

DESPRE PATOGENIA ENTEROINFECȚIILOR BACTERIENE: ASPECTE ECOLOGICE ȘI CONSECINȚE TERAPEUTICE

L. Kasza

În enteroinfecțiile bacteriene, conflictul dintre germele patogen agresor și organismul care suferă agresiunea se desfășoară în condiții ecologice particulare, aspect de cele mai multe ori neglijat.

Or, organismul trebuie privit ca o parte integrantă a unui complex de micro sisteme ecologice cu habitate multiple, fiecare habitat cu populația sa autohtonă, proprie și specifică, de microorganisme. După Savage (1977), acest complex este constituit la omul adult, cu multă aproximație, din numărul imens de 10^{14} de celule, din care numai 10^0 intră în constituția organismului uman. Majoritatea masei enorme, de aproximativ 10^{13} , a microorganismelor care constituie populația diferitelor habitate rezidă în intestinul gros (Duca, Duca și Furtunescu, 1979).

Deși conținutul intestinal este în flux continuu, ecosistemele habitatelor intestinului gros rămân constante, cu un echilibru biologic păstrat cu tenacitate (Sturdz, 1966). Microorganismele alohtone, străine, inclusiv germeni enteropatogeni, se pot implanta cu dificultate în acest mediu biologic autohton, ele sînt eliminate de cele mai multe ori rapid, în cîteva zile. Implantarea cu multiplicarea temporară a germeilor alohtoni este posibilă numai în anumite condiții: existența unei așa-numite nișe ecologice; posesia unor fibrili care asigură aderarea unor germeni de celulele epiteliale intestinale; eventuala lor capacitate „enteroinvazivă”. Populația autohtonă are însă tendința de a disloca, de a elimina germeni alohtoni, de a repopula nișele tranzitoriu expropriate de aceștia din urmă, restabilind astfel relațiile ecologice normale. Acesta ar fi corespondentul ecologic al enteroinfecțiilor de tipul shigelozei. În toxiinfecțiile alimentare, numărul germeilor care cauzează infecția este de obicei enorm de mare, dar lipsa unei nișe ecologice corespunzător dimensionate nu permite implantarea cu colonizare a acestei flore alohtone bogate: germeni intruși sînt eliminați și relațiile ecologice rapid restabilite. În fine, în urma unor circumstanțe necunoscute, o specie alohtonă se poate integra în flora autohtonă, ocupînd durabil o nișă ecologică: situația purtătorilor de germeni.

Implantarea unor germeni alohtoni patogeni, cu îmbolnăvire consecutivă, este mult facilitată de acele circumstanțe care determină, prin perturbarea relațiilor ecologice normale, crearea unor nișe ecologice mari. Astfel, însăși disbioza tranzitorie cauzată de o enteroinfecție facilitează grefarea infecției cu un alt germen. Antibioticele, folosite pentru tratamentul unei infecții enterale, distrugînd flora sensibilă, creează un vid ecologic, ceea ce ușurează mult implantarea unor germeni patogeni puțin adaptați la om; aceasta este cauza frecvenței suprainfecțiilor cu salmonele sau cu alți germeni enterali în secțiile de enteroinfecții.

Smith (1969) și *Burton* (1974) au constatat în experimente pe voluntari că colonizarea colonului cu tulpini umane, respectiv bovine de *E. coli* multirezistente este posibilă numai în cazul unei infecții masive, cu cel puțin 10^{11} germeni, dar chiar în acest caz implantarea a fost efemeră. În schimb, administrarea prealabilă a tetraciclinei a avut ca efect implantarea cu colonizare mai durabilă după infecția cu un număr modest de germeni. În experimente pe șoareci, *Bornhoff* și *Miller* (1964) au demonstrat că o singură injecție de streptomycină a redus cu 10.000 ori doza minimă infectantă de *Salmonella typhimurium*. Păsoiul nu poate fi infectat cu shigele nici prin injectarea în rect a unei culturi pure; dar, în cazul administrării prealabile de antibiotice (streptomycină sau tetraciclină) chiar infecția perorală cu un număr redus de germeni declanșează un sindrom dizenteric tipic.

Pe de altă parte, germenii patogeni generatori ai infecțiilor enterale nu pot fi priviți izolați, ci numai în conexiune cu variatele elemente genetice extracromozomale (în primul rând cu plasmide) care pot fi cuprinși atât în germenii intruși cit și în cei autohtoni. Infecția este, în realitate, frecvent dublă (*Christie*, 1974): germeul care cauzează infecția enterală a gazdei poate fi, la rândul său, infectat de o plasmidă cu determinanți de patogenitate — condiția eventuală a declanșării procesului infecțios — sau cu plasmide cu determinanți de rezistență la antibiotice. Germenii alohtoni ajunși în habitatul colonic — deci într-un mediu cu elemente genetice extracromozomale în cantitate imensă și de o varietate deocamdată greu de imaginat (*Reaney*, 1976) — pot acvira diferite elemente genetice extracromozomale (plasmide etc.), interrelațiile ecologice devenind astfel și mai complexe.

În patogenia enteroinfecțiilor bacteriene, un rol deosebit de important au plasmidele de patogenitate și cele de rezistență la antibiotice, ambele cistigate și pierdute în anumite condiții ecologice.

Plasmidele de patogenitate sînt mai bine cunoscute la *E. coli*. Unele tulpini de *E. coli*, prealabil componente normale ale florei intestinale, pot cistiga prin schimb genetic două tipuri de plasmide: plasmide *ent*, cele care codifică sinteza enterotoxinelor produse de tulpinile enterotoxigene de *E. coli* (tulpini ETEC) (*Smith* și *Halls*, 1968; *Gyles*, *So* și *Falkow*, 1974; *Evans*, *Evans* și *Dupont*, 1977; *So*, *Dallas*, *Falkow*, 1978) și plasmida CF, care determină formarea fimbrii denumite factor de colonizare, cu ajutorul căreia germeul aderă de membrana enterocitelor jejunale (*Evans*, *Silver*, *Evans*, 1975). Condiția ca o tulpină ETEC să-și exercite pe deplin efectul patogen este ca ea să conțină atât plasmida *ent*, cit și plasmida CF (*Evans*, *Evans*, *Dupont*, 1977).

↳ În urma promiscuității plasmidice din colon, deci din cauza relațiilor ecologice dintre bacterii și plasmide, plasmidele *ent* pot parazita toate bacteriile care fac parte din flora autohtonă sau flotantă a colonului: *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Proteus* sp. etc. (*Dupont*, 1978; *Walstrom*, *Kettis*, 1976; *Kétyi*, 1978; *Koupal*, *Beibel*, 1975).

Relațiile ecologice care se stabilesc între flora autohtonă și alohtonă a colonului, pe de o parte, și plasmidele de rezistență, pe de altă parte, au o importanță deosebită. Plasmidele R au o răspindire largă. *Lebek* (1968) a constatat că 50—70% din persoanele sănătoase conțin în flora

lor intestinală *E. coli* cu rezistență plasmidică. Probabil că flora intestinală a fiecărui individ este mixtă, R^- și R^+ (Richmond, 1972), dar elementele R^+ sînt greu de identificat din cauza proporției lor reduse.

Incidența enterobacteriilor patogene R^+ , deci cu multirezistență transferabilă, variază în funcție de loc și de timp. În unele țări (de ex. în Japonia, Anglia, unele zone din U.R.S.S., India) endemia de plasmide a devenit atît de intensă, încît peste 90—95% din tulpinile de shigele și salmonele sînt multirezistente, deci R^+ (Tanaka, 1973; Davies, 1970; Morozova, 1979; Kaliyupagerumal, 1978). Pe teritoriul nostru, respectiv în țara noastră, incidența plasmidelor R pare a fi mai redusă, totuși 40—70% din tulpinile de shigele (Kasza, 1978; Turcu, 1973) și 80% din tulpinile de salmonele (Kasza, 1978) izolate de la bolnavi au fost rezistente la 2 sau mai multe antibiotice.

Epidemiologia plasmidelor de rezistență are încă unele aspecte neelucidate, dar în tot cazul ea este în strînsă legătură cu cea a bacteriilor enterale. Ele se transmit intra- sau intergeneric prin mecanismul de conjugare. Transferul plasmidelor de rezistență poate avea loc între: toate speciile din marea familie a enterobacteriaceelor; germeni din alte specii care fac parte din flora bacteriană rezidentă sau flotantă intestinală (*Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Clostridium perfringens* etc.). Numărul și combinația determinantilor de rezistență incluse în plasmidele R sînt variate, dar în continuă creștere. S-a adevărit previziunea lui Watanabe din 1964, că introducerea de noi antibiotice în uzul terapeutic va avea ca urmare lărgirea spectrului de rezistență al plasmidelor R .

Transferul interbacterian al plasmidelor R in vivo este un fapt de mult dovedit (Kasuya, 1964), dar are loc cu o rată foarte mică în sistemul ecologic normal al colonului. În schimb, în condițiile ecologice create de tratamentele cu antibiotice, acest transfer este mult facilitat, avînd o rată de 30—100% (Datta, 1971). Acest fenomen constatat la oameni în condiții de experimentare (Smith, 1969; Datta, 1971; Burton, 1974; Petrocheilou, 1976) se manifestă din plin și la bolnavii tratați cu antibiotice. Pentru a ține cont de gradul endemiei plasmidice de la noi, pentru exemplificare reproducem date în acest sens provenite din țara noastră: Comparînd incidența tulpinilor multirezistente de *E. coli* la bolnavii internați, fără tratament prealabil cu antibiotice și după un tratament de 4—6 zile, Balș și colab. (1968) au constatat creșterea proporției de la 14—16% la 68—83%. Komád și colab. (1966) au observat că din tulpinile de shigele multirezistente 36% au fost inițial sensibile, ele au cîștigat această proprietate de multirezistență în cursul tratamentului cu antibiotice.

Plasmidele R conferă un avantaj biologic germenilor care le posedă. În consecință, antibioticele, prin acțiunea lor de presor selectiv, selectează populația bacteriană cu multirezistență plasmidică. Pe de altă parte, în urma distrugerii fracțiunii sensibile a populației bacteriene de către antibiotic, mediul fizico-chimic din lumenul intestinal se modifică într-un sens care favorizează schimbul genetic interbacterian prin conjugare.

Efectul antibioticelor asupra relațiilor ecologice din colon se manifestă prin următoarele: 1. Antibioticul administrat distruge fără discriminare toți germenii sensibili față de el, atît din flora autohtonă, cît și

din cea alohtonă flotantă; consecința va fi crearea unor goluri ecologice care favorizează implantarea unor germeni cu potențial patogen, respectiv crearea unei disbioze care defavorizează vindecarea naturală. 2. Această disbioză cauzată de antibiotice favorizează transferul interbacterian prin conjugare al plasmidelor R. 3. Distrugându-se germeii R^- , în urma acțiunii de presor selectiv a antibioticului populația bacteriană din colon devine predominant R^+ . 4. Eliminarea de germeni deveniți R^+ contribuie la intensificarea endemiei plasmidice.

În cele ce urmează încercăm să schițăm aspectele ecologice ale procesului infecțios în shigeloze în condițiile endemiei actuale de plasmide R. În aceste condiții infecția este sau poate fi dublă: shigela infectează gazda umană, iar shigela, la rândul ei, este sau poate fi infectată cu plasmidă R.

1. Consecința unei infecții duble, deci cu o tulpină de shigelă R^+ , tratate cu un antibiotic inclus în spectrul de rezistență al plasmidei R va fi: eșecul tratamentului antibacterian; perturbarea profundă a sistemului ecologic din colon; selectarea unei flore intestinale R^+ ; diseminarea tranzitorie de plasmide R prin flora intestinală autohtonă în curs de restaurare și diseminarea de shigele R^+ .

2. În cazul infecției cu shigele R^+ , dacă tratamentul se face cu un antibiotic față de care germeul este sensibil, shigelele sînt, respectiv pot fi distruse, dar efectele de ordin ecologic sînt identice: disbioză, crearea unei flore intestinale predominant R^+ și diseminarea plasmidelor R.

3. Dacă infecția are loc cu o tulpină de shigelă sensibilă, antibioticul acționează asupra germenului, dar consecințele ecologice sînt identice cu cele din situația anterioară. Infectarea shigelei cu plasmidă R în mediul intestinal este posibilă.

4. Dacă flora intestinală a gazdei este în momentul infecției cu tulpina de shigelă R^- total sau preponderent R^+ în urma unui tratament antibiotic prealabil, următoarele consecințe sînt verosimile: shigela inițial R^- devine R^+ înainte ca antibioticul administrat să-și exercite efectul; antibioterapia va fi inoperantă; disbioza se va accentua și mai mult, iar consecințele disbiozei, respectiv a florei intestinale R^+ se vor manifesta din plin.

În continuare schițăm situațiile posibile în cazul lipsei intervenției terapeutice cu antibiotice:

1. Dacă infecția are loc cu o tulpină de shigelă R^- , infecția cauzează o perturbare mai ușoară și mai reversibilă a ecosistemului intestinal și nu modifică raportul dintre flora rezidentă R^- și R^+ . Probabilitatea acvirării plasmidei R de către shigelă în mediul intestinal este minimă. Lipsște pericolul diseminării de plasmide R.

2. Tulpina rezistentă de shigelă poate preda plasmida R germenilor din flora intestinală autohtonă, dar în lipsa efectului favorizant al antibioticelor rata transferului este minimă. Modificările biocenozei intestinale sînt identice cu cele din situația precedentă.

3. Flora intestinală autohtonă poate fi total sau predominant R^+ în momentul infecției cu o tulpină de shigelă R^- în urma antibioterapiei prealabile. În acest caz shigelele au toate șansele de a deveni R^+ .

Lipsa tratamentului cu antibiotice creează însă condiții favorabile atît restabilirii biocenozei normale, cît și pierderii spontane a plasmidelor R.

Prin cele de mai sus am căutat să argumentăm că în enteroinfecțiile bacteriene principiul pe care se bazează antibioterapia — „Sublata causa, tollitur effectus” — are o valabilitate relativă. Oportunitatea sau inoportunitatea tratamentului cu antibiotice (chemoterapeutice) trebuie ponderată, cîntărind între altele (etiologia, mecanismul patogenetic, tendința evolutivă naturală a bolii în funcție de etiopatogenie, gravitatea cazului, considerente de ordin epidemiologic, gradul endemiei plasmidelor R, inclusiv sensibilitatea în funcție de loc și de timp a bacteriilor incriminabile la antibiotice etc.) avantajele și dezavantajele de ordin ecologic ale tratamentului antibacterian. Acest tratament trebuie să fie deci selectiv (Păun și Toma, 1980), bazat pe indicații (Căruntu și Căruntu, 1979).

În diareile acute enterale de diferite etiologii în care factorul patogenic exclusiv (sau principal) este efectul funcțional enterotoxinic asupra enterocitelor jejunale, reechilibrarea hidroelectrolitică, recurgînd în primul rînd la rehidratarea perorală cu soluția glucozată de electroliți, asigură ea singură reducerea cu 95⁰ a letalității. Renunțarea la antibiotice în acest tip de diaree infecțioasă pare rațională (Rohde, 1976; Lambert, 1979). Excepție constituie holera.

În infecțiile enterale de tipul toxiinfecțiilor alimentare s-a demonstrat că — chiar dacă germenul în cauză (de ex. *S. typhimurium*) este inițial sensibil — tratamentul cu antibiotice are numai efecte negative: crește frecvența și durata eliminării de germeni și favorizează transformarea lor din R⁻ în R⁺ (Aserkoff și Bennett, 1969; Studiu colaborativ, 1970). În consecință s-a adoptat o conduită terapeutică rațională: făcînd abstracție de cazurile foarte rare în care se poate suspecta diseminarea sistemică a infecției, tratamentul cu antibiotice în toxiinfecțiile alimentare nu e-te indicat (Căruntu și Căruntu, 1979; Păun și Toma, 1980; Voiculescu, 1981), respectiv este contraindicat.

În dizenteria gravă este incontestabilă necesitatea tratamentului antimicrobian; condiția eficacității este utilizarea acelor antibiotice la care germenul cauzal este sensibil și care acționează nu numai în lumen, ci și în țesuturi. În formele ușoare și medii se impune în schimb ponderarea avantajelor și dezavantajelor tratamentului antibacterian (Kensch, 1979; Beatty, 1980); în asemenea cazuri unii recomandă renunțarea la antibiotice-chimioterapeutice (Weissman, 1974; Hoepflich, 1977), respectiv utilizarea așa-numitelor dezinfectante intestinale care ar perturba în măsură mult mai mică relațiile ecologice din colon (Căruntu și Căruntu, 1979; Gorgan și colab., 1981). Shigelozele actuale sînt în majoritatea lor benigne, cu tendință mare la vindecare spontană. Este adevărat că ele se vindecă și în ciuda tratamentului, dar — cunoscînd efectele negative de ordin ecologic ale antibioticelor — ratiunea ne dictează ca în cazurile ușoare și chiar în cele medii să renunțăm la ele și să asigurăm condițiile necesare vindecării spontane. Efectele negative ale antibioticelor asupra biocenozei din colon demonstrează că „Natura nu are totdeauna nevoie de ajutorul artei medicale” (Sydenham).

Bibliografia la autor.