Cele mai frecvente complicații în debutul bolii au fost hemoragiile gastrointestinale inferioare (9,5%) și leziunile anorectale (4,9%).

În 20-30% cazuri de CU, în special cu grad sever al activității, sunt posibile manifestări extraintestinale: artropatii centrale și periferice, afectări oculare, cutanate, leziuni ale mucoasei cavității bucale etc. Conform datelor din lotul studiat, manifestările extraintestinale sunt caracteristice pentru debutul bolii (14,7%), cele mai frecvente fiind artropatiile (8,2%), leziunile cutanate (2,9%) și ale cavității bucale (3,9%). Manifestările extraintestinale, de obicei, au fost asociate cu o vârstă fragedă și un grad înalt sau moderat de activitate; apăreau în diverse asocieri și, mai rar, ca o manifestare sistemică unică, ceea ce corespunde concluziilor savanților din Germania, care au demonstrat că apariția unei manifestări extraintestinale este factor de risc pentru dezvoltarea altor simptome extraintestinale [13].

Calitatea asistenței medicale în debutul bolii este nesatisfăcătoare. La 38,2% (mai mult decât la fiecare al treilea) se stabilește diagnosticul corect și se administrează tratamentul specific numai peste ≥ 6 luni de la apariția primelor semne ale bolii. Doar 16,7% din pacienți sunt diagnosticați pe parcursul primei luni a bolii și doar 19,3% primesc tratamentul adecvat în primele luni ale maladiei.

La jumătate dintre pacienți (49,7%), în primele 6 luni de la debutul bolii s-a obținut remisiunea clinică, indiferent de tratamentul administrat. Cu toate acestea, ca urmare a faptului că majoritatea pacienților (80,1%) n-au folosit tratamentul de menținere, la 43,1% s-a înregistrat o agravare a bolii deja în primele 6 luni după obținerea remisiunii. Remisiunea pe termen lung, în decurs de mai mult de 12 luni, s-a obținut doar la 15,7% din pacienți, în timp ce, conform datelor studiilor europene, remisiunea clinică se menține la $\approx 50\%$ timp de un an. Aproape la jumătate din bolnavi (44,4%) s-a diagnosticat mai mult de o recidivă în primul an de boală. Mai mult decât atât, în timpul recidivei, s-a agravat activitatea CU, în comparație cu debutul bolii:

- în debut raportul activității ușoară/moderată/înaltă a CU a fost 6,8/5,5/1, iar la prima recidivă – 3,9/6,3/1 ($p < 0,001$);
- în debut, raportul colită distală/extinsă a fost 6,25/1, iar în caz de prima recidivă – 1,3/1 ($p < 0,001$);
- în recidivă, fiecare al patrulea pacient necesita terapie hormonală (23,9% – cu corticosteroizi sistemici și 4,9% – locali), în timp ce la debutul bolii hormonii se administrau doar la 11,1% din pacienți ($p < 0,001$).

Aceste date indică necesitatea administrării tratamentului de menținere, pentru a preveni progresarea bolii.

Monitoringul particularităților clinice și evolutive ale CU pe parcursul unei perioade îndelungate (peste 13-15 ani) a scos în evidență **legitățile evoluției bolii**.

1. Evoluția recidivantă, cu recidive rare ≤ 1 /an, este cea mai răspândită variantă de evoluție a CU ($>50\%$ în cohorta studiată). Cu timpul, frecvența acestei variante crește, iar rata variantei cu recidive frecvente tinde să scadă.

2. CU are în general o evoluție progresivă:

- crește semnificativ proporția recidivelor cu grad moderat de activitate ($p < 0,05$), paralel cu scăderea frecvenței recidivelor cu grad ușor;
- crește frecvența formelor extinse ale CU (cu toate acestea, chiar și pe parcursul a 13 ani de monitorizare și mai mult, la 19% din pacienți se păstrează localizarea distală a colitei).

3. Manifestările extraintestinale sunt diagnosticate la 17,0–21,5% din pacienți. Cu trecerea timpului, numărul bolnavilor cu astfel de simptome nu crește esențial. Fac excepție artropatiile, îndeosebi poliartropatiile periferice, a căror frecvență crește progresiv după 10 ani de evoluție a bolii. În același timp, leziunile oculare, cutanate și ale cavității bucale sunt caracteristice pentru debutul bolii și sunt diagnosticate rar la evoluția îndelungată a CU.

4. La o evoluție îndelungată a bolii crește semnificativ frecvența complicațiilor CU, $p < 0,05$. Numărul pacienților cu complicații se majorează cu 10-15% la fiecare 5 ani, constituind 50,6% după o monitorizare de 13 ani și mai mult. Cele mai frecvente complicații în grupul de studiu au fost hormonodependența și modificările morfologice postinflamatorii ale intestinului (pseudopolipoza pronunțată, stenoza, formarea intestinului afuncțional inert). Relativ rar s-a recurs la colectomie (la 3-5% din pacienți în fiecare 5 ani).

Conform datelor studiilor europene, la colonectomie se recurge în 20-30% cazuri de colite extensive, din cauza complicațiilor și/sau a ineficienței terapeutice [13]. În regiunile cu prevalență joasă a CU, spre exemplu în țările Asiei, boala are o evoluție mai favorabilă și riscul cumulativ pentru colonectomie este de 2,4% și 7,6% pe parcursul a 1 și, respectiv, a 10 ani de evidență a pacienților [4]. Cancerul de colon s-a dezvoltat la 3,8% din numărul de pacienți monitorizați mai mult de 13 ani, ceea ce corespunde datelor metaanalizei, care cuprinde 194 lucrări publicate în MedLine: cancerul colorectal a fost diagnosticat în medie la 3,7% pacienți.

Monitorizarea îndelungată a dinamicii bolii a permis **elaborarea clasificării variantelor evoluției CU:**

- I. evoluție rar recidivantă (≤ 1 recidivă/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații;
 - II. evoluție rar recidivantă, cu extinderea inflamației în intestin și/sau cu complicații;
 - III. evoluție frecvent recidivantă (≥ 2 recidive/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații;
 - IV. evoluție frecvent recidivantă, cu extinderea inflamației în intestin și/sau cu complicații.
- Aproximativ la fiecare al doilea pacient se atestă o evoluție relativ favorabilă, cu recidive rare și fără complicații (varianta I) timp de mai mult de 13-15 ani. În același timp, aproximativ la fiecare al treilea pacient (28-35% din bolnavi în diferite perioade ale bolii) se înregistrează o evoluție nefavorabilă, cu recidive frecvente și progresarea bolii (IV variantă).

Astfel de **deosebiri radicale în variantele evolutive ale bolii dictează necesitatea unui management distinct, individualizat al pacienților**. Pentru acest scop, este necesară evidențierea criteriilor de prognostic al evoluției CU. Cercetările nu au demonstrat corelații esențiale între factorii demografici, sociali, alimentari, igienici etc. și varianta de evoluție a CU [13]. Rezultate mai semnificative s-au obținut în evaluarea relațiilor dintre particularitățile debutului și evoluția îndelungată a bolii. Evaluarea dinamicii CU în cohorta pacienților din Copenhaga a demonstrat că și caracterul sever al debutului bolii condiționează evoluția progresivă în următorii 5 ani [9].

În studiul nostru, analiza diverselor caracteristici demografice, sociale, igienice, anamnestice n-au evidențiat factorii asociați cu diferite variante ale evoluției bolii (cu excepția vârstei pacientului la debutul acesteia). Mult mai informativi au fost factorii clinici, care determinau particularitățile debutului maladiei și tratamentul acesteia. Cu ajutorul analizei multifactoriale discriminante, au fost evidențiați factorii asociați cu evoluția frecvent recidivantă și progresivă a bolii.

Factorii evidențiați ai evoluției nefavorabile au fost clasificați în funcție de posibilitatea corecției lor terapeutice după cum urmează:

- **nemodificabili:**
 - vârsta la debutul bolii ≤ 30 ani;
 - severitatea activității debutului CU;
 - prezența manifestărilor extraintestinale;
- **modificabili condiționați:**
 - prezența complicațiilor;
 - localizarea extinsă a colitei;
 - statutul de nefumător;
- **modificabili:**
 - durata până la administrarea terapiei specifice mai mare de 6 luni;
 - tratamentul inadecvat la debutul bolii;
 - durata până la remisiune mai mare de 6 luni;
 - durata terapiei de menținere ≤ 1 lună;
 - durata primei remisiuni ≤ 6 luni.

Astfel de factori ca prezența complicațiilor și localizarea extinsă a colitei la debutul bolii au fost calificați drept convențional modificabili, deoarece într-un șir de cazuri tratamentul timpuriu adecvat poate influența asupra acestor parametri. La convențional modificabili este atribuit și statutul de nefumător, deoarece, în ciuda faptului că fumatul este un factor de protecție pentru reducerea frecvenței recidivelor, el nu poate fi recomandat pacienților, din cauza riscului bolilor cardiovasculare etc. O atenție deosebită trebuie acordată faptului că cei mai importanți factori de risc ai evoluției nefavorabile a CU – durata până la prescrierea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni etc. – sunt factori modificabili. **Prin urmare, diagnosticul timpuriu și tratamentul oportun pot preveni evoluția nefavorabilă a CU. Scopul terapiei trebuie să fie prevenirea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice.** Este inadmisibilă persistența CU active, chiar și cu un grad ușor, deoarece s-a demonstrat că și în acest caz se observă agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

În ultimii ani, este discutată pe larg influența microflorei obligatorii și facultative și a infecției concomitente, care pot deține un rol de trigger în dezvoltarea patologiei și în provocarea recidivelor [10]. Pentru evaluarea frecvenței și a rolului infecției concomitente în CU, a fost efectuat un studiu clinic special, care a demonstrat că infecția intestinală secundară deseori agravează recidivele moderate și severe ale CU (30,1% din cazuri). Leucocitoza cu deviere a formulei leucocitare spre stânga și mărirea considerabilă a VSH-ului reprezintă criterii informative pentru suspectarea infecției intestinale secundare. Pentru confirmarea complicației, este necesar de a efectua analiza bacteriologică a maselor fecale.

În pofida tabloului clinic caracteristic, a semnelor tipice instrumentale și de laborator, în prezent nu există **semne patognomonice ale bolii**, lipsește „standardul de aur” de diagnostic. Diagnosticul de CU se stabilește pe baza complexului de simptome clinice, endoscopice și histologice. Testele de laborator nu au o importanță primordială în diagnoză și în diagnosticul diferențial al CU, dar rolul lor este esențial pentru determinarea gradului de activitate a bolii și, prin urmare, pentru alegerea strategiei adecvate de tratament [13]. În ultimele decenii au fost propuși numeroși markeri ai inflamației în CU: haptoglobina, inhibitorul pancreatic secretor al tripsinei, neopterină ș. a. [17]. Însă aceste metode nu au fost recomandate pentru utilizare în practica clinică, din motivul sensibilității și/sau specificității joase în raport cu costurile crescute și complexitatea investigației. Pentru practica clinică, are o importanță

primordială selectarea celor mai informative metode pentru determinarea activității CU utilizând teste necostisitoare, minim invazive, și stabilirea specificității și sensibilității analizelor de laborator de rutină.

A fost analizată valoarea de diagnostic a testelor de laborator clinice și biochimice, utilizate pe larg în practica medicală, și s-a demonstrat că:

- pentru determinarea gradului de activitate a CU, indicatorii cei mai informativi ai hemoleucogramei sunt numărul de trombocite și VSH: numărul de trombocite mai mare de $\geq 400 \times 10^9/L$ și VSH mai mare de 20 mm/oră sunt criterii informative ale activității severe a CU, cu specificitatea de 85,3 și sensibilitatea de 89,3;
- nivelul proteinei C-reactive variază semnificativ pe măsura creșterii activității CU și are o valoare de diagnostic maximă: specificitatea metodei pentru determinarea activității severe a CU după nivelul proteinei C-reactive mai mare de 3 valori normale, adică peste 18 mg/l, constituie 85,6, iar sensibilitatea – 100;
- un grad moderat de corelare cu activitatea CU îl au astfel de indicatori ca fierul seric, albumina și calciul; cu toate acestea, valoarea de diagnostic a acestor teste pentru determinarea gradului de activitate a CU nu este înaltă;
- analiza statistică nu a demonstrat valoarea de diagnostic pentru diferențierea gradului de activitate a CU pentru: testele biochimice hepatice (ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, protrombina), proteina totală și fracțiile proteice, macroelementele serice.

Analiza caracteristicilor *statutului imunologic* nu a confirmat valoarea de diagnostic a testelor imunologice pentru CU (din cauza dispersării mari a indicatorilor), astfel testarea imunologică de rutină nu poate servi drept criteriu pentru diagnostic sau aprecierea gradului de severitate a CU.

Prin metoda analizei imunoenzimatică, a fost demonstrată prezența frecventă (46,81%) a anticorpilor pANCA în CU, ceea ce corespunde datelor altor studii – 50-60% [2]. Anumite corelații între frecvența de detectare, titrurile acestor anticorpi și gradul de activitate/localizare a CU n-au fost identificate. Astfel, anticorpul pANCA pot fi utilizați în diagnosticul complex și în cel diferențial al CU, dar nu pot servi drept criteriu de severitate sau extindere a bolii.

Stresul oxidativ are o mare importanță în mecanismele leziunilor tisulare în inflamații, inclusiv în leziunea membranelor mucoase. De rând cu diferiți factori imunomodulatori, în CU sunt determinate niveluri înalte ale compușilor reactivi de oxigen. Studiul actual confirmă creșterea semnificativă a concentrației dialdehidei malonice – metabolitului de bază al peroxidării lipidice în CU activă. Sistemele antioxidante enzimatică și neenzimatică servesc la

protejarea celulelor și țesuturilor de radicalii liberi și metabolizării lor. Într-un șir de studii este indicată reducerea activității sistemului neenzimatic antioxidant în BII: scăderea nivelului de vitamine C și E, glutatationului și mineralelor antioxidante [7]. Stresul oxidativ prelungit, probabil, epuizează rezervele de antioxidanți neenzimatici chiar și la un grad ușor sau moderat al activității BII.

O situație oarecum diferită se observă în cazul antioxidanților enzimatici. Probabil, rezervele sistemului antioxidant enzimatic sunt mai semnificative și, în majoritatea cazurilor, în BII active se înregistrează niveluri ridicate de glutatation peroxidază, superoxidismutază și catalază [11]. În studiul nostru s-a înregistrat o creștere semnificativă a nivelului activității superoxidismutazei și catalazei eritrocitare în CU activă, comparativ cu grupul de control. Doar la unii pacienți cu recidive severe prelungite ale CU nivelul activității catalazei era mai scăzut decât în grupul de control, probabil din cauza epuizării rezervelor sistemului antioxidant enzimatic.

În studiul nostru, ca și în unele alte cercetări [11], s-a constatat că concentrația înaltă de markeri ai stresului oxidativ, caracteristică pentru CU activă și BC, revine la indicii normali în perioada remisiunii complete a bolii. Astfel, **indicii normali ai markerilor stresului oxidativ și ai antioxidanților enzimatici la bolnavii de CU pot servi drept criteriu pentru confirmarea remisiunii complete a bolii.**

Pentru evaluarea eficacității terapiei de scurtă durată cu medicamente antibacteriene în inducerea și menținerea remisiunii în CU, s-a efectuat un studiu clinic special. Studiul a demonstrat că **tratamentul antibacterian de scurtă durată (10 zile) cu ciprofloxacina și cu metronidazol ameliorează esențial evoluția bolii la bolnavii cu recidive severe și moderate ale CU, complicate cu o infecție intestinală secundară.** Introducerea ciprofloxacinei și a metronidazolului în schemele-standard de tratament la acești pacienți a contribuit la reducerea relativă a riscului de o recidivă cu 72%, iar a riscului de două și mai multe recidive – cu 89,9%.

Experiența clinică denotă perioade de remisiuni îndelungate, indiferent de administrarea medicamentelor, după instalarea remisiunii clinice la pacienții cu forme evolutive ușoare. Unii bolnavi, în pofida recomandărilor medicului, își elaborează strategii terapeutice proprii: folosesc aminosalicilate în cure scurte în perioada activă a bolii, extinzându-le pe o durată de 2-3 săptămâni – 3 luni. Această strategie poate fi eficientă la pacienții cu forme evolutive ușoare sau moderate, în caz de remisiune completă. Tratamentul intermitent poate servi ca strategie alternativă pentru această categorie de bolnavi. A fost efectuat un studiu clinic randomizat, care a comparat două metode de tratament de menținere:

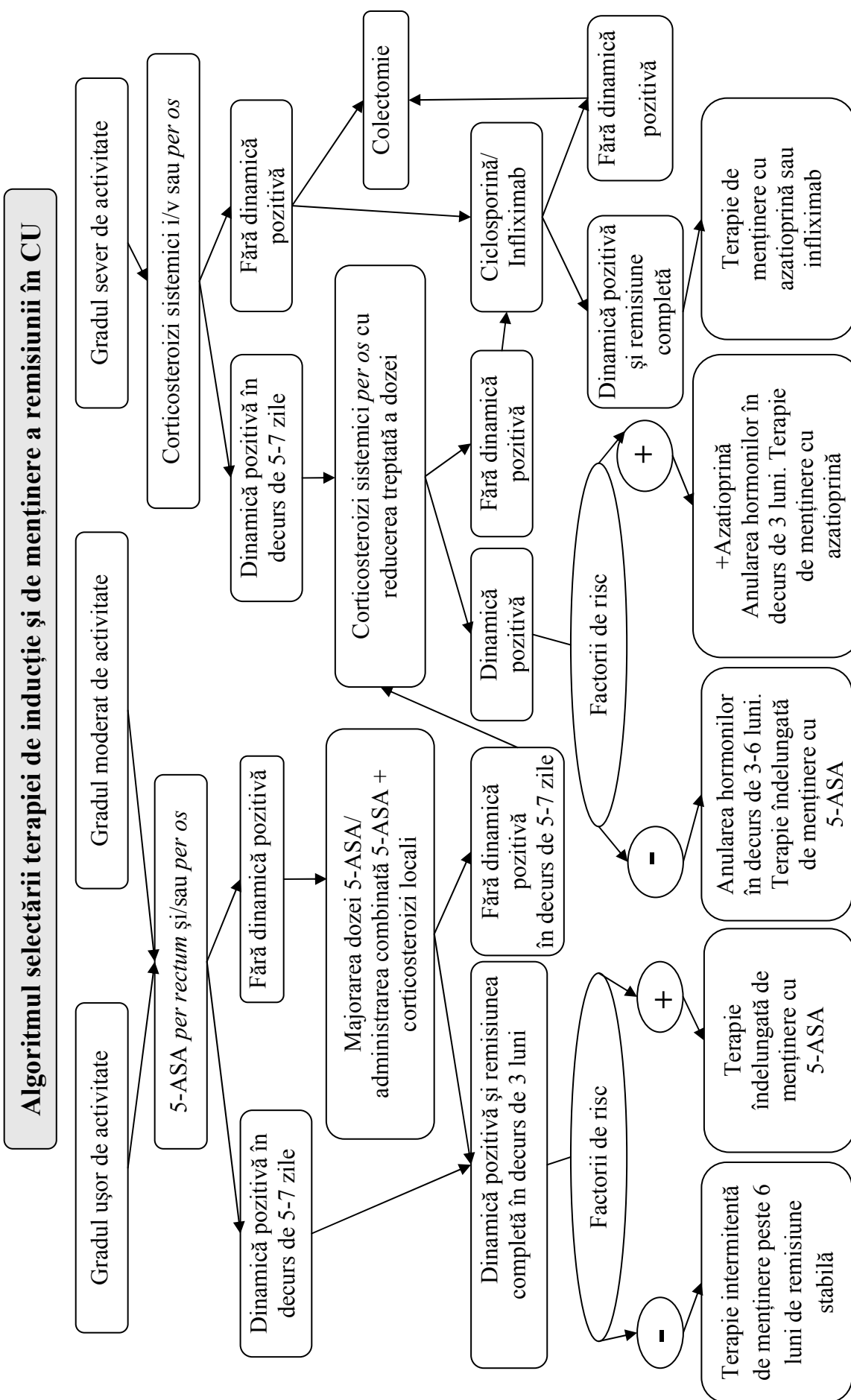
terapia permanentă și cea intermitentă cu mesalazina. Pacienții din grupul cu tratament permanent au luat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină în toată perioada studiului sau până la următorul puseu. Bolnavii din grupul cu tratament intermitent au folosit zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină pe parcurs de 3 luni, după care tratamentul era sistat. Bolnavilor acestui grup le-a fost recomandat ca, în caz de apariție a primelor simptome sugestive pentru recidivă a bolii, să înceapă cu 1,5-2,0 g/zi de mesalazină/sulfasalazină timp de 7-10 zile și, în caz de remisiune clinică, să mai folosească preparatul încă 3 săptămâni. În caz de imposibilitate de obținere a unei remisiuni clinice stabile, persoana a fost considerată bolnavă în perioada activă a bolii.

La pacienții cu forme ușoare sau moderate de CU, în cazurile de obținere a remisiunii clinice și endoscopice stabile (> de 4 luni), nu au fost observate avantaje în tratamentul permanent de menținere față de terapia intermitentă: frecvența și severitatea recidivelor CU în grupurile studiate nu diferă peste 6, 12 și 24 luni de monitorizare. Acestei categorii de bolnavi tratamentul intermitent îi poate fi recomandat după obținerea remisiunii clinice și endoscopice.

În literatura de specialitate cercetată nu am găsit lucrări consacrate studierii eficacității tratamentului de *menținere intermitentă* cu aminosalicilate. Însă datele obținute de noi corespund rezultatelor publicate de Ardizzone S. și coautorii, care nu au stabilit avantaje ale terapiei de menținere cu aminosalicilate, față de administrarea placebo, la pacienții cu remisiune stabilă și extindere limitată a CU [1].

Așadar, **pacienților cu forme ușoare sau moderate de CU, în cazurile de obținere a remisiunii clinice și endoscopice stabile, le poate fi recomandat tratamentul intermitent de menținere cu mesalazină.**

Principalele obiective și sarcini ale tratamentului CU sunt controlul simptomelor bolii, ameliorarea calității vieții, reducerea frecvenței recidivelor și îmbunătățirea prognosticului. În mod ideal, scopul tratamentului este remisiunea rapidă și completă a bolii pe un termen cât mai îndelungat. În unele cazuri, acest obiectiv poate fi atins cu ajutorul terapiei de menținere cu salicilați sau chiar fără un tratament medical specific, în alte cazuri – numai prin terapie de menținere pe termen lung cu imunomodulatori. Strategia terapiei de inițiere și de menținere trebuie să fie strict individualizată, în funcție de extinderea leziunilor, gradul de activitate a CU, caracterul evoluției bolii și patologiei asociate etc. Pentru selectarea unei strategii adecvate de tratament, a fost propus **algoritmul de tratament al pacienților, elaborat luând în considerație particularitățile clinice, evolutive și prezența sau absența factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă a CU** (vezi schema).



Concluzii

1. Republica Moldova este o regiune cu o incidență și o prevalență medie a BII. Creșterea incidenței CU a avut loc în Moldova în perioada anilor '70-90 ai sec. XX, cu o stabilizare relativă a indicatorilor în ultimul deceniu.

2. Factorii de risc pentru CU sunt mediul urban și genul de activitate „funcționar” sau „lucrător de birou”.

3. Factorii de risc ai evoluției nefavorabile sunt:

- *nemodificabili*: vârsta la debutul bolii ≤ 30 ani, activitatea severă și manifestările extraintestinale în debutul bolii;
- *condiționat modificabili*: prezența complicațiilor și localizarea extinsă la debutul bolii, statutul de nefumător;
- *modificabili*: durata până la inițierea terapiei specifice mai mare de 6 luni, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, durata terapiei de menținere ≤ 1 lună, durata primei remisiuni ≤ 6 luni.

4. Nivelurile normale ale dialdehidei malonice și ale catalazei eritrocitare pot servi drept markeri pentru remisiunea completă a bolii.

5. Tratamentul antibacterian de scurtă durată (10 zile) cu ciprofloxacina și cu metronidazol ameliorează esențial evoluția CU la bolnavii cu recidive severe și moderate, complicate cu o infecție intestinală secundară.

6. Tratamentul permanent de menținere nu a demonstrat avantaje față de terapia intermitentă la pacienții cu forme ușoare sau moderate de CU în cazurile de obținere a remisiunii clinice și endoscopice stabile.

7. Scopul terapiei trebuie să fie cuparea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice. Este inadmisibilă persistența îndelungată a CU active, chiar și cu un grad minim, deoarece s-a demonstrat că și în acest caz se observă agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

8. Algoritmii de tratament al CU elaborat permite alegerea tacticii terapeutice în funcție de particularitățile clinice și de prezența factorilor de risc ai evoluției nefavorabile a bolii.

Bibliografie

1. Ardizzone S., Petrillo M., Imbesi V. et al. *Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission?* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, no. 13, p. 373-379.
2. Atreya R., Neurath M.F. *Chemokines in IBD*. In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 386-394.

3. Bernstein C. *New insights into IBD epidemiology: are there any lessons for treatment?* In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 406-410.
4. Chow D, Leong R., Tsoi K. et al. *Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population*. In: Am. J. Gastroenterol., 2009, no. 104, p. 647-654.
5. Cosnes J. *Smoking, physical activity, nutrition and life-style: environmental factors and their impact on IBD*. In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 411-417.
6. Goldis A. et al. *Epidemiological aspects of IBD in the western part of Romania*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, vol. 4, no. 1, S111.
7. Karp S., Koch T. *Oxidative stress and antioxidants in IBD*. In: Dis. Mon., 2006; vol. 52, no. 5, p. 199-207.
8. Lakatos P. *Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress?* In: Dig. Dis., 2009, no. 27, p. 215-225.
9. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. In: Gastroenterol., 1994, no. 107, p. 3-11.
10. Marteau P., Chaput U. *Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders*. In: Dig. Dis., 2011, no. 29, p.166-171.
11. Rezaie A., Parker R., Abdollahi M. *Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?* In: Dig. Dis. Sci., 2007; 52, p. 2015-2021.
12. Sincic B. et al. *Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-Goranska County, Croatia, 2000-2004*. In: Scand. J. Gastroenterol., 2006, no. 41, p. 437-444.
13. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis*. In: J. Crohn's Colitis, 2008, vol. 2, no. 1, p. 1-23.
14. Torres Y., Mendoza F., Garsia F et al. *Epidemiological prospective study in inflammatory bowel disease in Aljarafe region (Seville)*. In: J. Crohn's Colitis, 2010; vol. 4, no. 1, S107.
15. Țurcan S. *Viziuni moderne asupra patogeniei și factorilor de risc în bolile inflamatorii intestinale*. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2011, vol. 31, no. 3, p. 229-234.
16. Verchueren S. et al. *The effect of smoking on intestinal inflammation: What can be learned from animal models?* In: J. Crohn's Colitis, 2012, vol. 6, no. 1, p. 1-12.
17. Vucelic B. *Inflammatory bowel disease: controversies in the use of diagnostic procedures*. In: Dig. Dis., 2009, no. 27, p. 269-277.

Prezentat la 28.12.2012

Svetlana Țurcan,

dr. med, conferențiar cercetător,
Laboratorul Gastroenterologie

USMF N. Testemițanu

Tel.: 403519, 205539, mob. 079436554

E-mail: veisa@mail.ru