

INFECȚIA SECUNDARĂ INTESTINALĂ ÎN COLITA ULCEROASĂ NESPECIFICĂ

Svetlana Țurcan¹, Vlada Dumbrava¹, Silvia Bârca², Raisa Tanase²,
Liudmila Tofan-Scutaru³

Laboratorul Gastroenterologie¹, Catedra Medicina internă nr.4³ USMF „Nicolae Testemițanu”,
IMSP Spitalul Clinic Republican²

Summary

Secondary intestinal infection in ulcerative colitis

The aim of the study was to evaluate the frequency and the most informative criteria of secondary intestinal infection in moderate and severe UC.

The study was open prospective and included 156 patients with moderate and severe UC. The signs of the secondary intestinal infection were considered detection of pathogenic flora or conditional pathogenic flora in high titre ($> 10^5 - 10^7$).

The signs of the secondary intestinal infection were observed at 47 patients (30,1%). The most significant laboratory parameters of a secondary infection were increased number of blood leukocytes with the left shift of leukogram, and increased erythrocytes sedimentation rate.

Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea frecvenței și depistarea criteriilor informative de infecție intestinală secundară în acutizarea moderată și severă a CUN.

Studiul a fost deschis, prospectiv și a inclus 156 pacienți cu CUN. Confirmarea infecției secundare intestinale a fost efectuată prin depistarea florei patogene sau condiționat-patogene în titre înalte ($> 10^5 - 10^7$) în coprocultură.

Semnele infecției intestinale secundare au fost determinate la 47 pacienți (30,7%). Leucocitoza cu deviere spre stânga în leucogramă și accelerarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor au reprezentat criterii de laborator informative pentru infecția secundară.

Colita ulceroasă nespecifică 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 (cu debut acut, care prin complicațiile sale prezintă pericol pentru viață și necesită colectomie de urgență) până la evoluție subclinică, care afectează doar colonul distal cu remisiuni spontane de lungă durată. În majoritatea cazurilor patologia are evoluție cronică recidivantă. Factorii declanșatori ai acutizării bolii la moment sunt insuficient studiați. Se discută rolul posibil al infecțiilor oportune, medicamentelor, factorilor alimentari în provocarea recidivelor, însă des cauzele acutizărilor nu se depistează și recidivele au caracter „spontan”.

Mult timp s-a discutat teoria infecțioasă în dezvoltarea colitei ulceroase, care la moment nu are dovezi veridice, în ciuda numeroaselor investigații dedicate studierii rolului etiopatogenic al microorganismelor: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenis*, *paramicovirusilor* etc. În ultimii ani este activ discutată microflora obligatorie și facultativă, care poate juca un rol de trigger în dezvoltarea patologiei și în provocarea acutizărilor [1, 4, 5, 7, 8]. Însă frecvența și rolul infecției intestinale secundare în evoluția CUN sunt studiate insuficient.

Scopul studiului a fost evaluarea frecvenței și depistarea criteriilor informative de infecție intestinală secundară în acutizarea moderată și severă a CUN.

Material și metode

Studiul a fost deschis, prospectiv și s-a efectuat în secția de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Republican. Toți pacienții internați în secție în perioada anilor 2005 – 2007 au fost investigați complex pentru confirmarea diagnosticului, determinarea gradului acutizării, 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 criterii pentru confirmarea infecției secundare intestinale.

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

Tabelul 1

Indexul modificat al activității colitei ulceroase nespecifice după treulove&witts (lichtiger score)

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

Tabelul2

Indexul activității colitei ulceroase nespecifice după mayo

Indice	0	1	2	3
Nr. de defecații în 24 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 % defecații	sânge în 50 % defecații	eliminarea sângelui fără scaun
Starea generală	normală	boala ușoară	boala moderată	boala gravă
Tabloul endoscopic	normal sau boala neactivă	hiperemie, desen vascular șters, mucoasa ușor traumabilă	hiperemie exprimată, desenul vascular lipsește, erozii	ulcerații, hemoragii spontane

La necesitate în debutul bolii se excludea patologia 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 determinarea corelațiilor clinico-biologice s-au cercetat numărul celulelor sanguine, nivelul Hb, creatininei serice, albuminei, ALT, AST, GGTP, fosfatazei alcaline, VSH, proteinei C-reactive, nivelul plasmatic al Na, K, Ca, Cl, Fe.

Pentru analiza statistică s-au folosit criteriile χ^2 , Fisher, Student și coeficientul de corelație pentru indici parametrici și neparametrici. Pentru toate rezultate s-a calculat veridicitatea statistică și nivelul P mai mic de 0,05 s-a considerat semnificativ.

Rezultate

La studiu au participat 156 bolnavi cu colită ulceroasă nespecifică: 63 bărbați (40,4%) și 93 femei (59,6%) cu vârsta cuprinsă între 16 și 77 ani, vârsta medie $40,91 \pm 12,48$.

În tabelul 3 sunt arătate caracteristicile demografice și clinice ale două grupuri de pacienți: A - cu semne de infecție intestinală secundară și B - fără acestea. La 47 pacienți (30,1%) a fost determinată infecția secundară intestinală cu depistarea florei patogene (*Stafilococcus aureus* - 7 pacienți, alți *stafilococci hemolitici* - 5, *E. coli hemolitica* - 18) și/sau a titrelor înalte a unuia sau mai multor din microorganismele condiționat-patogene: *Enterococcus* - 11 bolnavi, *Citrobacter* - 10, *Klebsiella* - 6, *Proteus mirabilis* - 7, *Clostridium* - 2, *Acinetobacter* - 2 și altele.

Cum se observă din tabelul 3, vârsta pacienților la momentul acutizării, vârsta la debutul bolii și durata bolii nu se deosebeau în ambele grupuri. Este neașteptat 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 subtotale este 34,04% în grupul A și 19,26% în grupul B, dar aceasta tendința nu este semnificativă statistic ($p=0,071$). Indexul activității după Truelove&Witts și MAYO a fost în medie mai înalt în grupul pacienților cu infecții intestinale secundare ($p<0,001$). Numărul bolnavilor cu indexul activității maximal ≥ 11 a fost mai mare tot 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 ne permit să facem o concluzie că suprapunerea unei infecției secundare agravează evoluția în perioada de acutizare a bolii.

Cele mai informative criterii ale infecției secundare sunt, după rezultatele noastre, leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga și mărirea VSH. Mărirea VSH corelează cu indexul activității, în deosebi, - cu indexul activității Truelove&Witts ($r=0,59$; $p<0,001$). Numărul semnificativ mai mare al bolnavilor cu VSH mărit în grupul A comparativ cu grupul B (72,34% și 37,61% corespunzător, $p<0,001$) poate fi explicat prin numărul mai mare al bolnavilor cu grad înalt al activității bolii în grupul A. În același timp, cantitatea leucocitelor și neutrofilelor nu are o corelație certă cu gradul activității bolii: coeficientul corelației Pearson între indexul activității Truelove&Witts și nivelul leucocitelor/neutrofilelor este 0,2/0,22 corespunzător. În același timp numărul pacienților cu leucocitoză și 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 8,26%, $p<0,001$. Probabil, leucocitoza pronunțată și devierea spre stânga a formulei leucocitare reflectă nu gradul înalt de activitate a colitei ulceroase, dar suprapunerea unei infecții intestinale secundare.

Numărul pacienților 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 după criteriul Student a arătat scăderea semnificativă a trombocitelor, hematocritului, proteinei generale, albuminelor și mărirea nivelului $\alpha 2$ și γ -globulinelor în grupul A. Probele biochimice ale ficatului și indicii imunologici (tabelul 3) nu se deosebeau în grupurile studiate. Trebuie de menționat, că anticorpi antifosfolipidici au fost depistați mult mai frecvent la pacienți fără semne de infecție intestinală secundară: 33,03% comparativ cu 6,38% în grupul A – fapt greu explicabil care necesită studierea ulterioară.

Concluzii

- Infecția intestinală secundară cu flora patogenă și/sau condiționat-patogenă agravează deseori evoluția acutizării în CUN (30,1%);
- La pacienți cu acutizare moderată și severă a CUN este necesară depistarea infecției intestinale secundare prin coprocultură;
- Leucocitoză cu deviere spre stânga în leucogramă și accelerarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor reprezintă criterii de laborator informative pentru infecția secundară.

Tabelul 3. Caracteristicile demografice și clinico-biologice ale pacienților

Caracteristici	Pacienții cu infecția secundară intestinală, A (n=47)	Pacienții fără semne de infecție secundară intestinală, B (n=109)	P
Sex			
Masculin	27 (57,5%)	36 (33,0%)	=0,007 ¹
Feminin	20 (42,5%)	73 (67,0%)	
Populație			
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 la 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	=0,000 ²
Indexul MAYO	8,91±1,87	6,83±2,30	=0,000 ²
Numărul pacienților cu:			
Indexul modificat Truelove&Witts≥11	14 (29,79%)	9 (8,26%)	=0,001 ³
Indexul MAYO≥11	9 (19,15%)	4 (3,67%)	=0,004 ³
Localizarea afectării (în; %):			
colita distală	13 (27,66%)	48 (44,04%)	N ³ =0,071 ³
colita pe stânga	18 (38,30%)	40 (36,70%)	
colita subtotală și totală	16 (34,04%)	21 (19,26%)	
Numărul pacienților cu:			
leucocitoză (>9×10 ⁹ /mm ³)	26 (55,32%)	10 (9,17%)	=0,000 ³
deviere spre stânga în leucogramă (>6%)	31 (65,96%)	9 (8,26%)	=0,000 ³
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%)	=0,000 ³
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%)	=0,000 ³
Hemoglobină (g/l)	112,98±17,89	121,04±22,16	N ²
Eritrocite (10 ¹² /l)	3,91±0,60	4,10±0,63	N ²
Leucocite (10 ⁹ /l)	9,68±3,04	6,74±1,90	=0,000 ²
nesegmentate (%)	11,00±9,09	2,55±2,56	=0,000 ²
segmentate (%)	55,24±12,66	61,09±8,06	=0,000 ²
limfocite (%)	23,11±9,31	27,80±6,72	=0,000 ²
monocite (%)	6,33±3,33	5,83±2,88	N ²
Trombocite (10 ⁹ /l)	379,75±149,75	285,46±108,45	=0,000 ²
VSH (mm/oră)	26,50±16,08	14,57±11,33	=0,000 ²
Hematocrit (%)	33,16±5,64	37,06±6,41	=0,000 ²
Proteină totală (g/l)	68,39±8,72	71,75±8,39	=0,025 ²
albumină (%)	45,28±8,41	48,17±6,88	=0,026 ²
globuline (%):			
α ₁ (%)	7,47±2,46	7,21±1,82	N ²
α ₂ (%)	12,48±2,44	11,45±2,38	=0,015 ²
β (%)	12,41±2,23	13,31±2,77	N ²
γ (%)	21,61±5,61	19,33±3,71	=0,003 ²
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
Fosfatază alcalină (UI/l)	182,36±57,30	195,56±41,17	N ²
Gamaglutamiltranspeptidază (UI/L)	26,26±14,83	30,67±17,00	N ²
K ⁺ (nmol/l)	4,33±0,45	4,58±0,41	=0,000 ²
Na ⁺ (nmol/l)	140,86±3,79	144,51±6,57	=0,000 ²
Fe seric	12,33±9,90	9,41±5,18	=0,017 ²
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

Bibliografie

1. 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.
2. Carter M J, Lobo AJ, Travis SPL, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease în adults. *Gut* 2004; 53(Suppl V): v1-v16.
3. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines în Adults (Update): American College of Gastroenterology, practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology* 2004; 99:1371-85.
4. Ng SC, Hart AL, Kamm MA et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory Bowel Disease* 2009; 15:300-10.
5. O'Hara A M, Shanahan F. Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание* 2008, 1:236-247.
6. Qin Ouyang, Rakesh Tandon, K L Goh et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006 (21): 1772-82.
7. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P et al. Dysbiosis în inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53:1-4.
8. Vanderpool Ch, Fang Yan, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications în inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2008; 14:1585-96.

PANCREATITA CRONICĂ LA FEMEI ÎN SARCINĂ (particularități diagnostice, clinice și de tratament)

Ion Țibîrnă, Rodica Bugai

Catedra Medicină Internă nr.3 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Chronic pancreatitis at the pregnancy women

Chronic pancreatitis is a disease with an high incidence and prevalence, which develops preponderent at women and can occur during pregnancy; in 90 % of cases being assisted by biliary pathology, higher levels of triglycerides caused by hormonal changes characteristic to pregnancy. Investigations and treatment of chronic pancreatitis in pregnancy requires exclusion of methods witch have teratogenic effects and minimizing the using of methods and the medicines that haven't been well researched.

Rezumat

Pancreatita cronică, fiind o patologie cu o incidență și prevalență destul de înaltă, ce se dezvoltă preponderent la femei, se poate manifesta și în perioada sarcinii, în 90% din cazuri fiind favorizată de către patologia biliară, creșterea nivelului de trigliceride, cauzate de modificările hormonale caracteristice sarcinii. Investigațiile și tratamentul PC în sarcină necesită excluderea metodelor ce au efect teratogen și minimalizarea folosirii metodelor și preparatelor puțin studiate.