

Rolul terapiei antibacteriene în colita ulceroasă nespecifică

S. Țurcan, V. T. Dumbrava, S. Bârca, R. Tanase

Catedra Medicină internă nr. 4, laboratorul Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Role of Antibacterial Treatment in Ulcerative Colitis

The aim of the study was to evaluate the role of short-term treatment with ciprofloxacin and metronidazole in the induction and maintenance of remission in moderate and severe ulcerative colitis in 156 patients with secondary intestinal infections. Signs of the secondary intestinal infections were observed at 47 patients (30.1%). Patients with the signs of the secondary intestinal infection were randomized in two groups. Mesalazine, prednisone, ciprofloxacin and metronidazole were administered to a treatment group of 25 patients and mesalazine with prednisone to a control group of 22. The introduction of ciprofloxacin and metronidazole in standard treatment schemes is resulted in a decrease of relative risk of relapse by 72%.

Key words: ulcerative colitis, secondary intestinal infections, antibacterial treatment.

Роль антибактериальной терапии при неспецифическом язвенном колите

Целью исследования было изучение эффективности короткого курса антибактериальной терапии цiproфлoксацином и метронидазолом при среднетяжелом и тяжелом обострении неспецифического язвенного колита у больных с признаками вторичной кишечной инфекции. Исследование являлось открытым, проспективным, рандомизированным и включало 156 больных. Вторичная кишечная инфекция была диагностирована у 47 больных (30,1%). Эти больные были рандомизированы в 2 группы. Пациенты из группы лечения (25 человек) получали месалазин, преднизолон, цiproфлoксацин и метронидазол, а пациенты из группы контроля (22 больных) – месалазин и преднизолон. Введение цiproфлoксацина и метронидазола в стандартные схемы лечения среднетяжелого и тяжелого обострения у больных с признаками вторичной кишечной инфекции существенно улучшает эволюцию заболевания и приводит к снижению относительного риска обострений на 72%.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, вторичная кишечная инфекция, антибактериальная терапия.

Introducere

Colita ulceroasă nespecifică (CUN) este o patologie cronică inflamatorie a intestinului de genă necunoscută, în patogenia căreia rolul principal este atribuit mecanismelor autoimune determinate genetic. Evoluția bolii poate fi foarte variată, de la acută severă până la evoluție subclinică, care afectează doar colonul distal, cu remisiuni spontane de lungă durată. În majoritatea cazurilor patologia are o evoluție cronică recidivantă. Factorii declanșatori ai acutizării la moment sunt insuficient studiați. Se discută rolul posibil al infecțiilor oportune, al medicamentelor, al factorilor alimentari în provocarea recidivelor, însă deseori cauzele acutizărilor nu se depistează și recidivele au un caracter „spontan”.

Mult timp s-a discutat teoria infecțioasă în dezvoltarea colitei ulceroase care, la moment, nu are dovezi veridice, în pofida numeroaselor investigații dedicate studierii rolului etiopatogenic al microorganismelor: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenis*, *paramicovirusilor* etc. În ultimii ani este pe larg discutată microflora obligatorie și facultativă, care poate deține un rol de trigger în dezvoltarea patologiei și în provocarea acutizărilor [1, 2, 3, 4, 5]. Însă frecvența și rolul infecției intestinale secundare în evoluția CUN sunt studiate insuficient.

Datele despre rolul tratamentului antibacterian în colita ulceroasă sunt controversate [6, 7, 8, 9]. Cu toate că antibioticele nu se includ în schemele standard de tratament al colitei ulceroase [10, 11], administrarea lor poate fi utilă în supresiunea infecției condiționat-patogene în intestin și pentru profilaxia complicațiilor infecțioase posibile. O abordare standardizată la moment nu exista. Indicarea fluoro-rohinolonelor în combinație cu metronidazol este o metoda eficientă de inhibare a florei intestinale anaerobe și aerobe

gram-negative și poate fi eficientă în tratamentul CUN.

Scopul studiului

Evaluarea rolului infecției intestinale secundare și a terapiei de scurtă durată cu ciprofloxacină și cu metronidazol în inducția și în menținerea remisiunii în CUN, moderată și severă, asociată cu infecția intestinală secundară.

Material si metode

Designul studiului. Studiul a fost deschis, prospectiv și s-a efectuat în secția Terapie Gastrică, IMSP Spitalul Clinic Republican. Toți pacienții internați în secție în perioada anilor 2005–2008 au fost investigați complex, pentru confirmarea diagnosticului, pentru determinarea gradului de acutizare, a localizării afectării, cât și cu țelul determinării semnelor infecției intestinale secundare și/sau creșterii excesive a florei condiționat-patogene. Depistarea florei patogene (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium*) sau a florei condiționat-patogene în titre înalte ($> 10^5$ - 10^7) în coprocultură au reprezentat criteriile pentru confirmarea infecției secundare intestinale.

Pacienții cu infecția secundară intestinală au fost randomizați în 2 grupuri. Primul grup a administrat tratament cu mesalazină, prednisolon, ciprofloxacină și cu metronidazol (grup de tratament), al doilea grup-tratament standard cu mesalazină, și cu prednisolon (grup de control). Criteriile de excludere din investigație au fost vârsta mai mică de 15 ani, activitatea bolii mai mică de 6 puncte după indexul Truelove & Witts și/sau Mayo, stările severe ale pacienților care necesitau introducerea dozelor înalte de steroizi parenteral, stările cu risc înalt de intervenții chirurgicale, patologia concomitentă decompensată. Tratamentul cu medicamente antibacteriene începea direct după colonoscopie și după examinarea bacteriologică a maselor fecale și a durat timp de 10 zile.

Ciprofloxacină a fost indicat în doza de 1000 de mg în 2 prize, iar metronidazolul – 1500 mg în 3 prize. În acest studiu toți pacienții administrau prednisolon în doze de 40-60 mg, în primele 10 zile; 30-40 – în următoarele 2 săptămâni, cu scăderea treptată a dozei cu 5 mg per săptămâna până la sistarea completă la săptămâna a 12-a de tratament. Mesalazina a fost indicat în doza de 3-4 grame per zi, iar în cazurile afectării distale a fost utilizat tratament combinat: 3-4 grame, *per os*, și un gram, în microclisme sau în supozitoare. După obținerea remisiunii clinice, de obicei peste 4-8 săptămâni, se trecea la tratamentul de menținere: 1-2 grame de mesalazina per zi. Gradul de activitate a bolii se determina la internare, peste 10 zile, peste 6 și peste 12 luni.

Metodele de examinare a pacienților. Diagnosticul de colită ulceroasă nespecifică a fost confirmat endoscopic, histologic și clinic. Pentru aprecierea gradului de activitate a bolii a fost folosit indexul modificat după Truelove & Witts (tab. 1) și indexul de activitate MAYO (tab. 2).

La necesitate, în debutul bolii se excludea infecția acută intestinală (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) prin investigații microbiologice și serologice. Coprocultura se efectua pentru depistarea florei patogene și condiționat-patogene: tulpinile *E. coli* și *Staphylococcus* cu proprietăți hemolizante, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Klebsiella* și altele. Pentru aprecierea activității bolii și pentru determinarea corelațiilor clinico-biologice, s-au cercetat numărul de celule sangvine, nivelul de Hb, creatinina serică, albumină, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, VSH-ul, proteina C-reactivă, nivelul plasmatic al Na, K, Ca, Cl, Fe etc.

Pentru analiza statistică s-au folosit criteriile χ^2 , Fisher, t-criteriul Student și coeficientul de corelație pentru indici parametrici și neparametrici. Pentru toate rezultate s-a cal-

culat veridicitatea statistică și nivelul p mai mic de 0,05 s-a considerat semnificativ.

Rezultate

La studiu au participat 156 de bolnavi cu colită ulceroasă nespecifică: 63 de bărbați (40,4%) și 93 de femei (59,6%), cu vârsta cuprinsă între 16 și 77 de ani, vârsta medie $40,9 \pm 12,4$. În tabelul 3 sunt arătate caracteristicile demografice și clinice în aceste două grupuri de pacienți: A – cu semne de infecție intestinală secundară; și B – fără acestea. La 47 de pacienți (30,1%) a fost determinată infecția secundară intestinală cu depistarea florei patogene (*Stafilococcus aureus* – 7 pacienți; alți *stafilococci hemolitici* – 5; *E. coli hemolitică* – 18) și/sau a titrelor înalte ale unuia sau ale mai multora din microorganismele condiționat-patogene: *Enterococcus* – 11 bolnavi; *Citrobacter* – 10; *Klebsiella* – 6; *Proteus mirabilis* – 7; *Clostridium* – 2; *Acinetobacter* – 2 și altele.

Cum se relevă în tabelul 3, vârsta pacienților în momentul acutizării, vârsta în debutul bolii și durata bolii nu se deosebeau în ambele grupuri. Este inopinat faptul depistării infecției intestinale secundare mai frecvent la bărbați ($p = 0,007$). La bolnavii cu infecția intestinală secundară se depistează mai frecvent afectare mai extinsă a colonului; de exemplu, rata colitei totale și celei subtotale este de 34,04% din cazuri în grupul A și de 19,26% – în grupul B, dar aceasta tendința nu este semnificativă statistic ($p = 0,071$). Indexul activității după Truelove & Witts și după MAYO a fost în medie mai înalt în grupul de pacienți cu infecții intestinale secundare ($p < 0,001$). Numărul de bolnavi cu indexul activității maxim ≥ 11 a fost mai mare, de asemenea, în grupul A: 29,79% și 8,26%, după Truelove & Witts, ($p = 0,001$), 19,15% și 3,67%, după MAYO ($p = 0,004$). Aceste date permit să concluzionăm că suprapunerea unei infecții secundare agravează evoluția bolii.

Cele mai informative criterii ale infecției secundare sunt, după rezultatele noastre, leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga și mărirea VSH-ului. Mărirea VSH-ului

Tabelul 1

Indexul modificat al activității colitei ulceroase nespecifice după Treulove & Witts

Indice	Puncte				
	0	1	2	3	4
Nr. de defecații în 24 de ore	1-2	3-4	5-6	7-9	10
Nr. de defecații nocturne	nu	da			
Sânge în fecalii	nu	rar	50% din defecații	la fiecare defecație	
Chemări imperioase la defecații	nu	da			
Dureri abdominale	nu	ușoare	moderate	puternice	
Starea generală	foarte bună	bună	Satisfăcătoare	severitate medie	severitate înaltă
Necesitatea preparatelor antiidiareice	nu	da			
Încordarea mușchilor peretelui abdominal	nu	ușoară sau moderată localizată	ușoară sau moderată, difuză	exprimată	

Tabelul 2

Indexul activității colitei ulceroase nespecifice după MAYO

Indice	0	1	2	3
Nr. de defecații în 24 de ore	obișnuit	cu 1-2 defecații mai mult	cu 3-4 defecații mai mult	cu 5 defecații mai mult
Sânge în scaun	nu	urme de sânge în mai puțin de 50% din defecații	sânge în 50% din defecații	eliminarea sângelui fără scaun
Starea generală	în normă	boala ușoară	boala moderată	boala severă
Tabloul endoscopic	în normă sau boala neactivă	hiperemie, desen vascular șters, mucoasa ușor traumatică	hiperemie exprimată, desenul vascular lipsește, eroziuni	ulcerații, hemoragii spontane

STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE

Tabelul 3

Caracteristicile demografice și clinico-biologice ale pacienților

Caracteristicile	Pacienții cu infecție secundară intestinală, A (n = 47)	Pacienții fără semne de infecție secundară intestinală, B (n = 109)	P
Sexul			
masculin	27 (57,5%)	36 (33,0%)	= 0,0071
feminin	20 (42,5%)	73 (67,0%)	
Populația			
urbană	20 (42,6%)	48 (44,0%)	N 1
rurală	27 (57,4%)	61 (56,0%)	
Vârsta medie (ani)	39,15±12,82	41,68±12,30	N 2
Vârsta medie în debutul bolii (ani)	35,36±12,84	37,82±13,10	N 2
Durata bolii (ani)	3,82±5,77	3,69±3,61	N 2
Indexul modificat Truelove & Witts	9,34±2,48	6,74±2,35	= 0,0002
Indexul MAYO	8,91±1,87	6,83±2,30	= 0,0002
Numărul de pacienți cu:			
indexul modificat Truelove & Witts ≥11	14 (29,79%)	9 (8,26%)	= 0,0013
indexul MAYO ≥11	9 (19,15%)	4 (3,67%)	= 0,0043
Localizarea afectării:			
colita distală	13 (27,66%)	48 (44,04%)	N 3 = 0,0713
colita pe stânga	18 (38,30%)	40 (36,70%)	
colita subtotală și cea totală	16 (34,04%)	21 (19,26%)	
Numărul de pacienți cu:			
leucocitoză (> 9×10 ⁹ /mm ³)	26 (55,32%)	10 (9,17%)	= 0,0003
deviere spre stânga în leucogramă (> 6%)	31 (65,96%)	9 (8,26%)	= 0,0003
trombocitoză (> 320 × 10 ³ /mm ³)	11 (23,40%)	13 (11,93%)	N 3
VSH – > 10, la bărbați, și > 15, la femei	34 (72,34%)	41 (37,61%)	= 0,0003
majorarea nivelului de α ₂ -globuline	38 (80,85%)	75 (68,81%)	N 3
majorarea nivelului de γ-globuline	30 (63,83%)	57 (52,29%)	N 3
proteina C-reactivă pozitivă	16 (34,04%)	29 (26,61%)	N 3
anticorpi antifosfolipidici pozitivi	3 (6,38%)	36 (33,03%)	= 0,0003
Hemoglobina (g/l)	112,98±17,89	121,04±22,16	N 2
Eritrocitele (10 ¹² /l)	3,91±0,60	4,10±0,63	N 2
Leucocitele (10 ⁹ /l)	9,68±3,04	6,74±1,90	= 0,0002
nesegmentate (%)	11,00±9,09	2,55±2,56	= 0,0002
segmentate (%)	55,24±12,66	61,09±8,06	= 0,0002
limfocite (%)	23,11±9,31	27,80±6,72	= 0,0002
monocite (%)	6,33±3,33	5,83±2,88	N 2
Trombocitele (10 ⁹ /l)	379,75±149,75	285,46±108,45	= 0,0002
VSH-ul (mm/oră)	26,50±16,08	14,57±11,33	= 0,0002
Hematocritul (%)	33,16±5,64	37,06±6,41	= 0,0002
Proteina totală (g/l)	68,39±8,72	71,75±8,39	= 0,0252
albumină (%)	45,28±8,41	48,17±6,88	= 0,0262
globuline (%):			
α ₁ (%)	7,47±2,46	7,21±1,82	N 2
α ₂ (%)	12,48±2,44	11,45±2,38	= 0,0152
β (%)	12,41±2,23	13,31±2,77	N 2
γ (%)	21,61±5,61	19,33±3,71	= 0,0032
ALT (UI/l)	36,55±17,63	40,31±23,05	N 2
AST (UI/l)	26,43±12,56	29,26±13,06	N 2
Fosfataza alcalină (UI/l)	182,36±57,30	195,56±41,17	N 2
Gamaglutamiltranspeptidaza (UI/L)	26,26±14,83	30,67±17,00	N 2
K ⁺ (nmol/l)	4,33±0,45	4,58±0,41	= 0,0002
Na ⁺ (nmol/l)	140,86±3,79	144,51±6,57	= 0,0002
Fe seric	12,33±9,90	9,41±5,18	= 0,0172
CIC	130,11±40,43	133,63±33,50	N 2
Ig G	1659,50±598,80	1809,81±612,45	N 2
Ig A	261,17±101,17	270,19±107,74	N 2
Ig M	169,75±68,73	170,19±60,77	N 2

N = ne semnificativ; 1 = criteriul χ^2 cu corecție la continuitate; 2 = criteriul Student; 3 = criteriul χ^2 .

Tabelul 4

Caracteristici demografice și clinico-biologice ale pacienților din grupul de tratament și din cel de control

Caracteristici	Grup de tratament (n = 25)	Grup de control (n = 22)	P
Sexul			
masculin	15 (60,00%)	13 (59,09%)	N1
feminin	10 (40,00%)	9 (40,91%)	
Vârsta medie (ani)	38,88±13,35	39,45±12,51	N2
Vârsta medie la debutul bolii (ani)	35,16±13,10	35,60±12,83	N2
Durata bolii (ani)	3,50±6,04	4,18±5,56	N2
Indexul modificat Truelove & Witts	9,44±2,16	9,23±2,84	N2
Indexul MAYO	9,04±1,62	8,77±2,16	N2
Numărul de pacienți cu:			
indexul modificat Truelove & Witts ≥ 11	7 (28,00%)	6 (27,27%)	N3
indexul MAYO ≥ 11	5 (20,00%)	4 (18,18%)	N3
flora patogenă	17 (68,00%)	13 (59,09%)	N3
flora condiționat-patogenă	8 (32,00%)	9 (40,91%)	
Localizarea afectării:			
colita distală	12 (48,00%)	7 (31,81%)	N3
colita pe stânga	8 (32,00%)	10 (45,45%)	
colita subtotală și cea totală	5 (20,00%)	5 (22,73%)	
Numărul de pacienți cu:			
leucocitoză (> 9 × 10 ⁹ /mm ³)	17 (68,00%)	9 (40,91%)	N3
deviere spre stânga în leucogramă (> 6%)	17 (68,00%)	14 (63,64%)	N3
trombocitoză (> 320 × 10 ³ /mm ³)	8 (32,00%)	3 (13,64%)	N4
VSH - > 10, la bărbați, și > 15, la femei	20 (80,00%)	14 (63,64%)	N3
Hemoglobina (g/l)	112,75±21,51	113,23±13,37	N2
Eritrocitele (10 ¹² /l)	4,02±0,72	3,79±0,42	N2
Leucocitele (10 ⁹ /l)	10,42±3,09	9,88±2,84	N2
nesegmentate (%)	12,54±10,68	9,32±6,81	N2
segmentate (%)	52,46±13,97	58,27±10,54	N2
limfocite (%)	23,65±10,08	22,55±8,63	N2
monocite (%)	6,78±3,34	5,86±3,33	N2
Trombocitele (10 ⁹ /l)	390,50±168,61	364,67±101,08	N2
VSH-ul (mm/oră)	27,08±16,57	25,86±15,88	N2
Hematocritul (%)	32,72±5,86	34,67±5,26	N2
Proteina totală (g/l)	66,86±7,24	69,71±8,88	N2
albumină (%)	45,52±9,45	45,12±8,08	N2
globuline (%):			
α1 (%)	7,03±1,97	8,33±2,39	= 0,047
α2 (%)	11,88±2,78	12,84±2,29	N2
β (%)	13,14±1,76	12,98±2,45	N2
γ (%)	23,45±7,33	20,60±4,51	N2
ALT (UI/l)	38,17±9,89	35,85±14,87	N2
AST (UI/l)	27,58±12,86	24,92±12,46	N2
Fosfataza alcalină (UI/l)	143,00±46,51	197,13±56,20	= 0,0002
Gamaglutamiltranspeptidaza (UI/L)	24,33±7,05	26,80±9,88	N2
K+ (nmol/l)	4,21±0,46	4,47±0,41	= 0,048
Na+ (nmol/l)	139,9±3,60	142,01±3,82	N2
Fe seric	10,07±9,07	13,99±8,39	N2
CIC	133,50±55,74	125,60±40,58	N2
Ig G	1558,03±542,36	1720,91±627,71	N2
Ig A	256,25±124,68	272,13±144,02	N2
Ig M	177,03±63,12	153,42±82,12	N2

N = ne semnificativ; 1 = criteriul χ^2 cu corecție la continuitate; 2 = criteriul Student; 3 = criteriul χ^2 ; 4 = criteriul Fisher.

corelează cu indexul activității, îndeosebi cu indexul activității Truelove & Witts ($r = 0,59$, $p < 0,001$). Numărul semnificativ mai mare al bolnavilor cu VSH-ul mărit în grupul A, com-

parativ cu grupul B (72,34% și 37,61%, respectiv; $p < 0,001$) poate fi explicat prin numărul mai mare de bolnavi cu grad înalt al activității bolii în grupul A. Cantitatea de leucocite și

de neutrofile nu are o corelație certă cu gradul activității bolii: coeficientul corelației Pirson între indexul activității Truelove & Witts și nivelul de leucocite/neutrofile este 0,2/0,22, respectiv. În același timp, numărul de pacienți cu leucocitoză și cu deviere spre stânga a formulei leucocitare este mult mai mare în grupul A, comparativ cu grupul B: 55,32% și 65,96%, comparativ cu 9,17% și cu 8,26%, $p < 0,001$. Probabil leucocitoza pronunțată și devierea spre stânga a formulei leucocitare reflectă nu atât grad de activitate a colitei ulceroase, cât suprapunerea unei infecții intestinale secundare.

Numărul de pacienți cu nivel majorat al altor indici ai sindromului inflamator general, așa ca $\alpha 2$ -, γ -globulinele, trombocitele, proteina C-reactivă pozitivă a fost același în ambele grupuri. Însă analiza comparativă a datelor medii a arătat scăderea semnificativă a trombocitelor ($p < 0,005$), a hematocritului ($p < 0,005$), a proteinei generale ($p < 0,05$), a albuminelor ($p < 0,05$) și mărirea nivelului $\alpha 2$ ($p < 0,05$) și al γ -globulinelor ($p < 0,005$) în grupul A. Probele biochimice ale ficatului și indicii imunologici nu se deosebeau veridic în grupurile supuse studiului (tab. 3).

Din 47 de bolnavi cu infecție intestinală secundară, tratamentul antibacterian a fost efectuat la 25 de bolnavi (grupul de tratament) și 22 de bolnavi au constituit grupul de control. Caracteristicile demografice și clinice ale grupurilor sunt expuse în tabelul 4.

Nu a fost depistată o diferență semnificativă în grupurile de tratament și de control în funcție de sex, vârstă, durata a bolii, localizare a procesului patologic în colon și gradul de severitate a bolii. Nu a fost atestată o diferență semnificativă, de asemenea, conform indicilor principali de laborator, ceea ce permite de conchis că randomizarea pacienților a fost adecvată.

În rezultatul tratamentului efectuat starea pacienților s-a ameliorat semnificativ în ambele grupuri (tab. 5).

În grupul de tratament au fost depistate rezultate mai

semnificative: indexul modificat de activitate după Truelove & Witts peste 10 zile s-a redus până la $3,56 \pm 1,92$, în grupul de tratament, și până la $5,09 \pm 3,21$, în grupul de control ($p < 0,05$). Deja peste 10 zile în grupul de tratament nu au fost pacienți cu grad sever de acutizare, au rămas 2 bolnavi (8,0%) cu grad moderat și 11 bolnavi (44,0%) au fost în stare de remisiune clinică. În același timp, în grupul de control au rămas 6 pacienți (27,3%) cu activități severă și moderată, dar remisiune clinică a fost obținută numai la 6 bolnavi (27,3%). În această perioadă nu a fost evidențiată diferență semnificativă în grupuri studiate conform indicilor principali de laborator. Probabil indicele biologice se normalizează mai lent, comparativ cu semne clinice.

Peste 30 de zile a fost obținută o diferență veridic mai semnificativă dintre grupurile de tratament și de control (tab. 5). Indexul modificat de activitate după Truelove & Witts s-a redus până la $2,38 \pm 1,25$, în grupul de tratament, și până la $4,73 \pm 2,41$, în grupul de control ($p < 0,001$). În grupul de tratament pacienți cu grad sever și moderat de acutizare nu au rămas și la 19 bolnavi (79,2%) a fost obținută remisiunea clinică. În același timp, în grupul de control la 6 pacienți (27,3%) se menținea activitatea moderată a CUN și numai la 4 bolnavi (18,2%) a fost obținută remisiunea stabilă ($p < 0,001$). În grupul de tratament peste 30 de zile nu au rămas niciun pacient cu leucocitoză și cu deviere a formulei leucocitare sau cu accelerarea VSH-ul, în timp ce, în grupul de control aceiași indici au fost majorați în $> 25\%$ din cazuri, iar devierea formulei leucocitare s-a păstrat la 54,5% dintre bolnavi. Numărul mediu al leucocitelor în grupul de tratament a fost de $6,15 \pm 3,93 \times 10^9/\text{mm}^3$, în grupul de control – de $9,43 \pm 4,53 \times 10^9/\text{mm}^3$ ($p < 0,01$). Deci remisiunea a fost obținută mai repede și la număr mai mare de pacienți în grupul de tratament, pe când în grupul de control la a 30-a zi de monitorizare 6 bolnavi (27,3%) au fost transferați la alte scheme de tratament din cauza lipsei de răspuns adecvat la terapie.

Tabelul 5

Gradul activității bolii și indicii principali de laborator peste 10 și peste 30 de zile de tratament în grupurile de tratament și de control

Caracteristici	Peste 10 zile			Peste 30 de zile		
	Grup de tratament (n = 25)	Grup de control (n = 22)	P	Grup de tratament (n = 24)	Grup de control (n = 22)	P
Indexul Truelove & Witts	3,56±1,92	5,09±3,21	= 0,051	2,38±1,25	4,73±2,41	= 0,0001
Numărul de pacienți cu:						
indexul Truelove & Witts ≥ 11 (boala severă)	0	1(4,5%)	N2	0	0	= 0,0002
6-10 (boala moderată)	2 (8,0%)	5(22,7%)		0	6(27,3%)	
3-5 (boala ușoară)	12(48,0%)	10(45,5%)		5(20,8%)	12(54,5%)	
≤ 2 (remisiune)	11(44,0%)	6(27,3%)		19(79,2%)	4(18,2%)	
Numărul de pacienți cu:						
leucocitoză ($> 9 \times 10^9/\text{mm}^3$)	8(32,0%)	9(40,9%)	N2	0	6(27,3%)	= 0,0083
deviere spre stânga ($> 6\%$)	8(32,0%)	11(50,0%)	N2	0	12(54,5%)	= 0,0003
trombocitoză ($> 320 \times 10^3/\text{mm}^3$)	8(32,0%)	3(13,6%)	N3	3(12,5%)	5(22,7%)	N3
VSH > 10 , la bărbați, și > 15 , la femei	14(56,0%)	9(40,9%)	N2	0	6(27,3%)	= 0,0083
Leucocitele (109/l)	8,46±4,01	8,98±3,64	N1	6,15±3,93	9,43±4,53	= 0,011
N = nesemnificativ; 1 = criteriul Student; 2 = criteriul χ^2 ; 3 = criteriul Fisher						

Tabelul 6

Evoluția bolii pe parcursul a 12 luni de supraveghere

Indice	Peste 6 luni			Peste 12 luni		
	Grup de tratament (n = 24)	Grup de control (n = 22)	P	Grup de tratament (n = 24)	Grup de control (n = 22)	P
Menținere a remisiunii	20 (83,3%)	9 (40,9%)	= 0,0081	13 (54,2%)	0	= 0,0002
O acutizare	4 (16,7%)	4 (18,2%)	N2	9 (37,5%)	4 (18,2%)	N2
2 și mai multe acutizări sau schimbare a schemei de tratament	0	9 (40,9%)	= 0,0002	2 (8,3%)	18 (81,8%)	= 0,0002
Colectomie	0	0	N2	0	2 (9,1%)	N2

N = ne semnificativ; 1 = criteriul χ^2 ; 2 = criteriul Fisher

Evoluția bolii în grupurile de studiu pe parcursul următoarelor 12 luni este redată în tabelul 6. Observațiile ulterioare au arătat: peste 6 luni în remisiunea menținută se aflau 20 de bolnavi (83,3%), din grupul de tratament, și numai 9 (40,9%), din grupul de control ($p < 0,005$). Pe parcursul primelor 6 luni de supraveghere niciun bolnav din grupul de tratament nu a prezentat mai mult de o acutizare și nici la un pacient nu a fost modificată schema de tratament. În același timp, în grupul de control la 9 bolnavi s-a atestat mai mult decât o acutizare sau nu s-a obținut remisiunea completă; fapt care a necesitat schimbarea schemei de tratament (inclusiv adăugarea tratamentului antibacterian și a corticosteroizilor parenteral).

Peste 12 luni de monitorizare, menținerea remisiunii s-a depistat la 13 bolnavi (54,2%), în grupul de tratament, dar în grupul de control remisiunea nu a fost obținută nici la un pacient ($p < 0,001$). Majoritatea bolnavilor din grupul de control (18 bolnavi, 81,8%) au avut 2 și mai multe acutizări, iar 17 dintre ei (77,3%) au fost transferați la alte scheme de tratament și la 2 bolnavi (9,1%) a fost efectuată colectomia după indicații absolute (la 1 pacient – hemoragie profundă, la altul – perforația colonului). În același timp, în grupul de tratament au fost doar 2 bolnavi cu mai mult decât o acutizare și la ambii în analiza bacteriologică repetată a maselor fecale s-a depistat o disbioză pronunțată, din care cauza a fost efectuat tratamentul antibacterian repetat (cu rifaximină).

Așadar, în grupul de tratament se înregistrează o diminuare mai expresivă a bolii, comparativ cu grupul de control. Introducerea ciprofloxacinei și a metronidazolului în schemele standard de tratament al acutizărilor severe și moderate ale colitei ulceroase nespecifice a contribuit la reducerea relativă a riscului de o acutizare cu 72% (tab. 7), iar riscul de două și mai multe acutizări – cu 89,9%.

Tabelul 7

Reducere absolută și relativă a riscului de acutizări pe parcursul a 12 luni de supraveghere

Risc	Reducere absolută a riscului	Reducere relativă a riscului
O acutizare	42,4	72%
2 și mai multe acutizări sau schimbare a schemei de tratament	73,5	89,9%

Discuții

Datele literaturii contemporane de specialitate despre eficacitatea tratamentului antibacterian în CUN sunt contradictorii. Tradițional, încă din anii 70-80 ai secolului XX, antibioticele au fost folosite în tratamentul combinat al acutizărilor severe în CUN. Însă investigațiile controlate ulterioare au arătat lipsa efectului de la introducerea în schemele standard a tratamentului de 7 zile de vancomicină peroral [7], a tratamentului de 5 zile de metronidazol intravenos [6], a tratamentului de 10 zile de ciprofloxacină peroral [8] sau intravenos [9]. Aceasta a contribuit la excluderea tratamentului antibacterian din ghidurile naționale și internaționale de management al CUN [10, 11]. În *Consensus de management al bolilor inflamatorii intestinale pentru regiunea Asia-Pacific* se specifică introducerea antibioticelor în complicațiile infecțioase ale CUN [12].

Dar trebuie de menționat faptul, că în investigațiile susnumite tratamentul antibacterian era indicat la toți pacienții cu colita ulceroasă nespecifică, forma severă și cea foarte severă, fără a ține cont de prezența sau de absența semnelor infecției secundare. Acest fapt, probabil, nu a permis obținerea rezultatelor pozitive statistic veridic semnificative, cu toate că toți autorii observau o tendință de evoluție mai favorabilă în rezultatul tratamentului antibacterian.

Conform datelor oferite de literatura de specialitate [2, 4] și conform datelor din studiul actual, prezența infecției secundare nu este obligatorie la pacienții cu CUN severă și moderată (după datele noastre – 30,1%). Deci numai la acești pacienți severitatea bolii poate fi cauzată de suprapunerea infecției intestinale secundare și deci numai aceasta și necesită tratament antibacterian. La majoritatea pacienților severitatea acutizărilor este condiționată, probabil, de alte cauze, inclusiv de agresiune autoimună, și administrarea suplimentară a antibioticelor nu este eficientă.

În același timp, studiile controlate au arătat eficacitatea tratamentului antibacterian combinat cu ciprofloxacina și cu metronidazol în boala Chron [13, 14] și în alte patologii intestinale [3]. Studiul original efectuat în țările scandinave de către Turunen U. *et al.* [15] a demonstrat efectul benefic al tratamentului de lungă durată (6 luni) cu ciprofloxacina, pentru obținerea și pentru menținerea remisiunii în CUN. Rezultatele veridic mai semnificative au fost obținute peste 3 luni de tratament, iar apoi diferențele dintre grupurile de tratament

și de control s-au micșorat considerabil. Posibil tratamentul îndelungat antibacterian cauzează o disbioză intestinală persistentă care influențează nociv evoluția bolii.

Concluzii

Studiul actual a demonstrat că infecția intestinală secundară deseori agravează acutizările moderate și severe ale CUN (30,1% din cazuri). Leucocitoza cu deviere a formulei leucocitară spre stânga și mărirea considerabilă a VSH-ului reprezintă criterii informative în infecția intestinală secundară. Pentru depistarea infecției intestinale secundare este necesar de efectuat analiza bacteriologică a maselor fecale.

Rezultatul investigației date confirmă faptul că tratament antibacterian de scurtă durată (10 zile) cu ciprofloxacina și cu metronidazol diminuează esențial evoluția bolii la bolnavii cu acutizări severe și moderate ale colitei ulceroase nespecifice, complicate cu o infecție intestinală secundară.

Bibliografie

- Asakura H., Suzuki K., Kitahora T., Morizane T. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of crohn's disease and ulcerative colitis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008; 23: 1794-1801.
- Ng S. C., Hart A. L., Kamm M. A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory Bowel Disease*, 2009; 15: 300-10.
- O'Hara A. M., Shanahan F. Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание* 2008; 1: 236-247.
- Tamboli C. P., Neut C., Desreumaux P. et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2004; 53: 1-4.
- Vanderpool Ch., Fang Yan., Polk D. B. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2008; 14: 1585-96.
- Chapman R. W., Selby W. S., Jewell D. P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*, 1986; 27: 1210-12.
- Dickinson R. J., O'Connor H. J., Pinder I. et al. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of ulcerative colitis. *Gut*, 1985; 26: 1380-84.
- Mantzaris G. J., Archavlis E., Christoforidis P. et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 1997; 92: 454-6.
- Mantzaris G. J., Petraki E., Archavlis E. et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2001; 36: 971-4.
- Carter M. J., Lobo A. J., Travis S. P. L. on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2004; 53(Suppl. V): v1-v16.
- Kornbluth A., Sachar D. B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology*, 2004; 99: 1371-85.
- Qin Ouyang., Rakesh Tandon., Goh K. L. et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006 (21): 1772-82.
- Greenbloom S. L., Steinhart H. A., Greenberg G. R. Ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 1998; 12: 53-6.
- Prantera C., Zannoni F., Scribano M. L. et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *American Journal of Gastroenterology*, 1996; 91: 328-32.
- Turunen U. M., Farkkila M., Hakala K. et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 1998; 115: 1072-78.

Svetlana Țurcan, dr., conferențiar cercetător

Laboratorul Gastroenterologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, Str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 403519, 205539

E-mail: veisa@mail.ru

Recepționat 14.12.2009

Colecistostomia laparoscopică în tratamentul colecistitei acute la bolnavii de vârstă avansată

I. Ciutac

Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Curs Endoscopie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Laparoscopic Cholecystostomy in Treatment of Acute Cholecystitis in Elderly and Senile Patients

The study analyzed treatment outcomes of 401 elderly and senile patients (61-99 years old) with different associated diseases posing major surgical risk. Following minimally invasive surgical procedures all patients underwent different variants of laparoscopic cholecystostomy with lithotripsy as a preventive or definitive stage of surgical treatment. 1.2% (5) of the patients died of complications. In the control group of 104 comparable patients who underwent classic surgery the mortality rate was 19.2% (20). Minimally invasive laparoscopic methods led to a considerable reduction of the mortality rate to nearly 1/16 of those undergoing traditional surgery.

Key words: laparoscopic cholecystostomy, elderly and senile patients.