

6. De FRANCHIS R., PRIMIGNANI M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clin Liver Dis, 2001, vol.5, no.6, p.645-663.
7. DUMBRAVA V. Bolile ficatului. Hepateg, Chişinău, 2003, vol.1, 329 p.
8. GARSIA-TSAO G. Portal hypertension. Curr Opin Gastroenter, 1998, vol.14, no.3, p.256-264.
9. GATTA A, SACERDOTI D, BOLOGNESI M, MERKEL C. Portal hypertension: State of art. Italian J Gastroenter & Hepatol, 1999, vol.31, no.4, p.326-345.
10. GOODMAN DZ, ISHAK KG. Hepatic histopathology. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1999, p.53-117.
11. GROSZMANN RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. Hepatology, 1994, vol.20, no.2, p.1359-1363.
12. GROSZMANN RJ, De FRANCHIS R. Portal hypertension. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1999, p.387-442.
13. HELMY A, JALAN R, NEWBY DE et al. Role of angiotensin II in the regulation of basal and sympathetically-stimulated vascular tone in patients with early and advanced cirrhosis. Gastroenterol, 2000, vol.118, no.4, p.565-572.
14. HENDERSON JM, BARNES DS, GEISINGER MA. Portal Hypertension. Current problems in Surgery, 1998, vol.35, no.5, p.381-452.
15. HIRATA M, KUROSE K, MINAMI H et al. Clinical characteristics of portal hemodynamics in alcoholic liver cirrhosis. Alcohol: Clin & Exp Res, 2004, vol.28, no.8, p. 148-152.
16. KAUFMANN S, LEVASSEUR J. Effect of portal hypertension on splenic blood flow, intrasplenic extravasation and systemic blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, vol. 284, no.6, p.1580-1585.
17. KAYACETIN E, EFE D, DOGAN C. Portal and splenic hemodynamics in cirrhotic patients: relationship between esophageal variceal bleeding and severity of hepatic failure. Am J Gastroenterol, 2004, vol.39, no.7, p.661-667.
18. SIKULA E, KRAVETZ D, GROSZMAN RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. Am J Physiol, 1985, vol.248, no.4, p.618-625.
19. ROCKEY DC, WEISIGER RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. Hepatology, 1996, vol.24, no.3, p.233-240.
20. VULLEMIN E, VEAL N, CROQUET V. Monoxyde d'azote et maladies de foie: role deletere ou hepatoprotecteur? Gastroenterol Clin Biol, 1999, vol.23, no.4, p.892-902.

## **TRANSLOCAȚIA BACTERIANĂ LA BOLNAVUL CIROTIC NON-ASCITIC CU SPLENOMEGALIE ȘI HIPERSPLENISM SEVER**

**Viorel Moraru, Gheorghe Anghelici, Sergiu Pisarenco, Serghiu Samohvalov,  
Andrei Zaharia**

Clinica nr. 2 Chirurgie „Constantin Țîbîrnă” cu LCȘ Hepatochirurgie,  
Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Bacterial translocation in non-ascitic cirrhotic patients with splenomegaly & severe hypersplenism***

The aim of this study was to evaluate the frequency and clinical significance of microbiologically confirmed bacterial translocation to the mesenteric lymph node in cirrhotic patients with splenomegaly & severe hypersplenism. A series of 21 consecutive cirrhotic patients with splenomegaly and severe hypersplenism were treated using the splenectomy &

transabdominal azygo-portal disconnection and 19 patients with gallbladder stone were treated by classic colecistectomy, within which were excised and microbiologically investigated the mesenteric lymph nodes. The results suggest that the bacterial translocation in non-ascitic cirrhotic patients with splenomegaly and severe hypersplenism was 23,8 % cases comparative with 5,3% in colestomized patients. Possible the immunosuppression determined by progressive hypersplenism present one the factor that predispose to bacterial translocation in this patients.

### **Rezumat**

Obiectivul studiului dat a constituit estimarea frecvenței și semnificației clinice a translocării bacteriene în nodulii limfatici mezenterici la bolnavii cirofici cu splenomegalie și hiperseplenism sever. Un lot consecutiv de 21 pacienți cirofici cu splenomegalie și hiperseplenism sever au fost tratați prin splenectomie cu deconectare azygo-portală cît și 19 bolnavi cu litiază biliară în cadrul căreia au fost excizați și supuși cercetărilor bacteriologice nodulii limfatici mezenterici. Rezultatele sugestă, că rata translocării bacteriene la pacientul cirotic non-ascitic cu splenomegalie și hiperseplenism sever a constituit 23,8 % cazuri comparativ cu 5,3% la bolnavii colecistectomizați. Probabil imunosupresia condiționată de hiperseplenismul progresant reprezintă un factor ce predispune către translocarea bacteriană la acești pacienți.

### **Introducere**

Noțiunea de translocare bacteriană a fost propusă de către Berg R. și Garlington A. în a.1979 [1], care experimental au determinat tranzitarea agenților microbieni caracteristici tractului gastro-intestinal în nodulii limfatici mezenterici. Aceste studii experimentale, reluate la nivel clinic au avut ulterior o continuare logică, sugerînd chirurgilor cauzele evoluției dificile a bolnavului chirurgical, chiar și în cadrul unei tehnici operatorii impecabile. Actualmente, translocarea bacteriană e definită gnosologic drept o „pătrundere” a microflorei intestinale prin lamina intestinală proprie în nodurile limfatice mezenterice, urmată de migrațiune pe căile limfatice în spațiile extraintestinale sterile (cavitatea peritoneală, cavitatea pleurală, hemocirculație sistemică) [2,3].

Conform datelor literaturii de specialitate se consemnă o incidență contradictorie a translocării bacteriene la bolnavul chirurgical, identificată bacteriologic în nodulii limfatici examinați, cu limite de la 4% pînă la 25,7% și o rată medie de 15 la sută cazuri în cadrul patologiilor chirurgicale acute sau a traumatismului abdominal [4-6]. Totodată, această discrepanță î-și găsește explicație prin faptul, că tractul gastro-intestinal posedă un ecosistem bacteriologic individual, conținînd o varietate diversă a bacteriilor, iar pătrunderea factorului microbial intestinal non-patogenic în patul limfatico-venos este inactivat prin mecanismele defensive imunitare proprii ale sistemului intestinal la fiecare subiect în parte [7,8].

E cunoscut faptul, că în cadrul cirozei hepatice se atestă o deteriorare a mecanismelor de apărare și o sensibilitate crescută către infecții la bolnavii cirofici. Studiile epidemiologice denotă faptul, că chiar la momentul de spitalizare în circa 32-34 la sută cazuri bolnavii cirofici sunt deja contaminați bacteriologic sub diferite forme [9,10]. În stadiile avansate evoluează o complicație dramatică- ascit-peritonita spontană bacteriană [11], condiționată de proliferarea florei intestinale, afectarea barierei intestinale și deficiențele răspunsului imun local cu eventuala translocare bacteriană și infectarea lichidului ascitic. Se consideră, că această complicație survine în mediu la circa 1/4 din pacienți cirofici cu sindrom ascitic [12].

Totodată, în literatura de specialitate disponibilă nu sunt suficiente cercetări, ce ar analiza incidența și semnificația clinică a translocării bacteriene la bolnavul cirotic compensat non-ascitic cu splenomegalie și hiperseplenism sever.

**Scopul studiului** dat a fost estimarea frecvenței și semnificației clinice a translocării bacteriene la bolnavul cirotic non-ascitic.

## Materiale și metode

Studiul dat a fost efectuat în perioada aa. 2008-2011 și s-a axat pe analiza prospectivă a unui lot consecutiv de 21 pacienți (lot de studiu) cu ciroză hepatică postvirală (HBV și/sau HCV), complicată cu splenomegalie și hipersplenism sever secundar hipertensiunii portale cirogene. În raport cu rezervele hepatice funcționale 7 bolnavi au fost incluși în categoria Child "A" și respectiv 14 în clasa funcțională Child "B". Raportul bărbați / femei a constituit 6/15 cu o vîrstă medie de 39,2+/-1,2 ani. Bolnavii lotului de studiu au fost tratați prin intervenții decongestive transabdominale -splenectomie cu deconectare azygo- portală (tip Hassab) Drept unele din criteriile de includere în studiu au constituit absența oricărei antibioticoterapii pe parcursul 1 luni premergătoare intervenției chirurgicale și confirmarea ecografică preoperatorie a lipsei lichidului ascitic.

Al doilea lot (lot martor) a fost format din 19 pacienți (bărbați / femei- 5/14, vîrstă medie- 43,9+/-1,4 ani) fără hepatopatii difuze concomitente (hepatită cronică persistentă, ciroză hepatică) și marcheri hepatovirali seronegativi, tratați chirurgical în mod programat pentru colecistită cronică calculoasă prin colecistectomie cu abord clasic. Din punct de vedere a repartiției după sex și vîrstă grupele de studiu au fost similare, corespunzător și acestor bolnavi neadministrîndu-se tratament antibacterian preoperator.

Nodulii limfatici mezenterici au fost excizați nemijlocit după laparotomie, înainte de intervenția decongestivă propriu-zisă sau colecistectomie, plasați într-un mediu nutritiv propice bacteriilor și supuși investigațiilor bacteriologice cu specificarea ulterioară a agentului microbial (în caz de cultură pozitivă) și determinarea antibioticogramei. Imediat după prelevarea nodulilor limfatici s-a efectuat antibioticoterapie intraoperatorie profilactică în ambele loturi cercetate (Sol.Ceftriaxonu 2,0 g, i/v).

Protocolul tratamentului antibacterian postoperator a fost analogic în ambele loturi de studiu și a inclus administrarea cefalosporinelor de ultimă generație. Toți pacienții au fost monitorizați în ce privește evoluția complicațiilor infecțioase pe parcursul perioadei postoperatorii precoce și pînă la externare.

## Rezultate

Translocarea bacteriană (TB) în nodulii limfatici mezenterici a fost depistată la 5 pacienți cu ciroză hepatică (Child A/B- 1/4), ce au constituit 23,8 la sută cazuri. În lotul de control TB a fost atestată la 1 bolnav (5,3%) (Fig.1), diferență statistic semnificativă ( $P < 0.01$ ). În toate aceste observații culturile pozitive obținute au fost determinate de *Escherichia coli*.

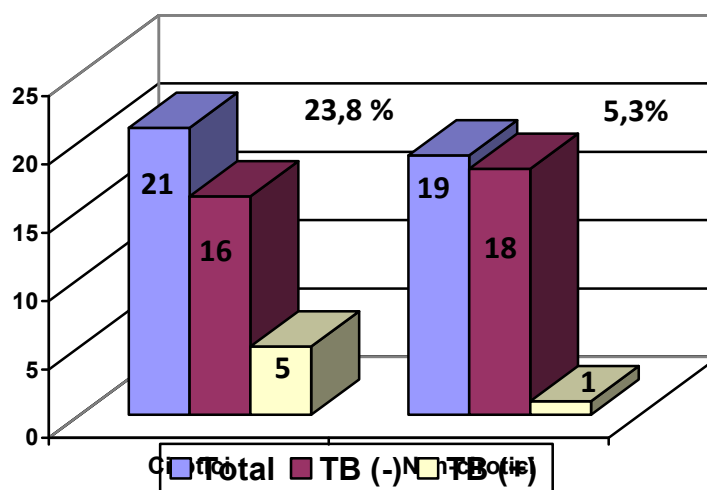


Fig.1. Incidența translocării bacteriene în loturile de studiu

La pacienții cu ciroză hepatică nu am remarcat vre-o conexiune statistic veridică între scorul Child și creșterea florei microbiene în nodurile limfatice prelevate, deși totuși se

consemnă o tendință de evoluție mai frecventă a translocării bacteriene pe măsura reducerii rezervelor hepatice funcționale. În funcție de etiologia cirozei nu a prevalat careva factor etiologic (HBV-2; HCV-2; HBV+HCV -1 cazuri respectiv). Totodată în acest subgrup am remarcat preoperator o leucopenie, trombocitopenie și hipoalbuminemie mai pronunțată comparativ cu celălalt subgrup de bolnavi cirofici cu culturi negative (tab1).

**Tabelul 1 Indicii hemogramei în lotul bolnavilor cu ciroză hepatică în funcție de prezența translocării bacteriene**

Indice	TB (+), n=5	TB(-), n=16	P
Leucocite	1,8+/-0,9	4,1+/-0,6	<0.05
Trombocite	49,2+/-5,6	87,3+/-3,4	<0.01
Eritrocite	3,8+/-1,2	4,1+/-0,9	>0.05

Un alt fapt important, ce merită atenție a reprezentat evoluția clinică preoperatorie a pacienților cu ciroză hepatică incluși în studiu. Astfel, analizând retrospectiv bolnavii la care s-a atestat fenomenul de translocare bacteriană s-a consemnat necesitatea pregătirii mai minuțioase din punct de vedere a stabilizării și compensării procesului cirotic, determinate de epizoade de hiperbilirubinemie cu o diminuare a funcției de sintetizare și secreție a bilei. Acest fapt e important din punct de vedere a mecanismelor de apărare a mucoasei intestinale contra agentului microbial virulent. În combinație cu dereglările microcirculației intestinale pe fondal de hipertensiune portală modificările date pot contribui spre “penetrarea” agentului microbial prin peretele intestinal în nodulii limfatici periferici.

Un alt aspect important a constiuit prezența gastropatiei portale în cazul identificării translocației bacteriene, ce reflectă indirect nivelul și gravitatea sindromului hipertenziv cu congestionarea mucoasei tractului gastro-intestinal. Mai mult decât atât, dereglările de secreție a acidului clorhidric pe fondal de gastropatie porto-sistemică poate fi un factor predisponibil colonizării intestinului subțire cu evoluția ulterioară a fenomenului de TB, concepție validată și de alți autori [13].

În ce privește evoluția clinică postoperatorie toți bolnavii cirofici cu translocare bacteriană au prezentat ascită tranzitorie rezolvată prin tratament diuretic, pe când în cazul absenței ei ascita a evoluat doar la 3 din 16 pacienți. Totodată în subgrupul bolnavilor cu TB s-a atestat o incidență mai înaltă a trombozei portale parțiale (80 la sută cazuri) cu diminuarea fluxului hepato-portal și epizoade de febră intermitentă în absența leucocitozei. Nu am remarcat complicații de ordin infecțios sau manifestări clinice septice (supurarea plăgii postoperatorii, pneumonie, abces sudafragmal al lojei splenice, ascit-peritonită latentă) atât în subgrupul cu translocare bacteriană, cât în absența ei.

### Discuții

Translocarea bacteriană (TB) e catalogată actualmente ca „penetrarea” microflorei intestinale prin lamina intestinală proprie în nodurile limfice mezenterice [2,3]. Conform studiului O’Boyle C. et al (1998) [20] efectuat pe o serie de 448 bolnavi laparotomiizați TB la bolnavul chirurgical evoluează în circa 15,4 la sută cazuri, în 74% observații fiind atestată E.Coli în nodurile limfice mesenterice. Totodată nu putem menționa, că studiul dat a inclus preponderent bolnavi tratați chirurgical pentru neoplazii, patologii inflamatorii intestinale, icter mecanic. În acest context datele realizate în studiul dat nu pot fi extrapolate și analizate conform rezultatelor cercetărilor premergătoare.

Incidența relativ frecventă a complicațiilor infecțioase la bolnavii cu ciroză hepatică este actualmente considerată drept o consecință a statului imunologic compromis, reflectat prin imunosupresie [14,15].

Diverse studii denotă o conexiune directă între gravitatea procesului cirotic și survenirea complicațiilor infecțioase, constatându-se o corelație cu categoria Child [16,17]. Acest fapt se evidențiază în cazul bolnavilor cirolici decompensați (Child "C") cu ascită rezistentă sau refractară, complicația majoră determinată de translocarea bacteriană fiind peritonita spontană bacteriană [18]. Deși datele obținute nu ne-au permis a face această concluzie (lotul de studiu fiind reprezentat de bolnavii compensați), totuși am remarcat faptul, că odată cu reducerea rezervelor hepatice funcționale se atestă o tendință de evoluție mai frecventă a TB la bolnavul cirotic cu splenomegalie și hipersplenism sever.

Totodată e cunoscut faptul că există microorganisme mai predispuse către translocare, și în special, cele gramnegative- E.coli, Klebsiella, Enterococcus, fapt confirmat și în studiul prezent (în 100% cazuri culturile pozitive obținute au fost determinate de E.Coli). Această floră posedă capacitatea de a penetra chiar și mucoasa intestinală intactă, fiind inactivate local la nivelul nodurilor limfatici în cazul unui statut imunologic adecvat. Mai frecvent în nodurile limfatice mesenteriale se translocă E.Coli, datorită unei adheziuni mai pronunțate către epiteliul intestinal [2,3,13].

Simultan, la bolnavul cirotic se consemnă o dischinezie hipomotorie a intestinului subțire în patogenia căreia sunt incluși diverși factori, cum ar fi hiperactivitate adrenergetică cu spasm arterial, hiperproducția oxidului nitric urmate de perturbări vasomotorii, modificări morfologice ale peretelui intestinal și în special ale mucoasei sale pe fondal de stress oxidativ prin congestiune venoasă (gastroenterocolopatie hipertenzivă) [7,9,11,19].

În fine rezultatele cercetărilor efectuate denotă o frecvență mai înaltă a TB la bolnavul cirotic non-ascitic, chiar și cu rezerve hepatice stabile comparativ cu pacinetul non-cirotic operat programat. Acest fapt î-și are reflecție clinică prin evoluția ascitei postoperatorii tranzitorii-consecință a reacției proinflamatorii determinată de prezența germenului microbial, eliminarea substanțelor vasoactive cu perturbări de hemodinamică portală și tromboză parțială a v.portae, parcurgere clinic mai dificilă a perioadei de recoverscență postoperatorie. Nu în ultimul rind se cere a fi menționată capacitatea ficatului de a sintetiza adecvat acizii biliari,- factori importanți în menținerea fiziologică a barajului intestinal către flora intestinală [12,21].

În contextul dat pare a fi plauzibilă concepția antibioticoterapiei electivă pre-, intra-, și postoperatorii cu administrarea cefalosporinelor de ultimă generație, justificată din punct de vedere a combaterii florei gramnegative ca măsură de profilaxie sau diminuare a translocăției bacteriene la bolnavul cirotic.

### **Concluzie**

Rezultatele sugestă, că translocarea bacterienă este caracteristică nu numai bolnavului cirotic cu sindrom ascitic avansat, ci poate evolua și în cazul unui statut hepatic compensat. În studiul dat translocarea bacteriană în cadrul hipersplenismului cirogen secundar a constituit 23,8% cazuri, comparativ cu 5,3% la bolnavii non-cirolici operați programat. Probabil, că imunosupresia condiționată de hipersplenismul cirogen progresant reprezintă un factor ce predispune către translocarea bacteriană la acești pacienți. Semnificația clinică a translocării bacteriene la bolnavul cirotic poate fi exteriorizată printr-o rată mai înaltă de evoluție a trombozei portale, ascită tranzitorie, febră intermitentă inexplicabilă, parcurgere clinic mai dificilă a perioadei de recoverscență postoperatorie. Tratamentul antibiotic de elecție constă în administrarea precoce a cefalosporinelor de ultimă generație cu suprimarea florei gramnegative.

### **Bibliografie**

1. BERG R.D., GARLIGTON A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in the gnotobiotic mouse model. *Infect.Immun.*, 1979, vol.23 (1) : 403-409.
2. TAKESUE Y., SAKASHITA Y., YOKOYAMA T. Bacterial translocation. *Nippon Rinsho*. 2003, vol.61, (Suppl 3) : 280-284.

3. MacFIE J. Bacterial translocation in surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997, vol.79 (3) : 183-189.
4. GATT M, REDLY BS, MACFIE J. Bacterial translocation in the critically ill - evidence and methods of prevention (review). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2007, vol.25 (7) : 741-757.
5. REED L.L., MARTIN M., MANGLANO R. et al. Bacterial translocation following abdominal trauma in humans. *Circ.Shock,* 1994, vol.42 (1) : 1-6.
6. BRAITHWAITE C.E., ROSS S.E., NAGELE R. et al. Bacterial translocation occurs in humans after traumatic injury; evidence using immunofluorescence. *J.Trauma,* 1993, vol.34 (3) : 586-590.
7. MEDDINGS J. The significance of the gut barrier in disease. *Gut.* 2008, vol.57(4) : 463-467.
8. TESHIMA CW, MEDDINGS JB. The measurement and clinical significance of intestinal permeability. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008, vol.10 (5) : 443-449.
9. ИВАШКИН В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова,* 2009, Т. 95, № 10. 1088 с.
10. FERNANDEZ J., NAVASA M., GOMEZ J. ET AL. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002, vol.35 : 140–148.
11. GARCIA-TSAO G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005, vol.42 : 585-592.
12. WIEST R., GARCIA-TSAO G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005, vol. 41 : 422–433.
13. RIORDAN S.M., WILLIAMS R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J.Hepatol.,* 2006, vol.45 (5) : 744-757.
14. NAVASA M, RIMOLA A, RODES J. Bacterial infection in liver disease. *Semin Liver Dis.* 1997, vol.17 : 323–333.
15. CHRISTOU L, PAPPAS G, FALAGAS ME. Bacterial infection related morbidity and mortality in cirrosis. *Am J Gastroenterol.* 2007, vol.102 : 1510–1517.
16. TANDON P., GARCIA-TSAO G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin. Liver Dis.,* 2008, vol. 28 (1) : 1010-1016.
17. CIRERA I., BAUER T.M., NAVASA M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.,* 2001, vol. 34 : 32–37.
18. SCARPELLINI E, VALENZA V, GABRIELLI M et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol.* 2010, vol.105(2) : 323-327.
19. GUNNARSDOTTIR S.A., SADIK R., SHEV S. et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am.J.Gastroenterol.* 2003, vol.98 : 1362–1370.
20. O'BOYLE C. J. Microbiology of bacterial translocation in human. *Gut.* 1998, vol.42 : 29–35.
21. ФЕДОСЬИНА Е.А., ЖАРКОВА М.С., МАЕВСКАЯ М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.,* 2009, Т.19, № 6, с.73–81.