

Disciplina de microbiologie (cond.: conf. dr. I. László, doctor în medicină),  
Disciplina de microbiologie stomatologică (cond.: șef de lucrări dr. M. Péter,  
doctor în medicină) ale I.M.F. și Clinica de pediatrie (cond.: prof. dr. Gh.  
Puskás, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al Academiei  
de științe medicale) din Tîrgu Mureș

## INCIDENȚA ENTEROBACTERIILOR LACTOZOPOZITIVE ȘI NEGATIVE LA SUGARI CU ENTEROCOLITĂ, TRATAȚI CU COLIMICINĂ \*

dr. L. Domokos, dr. Monica Sabău, dr. Z. Pap, dr. Clara Domokos

Antibioticele și chimioterapeuticele au reprezentat cea mai mare victorie înregistrată vreodată în lupta contra infecțiilor, prin eficiența lor spectaculoasă față de cei mai mulți germeni patogeni. Nu există ramură sau specialitate medicală în care substanțele antimicrobiene să nu fie utilizate zilnic, pe scară largă, ceea ce l-a determinat pe Balș (2) să afirme: „Materialul este atât de mare încît, de exemplu, este mai ușor de epuizat subiectul tratamentelor chirurgicale în medicina umană, decît cel al utilizării de substanțe antimicrobiene“.

Utilizarea pe scară largă a antibioticelor în terapia diferitelor boli cu etiologie bacteriană a provocat însă și fenomene neprevăzute, de exemplu remanieri ale aspectelor clinice, atipizări, modificări în procesul infecțios și în starea de imunitate a bolnavului. Acțiunea antibioticului introdus în organism, nu se limitează numai la distrugerea agentului cauzal al infecției, ci are o influență și asupra florei bacteriene sensibile, apatogene, existentă pe mucoasele diferitelor cavități.

Primele date, care semnalează modificarea florei bacteriene din nosofaringele și intestinul bolnavilor de reumatism tratați cu penicilină, sînt relatate în lucrarea lui Lipman (21) din 1946. La acești bolnavi, germenii grampozitivi din cavitatea nazală au dispărut iar în locul lor au apărut germeni gramnegativi, care în mod normal nu habitează această cavitate. În același timp, Harley (15) izolează din puroiul răniiților participanți la războiul din Extremul Orient *Staphylococcus aureus* (Sta. aureus) și *Pseudomonas aeruginosa* (Ps. aeruginosa) penicilinorezistenți. Moustardier și colab. (30), studiind flora bacteriană după un tratament cu penicilină, nu au observat schimbări cantitative sau calitative la germenii gramnegativi și grampozitivi. Althammer și Schabinschi (1) constată că, după un tratament masiv cu streptomycină scade numărul de *Escherichia coli* (E. coli) și *Lactobacillus bifidus*. Cele mai multe date privind acțiunea nedorită a antibioticelor se referă la influența negativă a clorocidului asupra florei intestinale (3, 8—10, 13, 20). Moustardier și colab. (30) arată că după un tratament cu tetracilină se înmulțesc mai ales germenii grampozitivi, iar după Planelies (31) raportul dintre E. coli și *Proteus* se schimbă în favoarea celui din urmă, apărînd fenomene de diaree banală. Rezultatele examinărilor lui Wei-Ping-Lok și Baker (38) demonstrează că, în urma tratamentului cu oxitetracilină și clortetracilină schimbarea florei microbiene variază de la individ la individ. La început scade numărul tuturor microorganismelor grampozitive și negative, ulterior înmulțindu-se unele dintre ele. Acești autori susțin că tractul intestinal nu se sterilizează complet în urma tratamentului cu antibiotice, ci va fi sărac temporar în germeni. În locul tulpinilor de E. coli pătrund germenii din genul

\* Lucrare comunicată la ședința U.S.S.M., Filiala Harghita, Secția de pediatrie, la 21 noiembrie 1970.

Klebsiella, se înmulțesc tulpinile de *St. aureus* și *Ps. aeruginosa*. *Dearing* (7) consideră că bacitracina și neomicina introduse pe cale orală în organism nu modifică considerabil flora bacteriană intestinală, nici în cazul administrării simultane.

În lucrarea de față comunicăm date privind compoziția florei bacteriene a intestinului, îndeosebi raportul cantitativ dintre bacteriile lactozopozitive și negative, înregistrat la sugari cu enterocolită acută.

#### Material și metodă

Am examinat flora bacteriană aerobă a intestinului la 360 de sugari cu enterocolită, la începutul, în cursul și după tratamentul efectuat cu colimicină. Izolarea și identificarea bacteriilor s-au efectuat după metodele cunoscute în microbiologie.

Tabelul nr. 1

Concentrația bacteriilor aérobe intestinale lactozonegative și pozitive în cursul tratamentului (exprimate în procente)

L —

	0—20	21—40	41—60	61—80	81—100	Total
A	49 21,30%	8 3,47%	25 10,86%	10 4,34%	33 14,34%	125 54,34%
B	42 18,26%	8 3,47%	28 12,17%	10 4,34%	41 17,82%	129 56,09%
C	50 21,73%	19 8,26%	36 15,15%	4 1,73%	45 19,56%	154 66,95%
D	34 14,77%	6 2,60%	22 9,82%	6 2,60%	25 10,88%	93 40,43%

L +

	100—80	79—60	59—40	39—20	19—0	Total
A	154 66,96%	8 3,47%	25 10,86%	10 4,34%	7 3,04%	204 88,69%
B	143 62,17%	8 3,47%	28 12,17%	10 4,34%	17 7,39%	206 89,56%
C	126 54,78%	19 8,26%	36 15,65%	4 1,73%	20 8,69%	205 89,13%
D	171 74,34%	6 2,60%	22 9,82%	6 2,60%	11 4,78%	216 93,91%

**Legenda:** L — = lactozonegativ, L + = lactozopozitiv,  
 A = prezența germenilor în primele două zile ale bolii,  
 B = prezența germenilor în a 3—6-a zi de boală,  
 C = prezența germenilor în a 7—10-a zi de boală,  
 D = prezența germenilor după a 10-a zi de boală.

#### Rezultate și discuții

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1 și fig. nr. 1—3.

După cum reiese din datele fig. nr. 1, numărul tulpinilor de *E. coli*, deja la prima examinare (la începutul bolii), a fost scăzut. Această scădere se accentuează în cursul tratamentului și flora nu se normalizează nici după suspendarea acestuia. Locul tulpinilor de *E. coli* este ocupat de *Proteus* hauseri, care a avut o incidență de 50,55 % între ziua a 7 și a 10-a de boală, perioadă după care deși scade, se pune totuși în evidență la 1/3 dintre bolnavi

**L. DOMOKOS ȘI COLAB. INCIDENȚA ENTEROBACTERIILOR  
LACTOZOPOSITIVE ȘI NEGATIVE LA SUGARI CU ENTEROCOLITĂ,  
TRATAȚI CU COLIMICINA**

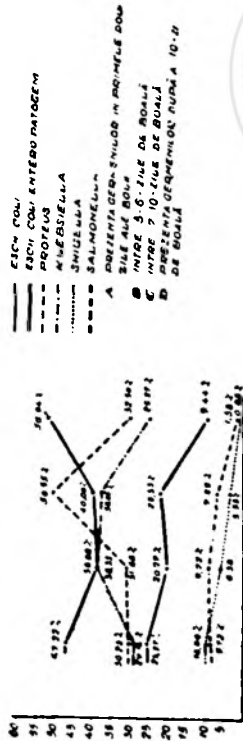


Fig. nr 1: Incidența germenilor facultativ patogeni și patogeni în cursul bolii



Fig. nr 2: Frecvența germenilor lactopozitivi și negativi în cursul bolii

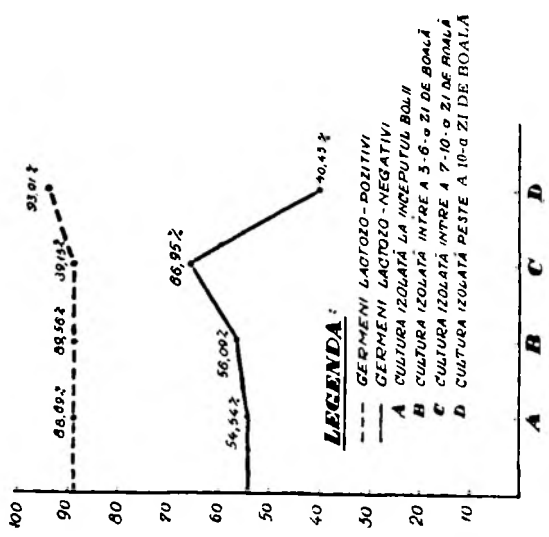


Fig. nr. 3: Incidența bacteriilor aerobe lactozoz-pozitive și negative izolate în cultură pură în cursul bolii

Aceeași situație se referă la incidența tulpinilor de *Klebsiella* (Kl.) și *Enterobacter* (Ent.), care deja la începutul bolii se izolează în 38,33 % a cazurilor, rămânând la acest nivel pînă la sfîrșitul bolii. Tulpinile enteropatogene de *E. coli* se mențin la un nivel destul de ridicat în tot timpul spitalizării sugarilor, între a 7—10-a zi de boală constatîndu-se o creștere a acestora, fenomen probabil legat de intervenția „tulpinilor de spital” antibioticorezistente.

Spre deosebire de datele din literatură, în secția noastră de enterocolită nu am constatat înmulțirea tulpinilor de *Sta. aureus* și *Ps. aeruginosa*.

În cursul spitalizării am urmărit nu numai sub aspect calitativ flora bacteriană, ci și din punct de vedere cantitativ. Tabelul nr. 1 și fig. nr. 2 și 3 prezintă rezultatele acestor examinări.

În ceea ce privește concentrația bacteriilor gramnegative, tabelul nr. 1 arată că, la începutul tratamentului, bacteriile lactozo-negative — într-o concentrație de 81—100 % — reprezintă flora intestinală în proporție de 14,34 %, după aceea această proporție crește pînă la 19,56 %, ceea ce coincide cu înmulțirea tulpinilor de *Proteus vulgaris* și *Proteus mirabilis*, și cu scăderea concentrației germenilor lactozopozitivi (*E. coli*).

Totalizînd flora intestinală lactozopozitivă (*E. coli*, *Klebsiella* și *Enterobacter*) și lactozonegativă (*Proteus*, *Salmonella*) se constată nivelul destul de ridicat al primei categorii de germeni (88,69—93,91 %), în timp ce procentajul celor din urmă la începutul bolii a fost de 54,30 %, iar în a 7—10-a zi de boală de 66,95 % (fig. nr. 2).

Deși concentrația germenilor lactozonegativi este ridicată în cursul bolii, totuși aceștia se izolează în cultură pură numai într-o proporție de 11,31 % la începutul bolii, de 10,44 % în a 3—6-a zi și de 10,87 % în a 7—10-a zi de boală (fig. nr. 3). Pe baza acestor date, considerăm că în afara bacteriilor lactozonegative consacrat patogene, celelalte enterobacterii lactozonegative au jucat un rol etiologic primordial numai în 10—11 % a cazurilor examinate.

În ceea ce privește proveniența acestor bacterii se consideră că este vorba de acumularea bacteriilor enterale endogene, aparținînd florei normale, care în lipsa antagonismului microbial se înmulțesc considerabil. O altă posibilitate de „infecție” este colonizarea intestinului cu tulpini antibioticorezistente, existente în saloane, care circulă de la bolnav la bolnav. Aceste microorganisme sînt nu numai componente ale disbacteriozei, ci posedînd factorul „R” contribuie la instalarea rezistenței la antibiotice și la bacterii patogene.

Fără a aprecia unilateral problema, se consideră, că în producerea unor tulburări enterale pot contribui între altele și produșii de metabolism ai bacteriilor de suprainfecție. Germeii aparținînd genului *Proteus* elaborează enzime active (fermenți proteolitici, urează, decarboxilază, fenilalanindezaminază). Ureaza produsă de genul *Proteus* descompune ureea în amoniac și bioxid de carbon. Într-un mediu sintetic, care conține uree, aceasta este utilizată de *Pr. vulgaris* ca sursă de azot pentru constituirea alaninei și acidului glutamic (*Cesaire* și *colab.*, 6). Ureaza sub formă cristalizată este foarte toxică, în doză de 0,03—0,05 mg omorînd iepurele. Deși acest ferment este produs de multe microorganisme, acțiunea lui nocivă asupra macroorganismului este mai puțin studiată. Este greu de închipuit că germenii genului *Proteus* sau *Klebsiella*, care elaborează acest ferment, să nu aibă o acțiune negativă asupra macroorganismului. *Braude* (4) și *Siemski* (4) arată că ureaza produsă de *Proteus* este nefrotoxică. Produsele acumulate în urma proceselor de putrefacție în care intervin germenii genului *proteus* se vor adsorbi în sine, cauzînd după *Burdenko* (5) polipeptidemie, peptidemie și aminoacidemie.

În descompunerea aminoacizilor, ornitina, glutamina, leucina, valina, norvalina precum și izoleucindecarboxilazele joacă un rol important (*Ekladius*, *King*, *Sutton*,

11). Ent. aerogenes posedă lizin-decarboxilază, care prin descompunerea lizinei eliberează cadaverina. Sasaki (35) din filtratul culturii de Ent. aerogenes izolează leucindezaminaza. Produsele decarboxilării aminoacizilor sînt amine biogene toxice (histamină, agmatină, cadaverină, putresceină). Astfel histamina are un efect toxic chiar în cantitate de 1 mg. În același timp aminele biogene pot fi și factori de creștere pentru unele microorganisme, de exemplu, agmatina favorizează creșterea tulpinilor de *Aerobacter aerogenes*. În afara factorilor amintiți, o acțiune nocivă mai exercită și endotoxinele eliberate prin descompunerea bacteriilor potențial patogene (*Mesrobeanu Lidia*, 24—26, *Mesrobeanu I.*, 27—29, *Schayer*, 36).

Înlăturarea acestor fenomene negative preocupă de mult timp cercetătorii. Pentru prevenirea acestora s-a recomandat: aplicarea unui antibiotic cu eficiență marcată; neutralizarea produselor toxice; restabilirea florei normale; prevenirea suprainfecțiilor cu germeii antibioticorezistenți.

În vederea restabilirii echilibrului biologic s-au efectuat numeroase cercetări. Astfel, s-a încercat colonizarea intestinului cu: *Aerobacter aerogenes Escherich* (12), *Oidium lactis Quinque* (32), *Lactobacillus bulgaricus Mecinico* (23), *L. acidophilus Rettger* și *Cheplin* (34), *E. coli policolicinogen N—17 Iuhimenco* și *Emelianov* (16). Aceste încercări nu au dat totdeauna rezultatele scontate, deoarece o colonizare este stabilă numai în lipsa antagonismului bacterian (33).

Este necesară neutralizarea produselor toxice ale metabolismului bacterian prin administrarea antienzimelor, așa cum se procedează în cursul gangrenei sau edemului gazos. Această concepție nu a câștigat însă teren, necesitînd încă cercetări experimentale.

Pentru prevenirea infecțiilor intraspitalicești ar fi necesară efectuarea de coproculturi la fiecare copil bolnav internat, indiferent de diagnosticul de internare și izolarea purtătorilor sănătoși, după serotipul bacteriilor.

Patogeneza enterocolitelor acute la sugari este un proces foarte complex. Prin prezentarea datelor, am încercat să arătăm o parte din aceste probleme, considerînd că ele pot fi de folos în tratamentul acestor afecțiuni.

Sosit la redacție: 26 februarie 1971.

#### Bibliografie

1. ALTHAMMER R., SCHABINSCHI G.: Zur Darmwirksamkeit des Streptomycins. I. Interninstentagung, Halle-Jena-Leipzig, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1958; 2. BALȘ M. G.: Antibioticele, Ediția a II-a, Ed. Med., București, 1965; 3. BODA D., VÁCZI L., GALAMBOS M., SZÁNTÓ R.: Orv. Hetil. (1956), 97, 897; 4. BRAUDE, cit. Melnikov (22); 5. BURDENKO cit. Melnikov (22); 6. CESAIRE cit. Melnikov (22); 7. DEARING W. H., NEEDHAM G. M.: J. Histochem. Cytochem. (1958), 4, 271; 8. DOMOKOS L., SABĂU MONICA, NAGY L., DOMOKOS CLARA: *Pediatria* (1966), 15, 274; 9. DOMOKOS L., PAP Z., SABĂU MONICA: *Pediatria* (1969), 18, 325; 10. DOMOKOS L., SABĂU MONICA, PAP Z.: Modificarea florei bacteriene aerebe intestinale a copiilor cu enterocolită în cursul spitalizării. Consfătuirea „Actualitatea bacteriilor potențial patogene în spitale, Iași, 22 mai 1970; 11. EKLA-DIUS, KING, SUTTON cit. Gubarev (14); 12. ESCHERICH cit. Jeney (17); 13. GRAY cit. Váczi (37); 14. GUBAREV E. M.: Osnovnie procesi obmena veshiv u microbov, Medghiz, Moscova, 1961; 15. HARLEY H. R., BATY J. A., BOWIE J. H.: *Brit. Med. J.* (1964), 1, 639; 16. IUHIMENKO L., EMELJANOV P. I., LEUKINA M. S., TROP I. E., LIȘINA L. M.: *Zh. Mikrobiol.* (1968), 5, 11; 17. JENEY E., VÁCZI L.: *Alkalmazott bakteriologia és elméleti alapjai*, Medicina Kiadó, Budapest, 1966; 18. JENEY E.: *Orvosok Lapja* (1948), 32, 1010; 19. JENEY E.: *Orv. Hetil.* (1959), 100, 417; 20. KÉTYI I.: *Magyar Belorv. Arch.* (1965), 5, 67; 21. LIPMAN cit. Planelies (31); 22. MECINIKOV cit. Jeney (17); 23. MELNIKOV N. I., MELNIKOV V. N., CIMRANOV M. G.: *Fermentii patogennosti i toxini bacterii*, Medghiz, Moscova,

1969; 24. MESROBEANU LIDIA, MESROBEANU I.: Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. (1964), 23, 229; 25. MESROBEANU LIDIA, MITRICĂ NATALIA, MESROBEANU I.: Ibid. (1962), 21, 703; 26. MESROBEANU LIDIA: Ibid. (1960), 19, 345; 27. MESROBEANU I., MESROBEANU LIDIA, ALĂNIȚA ELENA, DRĂGHICI DOMNICA, GRIGORESCO E., GRIGORESCO M.: Ibid. (1964), 23, 581. 28. MESROBEANU I., MESROBEANU LIDIA, GEORGESCO M.: Ibid. (1962), 21, 717; 29. MESROBEANU I., MESROBEANU LIDIA: Microbiologia (1965), 5—6, 461; 30. MOUSTARDIER G., BENTEGEAT J., LE NOC P.: Ann. Inst. Pasteur (1956), 91, 10; 31. PLANELIES CH., CHARITONOV A.: Pobocinîe iavlenia pri antibioticoterapii bacterialnih infectii, Medghiz, Moscova, 1965; 32. QUINQUE cit. Jeney (18); 33. RAUSS K., KÉTYI I.: Egészségtudomány (1960), 2, 97. 34. RETTGER, CHEPLIN: cit. Jeney (19); 35. SASAKI cit. Gubarev (14); 36. SCHAYER R. W.: Bacterial Endotoxin, vol. I, Ed. Landy and Braun, Rutgers Univ., 1964; 37. VÁCZI L., SZÁNTÓ R., CSILLAG ANNA: Orv. Hetil. (1955), 96, 343; 38. WEI-PING-LOK: cit. Jeney (17).

---