

liorează esențial evoluția CU la bolnavii cu recidive severe sau 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 jugularea 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 are loc agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

8. Algoritmul elaborat de tratament al CU 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*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2011, vol. 31, no. 3, p. 229-234.
16. Verchuere 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.

Svetlana Țurcan, dr. hab. med., conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 403519, 205539; mob.: 079436554
e-mail: veisa@mail.ru

COLITA ULCEROASĂ: ASPECTE CLINICO-PARACLINICE

**Elina BERLIBA¹, Vlada DUMBRAVA¹,
Marina FLOREA², Svetlana ȚURCAN¹,
Angela PELTEC¹, Raisa TANASE³,**

¹ Departamentul Medicină Internă, USMF N. Testemițanu,

² USMF N. Testemițanu,

³ Spitalul Clinic Republican

Summary

Ulcerative colitis: clinical and paraclinical features

Ulcerative colitis (UC) represents a major problem in modern gastroenterology. The paper had the following goals: to study the signs and symptoms and the main complications, to appreciate the social impact of the disease, to evaluate the level of accuracy of the paraclinical tests in determining the UC phenotype (extension, activity). This is a retrospective study, which focused on the clinical aspects of UC in 105 patients hospitalized during 2011-2013 in the Gastroenterology Department of the Republican Clinical Hospital. UC affects equally both men and women, but has a high prevalence in young people, has a long course and imposes long-term disabilities. Any case of UC must be phenotyped, i.e. appreciating the extension, activity and longitudinal pattern. C-reactive protein (CRP) proves to be more informative marker concerning disease activity. Colonoscopy has a higher level in determining the level of macroscopical lesions, especially in extended forms of UC.

Keywords: ulcerative colitis, phenotype, C-reactive protein, colonoscopy

Резюме**Язвенный колит: клинические и параклинические аспекты**

Язвенный колит (ЯК) является важной проблемой современной гастроэнтерологии. Данное исследование имело следующие цели: изучить знаки, симптомы и главные осложнения, проанализировать социальные последствия заболевания, измерить уровень точности параклинических исследований путем определения фенотипа ЯК (протяженность, активность).

Данное ретроспективное исследование, было нацелено на изучение клинических аспектов ЯК у 105 пациентов, находящихся в стационаре в период с 2011 по 2013 год в Отделении гастроэнтерологии Республиканской Клинической Больницы. ЯК поражает в равной степени мужской и женский пол, чаще встречается у лиц молодого возраста, имеет продолжительное течение, которое обуславливает длительную потерю трудоспособности. Во всех случаях необходимо фенотипировать ЯК (определение протяженности, активности и эволюции заболевания). С-реактивный белок является более информативным маркером активности заболевания чем СОЭ. Наиболее точным методом определения распространения макроскопических поражений является фиброколоноскопия, особенно при протяженных формах ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, фенотип, С-реактивный белок, фиброколоноскопия

Introducere

Conform ultimului ghid european al ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) din 2012, colita ulceroasă (CU) reprezintă o condiție inflamatorie cronică ce cauzează inflamația continuă a mucoasei colonului, în lipsa granuloamelor la biopsie, cu afectarea rectului și afectarea colonului în continuitate pe lungime variabilă, și care se caracterizează prin evoluție recidivantă și remitentă [1].

Procesul continuu de înțelegere a evoluției clinice, imunobiologiei și geneticii a făcut imposibilă definirea maladiei doar prin termenul de *colită ulceroasă*. Actualmente se utilizează un sistem de clasificare a colitei ulceroase, pentru a facilita prescrierea tratamentului, determinarea pronosticului și direcționarea cercetărilor de viitor [2].

Astfel, se utilizează 3 parametri de bază în clasificarea CU:

- 1) extinderea inflamației la nivelul colonului;
- 2) gradul de severitate a inflamației – activitatea CU;
- 3) patternul evoluției maladiei.

Colita ulceroasă este o boală inflamatorie intestinală (BII), ce reprezintă o problemă complexă a gastroenterologiei moderne. Etiologia și patogenia bolii rămân incomplet elucidate, cunoscându-se faptul că la baza ei se află un mecanism preponderent

autoimun, determinat genetic. Din punct de vedere epidemiologic, CU are o răspândire mai mică față de alte maladii gastrointestinale, însă evoluția severă și invalidizantă, abordările și tacticile terapeutice imperfecte, inclusiv necesitatea tratamentului chirurgical, îi oferă un impact medico-social major [3].

Patogenetic, CU prezintă o afecțiune inflamatorie cronică ce determină inflamația difuză a mucoasei colonului, cu lipsa granuloamelor la examenul histopatologic. Maladia afectează rectul și colonul în continuitate, pe o extindere variabilă, și se caracterizează printr-o evoluție recidivantă [4]. Tabloul clinic al bolii poate varia și depinde de extensia și severitatea procesului inflamator. Diagnosticul CU prezintă o serie de dificultăți, printre care se enumeră: lipsa unui standard de aur (confirmare histologică sau serologică), numărul mare de maladii care mimează o BII și care trebuie considerate în cadrul diagnosticului diferențial. Astfel că la elaborarea diagnosticului se va ține cont de o serie de factori: anamneza, examenul clinic, rezultatele investigațiilor endoscopice și histopatologice.

Materiale și metode

Pentru studierea caracteristicilor epidemiologice și clinico-biologice ale colitei ulceroase și evaluarea importanței lor în aspect de diagnostic și pronostic, a fost realizat un studiu retrospectiv, în care au fost incluși toți pacienții internați în secția *Gastroenterologie*, în perioada 2011-2013, cu diagnosticul la internare *colită ulceroasă*. În total au fost selectați 149 de pacienți care să corespundă acestui criteriu de selecție. Dintre aceștia au fost excluși bolnavii în cazul cărora diagnosticul a fost modificat ulterior: 32 de pacienți cu diagnosticul clinic de *sindromul colonului iritabil* și 3 cu diagnosticul clinic de *boala Crohn*. Pentru a evita interpretarea eronată a rezultatelor investigațiilor de laborator, au fost excluși din studiu bolnavii care au prezentat următoarele comorbidități: *ciroză hepatică*, de variată etiologie (6), și *boala stomacului operat* (2). A mai fost exclus un caz de colită ulceroasă după tratament chirurgical, cu prezența ileostomei. Astfel, studiul a fost efectuat în baza analizei a 105 fișe de observație a pacienților cu diagnosticul de *colită ulceroasă*, tratați în perioada 2011-2013 în secția *Gastroenterologie* a Spitalului Clinic Republican.

Pentru realizarea unor obiective particulare, și anume analiza corelațională dintre datele de laborator (VSH, proteina C reactivă) și activitatea CU și, respectiv, dintre datele imagistice (colonoscopie, irigografie) și extinderea CU, au fost selectate separat cazurile care conțin informație despre ambele investigații. Astfel, pentru realizarea primului obiectiv au fost aleși 44 de pacienți, iar pentru următorul – 49 de pacienți.

În prezent, în practica mondială nu există un concept unanim cu privire la evoluția, diagnosticul și tratamentul CU. În această lucrare sunt utilizate definițiile și conceptele adoptate de Consensul European privind Diagnosticul și Tratamentul CU. Diagnosticul CU a fost confirmat după criteriile recomandate de ECCO, prin complexul datelor anamnestice, clinice și paraclinice, inclusiv prin evaluarea obligatorie a tabloului endoscopic și histologic.

Evoluția CU a fost cercetată în funcție de numărul recidivelor pe an, astfel clasificându-se în:

- evoluție recidivantă
- cu recidive rare (≤ 1 dată/an)
- cu recidive frecvente (≥ 2 ori/an)
- evoluție continuă progresivă (fără perioade de remisiune mai mult de 6 luni).

Activitatea maladiei caracterizează severitatea tabloului clinic în recidive și este clasificată în 4 categorii:

- severă
- moderată
- ușoară
- remisie clinică

Pentru aprecierea activității CU, au fost elaborate diverse scoruri, fiecare având avantajele sale. Primul scor a fost elaborat în 1955 de către Truelove și Witts. Actualmente se folosește versiunea modificată, din care au fost excluși parametrii de laborator și au fost incluse date clinice suplimentare (defansul muscular, necesitatea preparatelor antidiareice) [1].

Extinderea procesului patologic a fost evaluată în conformitate cu tabloul endoscopic și a fost separată în 3 categorii:

- proctită (distal de joncțiunea rectosigmoidă)
- CU pe stânga (distal de flexura lienală)
- CU extinsă (proximal de flexura lienală).

Clasificarea Montreal 2006 propune aprecierea nivelului lezional maxim ca fiind parametrul critic de determinare a extinderii [5].

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, cu ajutorul pachetelor programelor *STATISTICA* și *Microsoft Excel 2011* pentru Windows, prin metodele de analiză descriptivă și corelațională.

Rezultate și discuții

În perioada 2011-2013 în secția *Gastroenterologie* a Spitalului Clinic Republican au fost tratați 105 pacienți cu diagnosticul clinic de *colită ulceroasă*, dintre care 56 femei (53.3%) și 49 bărbați (46.7%). Raportul femei:bărbați este de 1.14:1.

Vârsta pacienților la momentul diagnosticului a variat de la 18 până la 74 de ani, vârsta medie fiind egală cu 34.2 ± 11.9 ani. Distribuția cazurilor pe grupuri de vârste (18-25 ani, 26-40 ani, 41-60 ani, > 60 ani) a demonstrat următoarea tendință: afectarea preponderentă a persoanelor tinere, apte de muncă (76.2% din cazuri – persoane până la 40 de ani).

Concomitent cu studiul vârstelor, a fost efectuată și repartizarea pe categorii a bolnavilor cu grad de invaliditate (*figura 1*). Astfel, s-a observat o pondere alarmantă a invalidizării în CU: 37.1%, dintre care 79.4% sunt persoane până la 40 de ani. Este important de menționat și durata mare a maladiei: în lotul de studiu media este de 4.6 ± 3.9 ani. Așadar, boala are un impact social major, afectând cu predilecție persoanele de vârstă fertilă, iar evoluția îndelungată determină o scădere a capacității de muncă și a calității vieții în ansamblu.

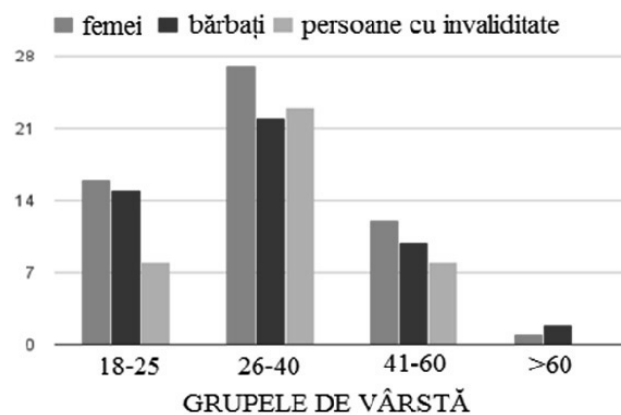


Figura 1. Repartizarea pe grupuri de vârstă, în funcție de sex și invaliditate

Studiul simptomelor clinice a scos în evidență predominanța simptomelor locale, cu ponderea absolută a diareii – media numărului scaunelor pe zi – 5.4 ± 3.5 (minim 2, maxim 18).

Simptome locale:

1. dureri abdominale – 85.7%
2. scaun cu sânge – 80%
3. tenesme – 68.5%
4. meteorism – 58.5%

Simptome generale:

1. astenie – 100%
2. scădere ponderală – 21.5%
3. febră / subfebrilitate – 16.2%
4. cefalee, vertij – 14.3%

În cadrul manifestărilor extraintestinale ale CU au fost înregistrate numai artralgiile în 9 cazuri (8.5%). Complicația cea mai frecvent depistată a fost anemia, care s-a înregistrat la 29 de pacienți (27.6% cazuri).

În practica medicală se folosesc diverși markeri pentru evaluarea nivelului de inflamație. Cel mai frecvent sunt utilizați VSH-ul și proteina C reactivă. Analiza corelațională a markerilor inflamatori (VSH, PCR) în raport cu gradul de activitate a maladiei demonstrează o tendință similară de creștere a valorilor acestora odată cu agravarea inflamației. Aprecierea coeficientului Pearson pentru fiecare marker în parte relevă existența diferențelor în gradul de corelare: astfel, pentru $p < 0.05$ se obțin următoarele date: VSH

– $r = 0.69$, prot. C reactivă – $r = 0.78$. Astfel, proteina C reactivă se dovedește a fi un indicator mai informativ al gradului de inflamație.

La vizualizarea 3D a relației VSH – prot. C reactivă – activitatea CU (figura 2), se observă că odată cu creșterea severității inflamației cresc și valorile markerilor, prot. C reactivă evidențiindu-se prin valori mai mari și un grad de corespundere mai mare cu activitatea bolii.

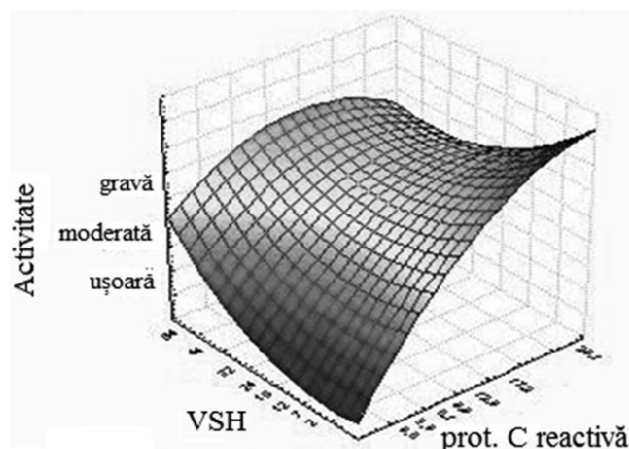


Figura 2. Vizualizare tridimensională a corelației VSH – prot. C reactivă – activitatea CU

Conform datelor din literatura de specialitate, proteina C reactivă este mult mai informativă în determinarea activității bolii Crohn decât a CU, cu excepția cazurilor de CU severă, când se dovedește a fi mai eficientă, atât la adulți, cât și la copii [6].

Atât irigografia, cât și colonoscopia sunt utilizate cu scopul de a aprecia nivelul lezional în CU. Totuși există numeroase studii care accentuează prioritatea investigației endoscopice față de cea radiologică. Ea este utilă pentru stabilirea diagnosticului inițial de CU, diferențierea CU de boala Crohn, evaluarea extinderii și activității bolii, monitorizarea răspunsului la tratament, supravegherea displaziei și neoplaziei [7].

În lotul studiat au fost incluși 49 de pacienți care prezentau rezultatele ambelor investigații în fișa de observație.

Din 28 de cazuri de CU pe stânga s-au depistat 2 cazuri (7.14%) în care irigografia a arătat leziunea până la segmentul sigmoid, pe când colonoscopia a determinat afectarea colonului până la flexura lienală. Din 21 de cazuri de CU extinsă, au fost observate 3 (14.28%) în care la colonoscopie leziunile inflamatorii se întindeau până la cec, pe când irigografia aprecia extindere doar până la flexura hepatică. La 4 pacienți (din 21 de cazuri, 19.04%) determinarea inițială a extinderii s-a dovedit a fi eronată, considerând inițial CU pe stânga la irigografie, iar apoi la colonoscopie apreciind că e vorba de CU extinsă.

Deși ponderea depistării nivelului lezional la ambele investigații corespunde într-o mare măsură – 81.6% cazuri, este important să se țină cont că irigografia este mai puțin informativă și are un risc mai mare de eroare. Fidelitatea aprecierii afectării macroscopice la irigografie scade în special în formele extinse de CU.

Colonoscopia mai are avantajul de a oferi posibilitatea prelevării biotatelor, iar conform unor studii reflectate în literatura de specialitate, anume examenul histopatologic al mucoasei colonului are cea mai mare sensibilitate de apreciere a extinderii CU.

Concluzii

- CU este o maladie care afectează în mod egal ambele sexe, cu predominanță persoanele tinere, apte de muncă (72.6% până la 40 de ani), având o evoluție îndelungată (4.6 ± 3.9 ani). CU exercită un impact social negativ: maladia are un caracter invalidizant (37.1%), ceea ce determină scăderea calității vieții bolnavilor.

- În tabloul clinic al CU prevalează simptomele locale (diaree sangvinolentă – 80%, dureri abdominale – 85.7%, tenesme – 68.5%, meteorism – 58.5%), asociate cu manifestări generale (astenie, scădere ponderală, febră). Manifestarea extraintestinală cel mai frecvent înregistrată în CU e prezentată de artralgiile (8.5%). Cea mai frecvent depistată complicație în CU este anemia (27.6% de cazuri).

- Atât VSH-ul, cât și prot. C reactivă corelează cu activitatea CU. În formele severe prot. C reactivă prezintă o informativitate mai mare cu privire la gradul inflamației și, respectiv, la pronosticul bolii.

- Colonoscopia este un indicator mai exact al nivelului lezional în CU, irigografia fiind mai puțin informativă, în special în forma extinsă a bolii (necorespondere în 33.3% cazuri).

Bibliografie

1. Stange E.F. et al. *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis*. In: J. Crohns Colitis, 2008, nr. 2, p. 1-23.
2. Walfish A., Sachar D. *Phenotype classification in IBD: is there an impact on therapy?* In: Inflamm. Bowel. Dis., 2007, vol. 13, nr. 2, p. 1573-1575.
3. Țurcan S. *Colita ulceroasă nespecifică: particularitățile demografice, clinico-biologice, evolutive și managementul pacientului*. Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2013, 210 p.
4. Bezu G. *Afecțiunile intestinale inflamatorii: elaborare metodică*. 2001, p. 11-13.
5. Satsangi J., Silverberg M.S. et al. *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications*. In: Gut., 2006, vol. 55, nr. 9, p. 749-753.

6. Turner D. et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. In: J. Crohn Colit, 2011, vol. 5, p. 423-429.
7. Gomes P. et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. In: Gut., 1986, vol. 27, p. 92-95.

Elina Berliba, d.ș.m, conf. univ.,
Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 079689636
E-mail: alina_berliba@yahoo.com

ULCERATIVE COLITIS AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Alina JUCOV, Svetlana ȚURCAN,
State University of Medicine and Pharmacy
Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova

Rezumat

Colita ulceroasă și infecția cu citomegalovirus

Boala inflamatorie intestinală (BII) este numele generic a două entități: boala Crohn și colita ulceroasă care reprezintă o inflamație cronică nespecifică a tractului gastrointestinal. Infecția cu citomegalovirus (CMV) este o infecție virală comună la om. Ea determină de multe ori infecție primară și ulterior persistă pe tot parcursul vieții într-un stadiu latent. În diverse situații de imunosupresie, virusul se poate reactiva și cauza boli, afectând multiple organe, inclusiv tractul gastrointestinal. Etiologia BII nu este clară și infecția CMV este deseori asociată cu BII. În acest articol este analizată legătura patogenetică dintre BII și infecția CMV.

Cuvinte-cheie: boală inflamatorie intestinală, colită ulceroasă, boala Crohn, citomegalovirus

Резюме

Язвенный колит и цитомегаловирусная инфекция

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это общее название хронических неспецифических поражений кишечника, которые включают язвенный колит и болезнь Крона. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, с другой стороны, представляет собой распространенное вирусное заболевание, которое зачастую обуславливает первичную инфекцию и затем персистирует в организме в неактивной форме. При развитии иммуносупрессии, вирусная инфекция может активироваться и вызывать различные патологии, включая поражение желудочно-кишечного тракта. Этиология ВЗК неизвестна, однако отмечена частая

ассоциация ВЗК с ЦМВ инфекцией. В данном обзоре литературы обсуждаются возможные патогенетические связи между ВЗК и ЦМВ.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, цитомегаловирусная инфекция

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) represents chronic non-specific inflammation of gastrointestinal tract. The etiology of IBD is not clear and Cytomegalovirus infection is often associated with IBD. Early studies indicated that CMV infection can lead to subsequent development of IBD [1]. This may be possible in some susceptible patients but in the most recent reports CMV colitis occurred primarily in patients with pre-existing IBD [2, 3]. The pathogenetic link between IBD and CMV infection was supposed and began to be studied in the last decades.

The aim of the study was to evaluate critically literature data on the relationship between CMV and IBD.

Methods

Internet search was conducted in Medline (from 1966 to 2013) and PubMed (from 1980 to 2013) database using words "cytomegalovirus", "inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "Crohn's disease".

Results and discussion

419 articles were found. The prevalence of CMV infection is high, ranging from 30–100%, depending on age and race. Cytomegalovirus is a member of the Herpesviridae family which contains a double-stranded DNA. Most CMV infections are acquired either in the perinatal period and infancy or in adulthood through sexual contact [4]. It often causes primary infection in humans, and later persists lifelong in a latent stage. Primary infection in the immunocompetent hosts is usually asymptomatic or causes syndrome with fever, myalgia and pharyngitis. Gastrointestinal affectation due to primary infection has been described but is rare, and manifests with bloody diarrhea, tenesmus, abdominal pain, fever, anorexia, malaise and weight loss [3]. CMV can cause esophagitis, gastritis, ulcers, terminal ileitis and colitis.

In latent infection principal reservoirs of CMV are fibroblasts, myeloid cells and endothelial cells [5]. Peripheral blood monocytes constitute a major site of viral latency and may be triggered by secreted proinflammatory cytokines and chemokines. They can differentiate into tissue macrophages, leading to CMV reactivation and probably to CMV disease. Endothelial cells are also a common target for CMV