



**UMFT**

Universitatea de  
Medicină și Farmacie  
„Victor Babeș”  
din Timișoara

**Delia Mira BERCEANU-VĂDUVA**

**CURS DE  
MICROBIOLOGIE CLINICĂ  
Vol. II**

**Infecțiile genito-urinare**



**Editura „Victor Babeș”**

Piața Eftimie Murgu 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: [evb@umft.ro](mailto:evb@umft.ro)

[www.umft.ro/editura](http://www.umft.ro/editura)

**Director general: Prof. univ. dr. Dan V. Poenaru**

**Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc**

**Colecția: MANUALE**

**Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Sorin Eugen Boia**

**Referent științific: Prof. univ. dr. Victor Dumitrașcu**

**Indicativ CNCSIS: 324**

© 2019 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

**ISBN Vol. II.: 978-606-786-131-0**

**ISBN general: 978-606-786-130-3**

**Editura „Victor Babeș”  
Timișoara, 2019**



## Cuprins

<b>I. INFECȚIILE GENITALE LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI.....</b>	<b>4</b>
<b>1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND INFECȚIILE GENITALE LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI .....</b>	<b>5</b>
1.1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND INFECȚIILE GENITALE LA FEMEI .....	5
2.1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND INFECȚIILE GENITALE LA BĂRBAȚI.....	7
<b>2. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ A TRACTULUI GENITAL .....</b>	<b>10</b>
2.1. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ A TRACTULUI GENITAL FEMININ.....	10
2.2. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ A TRACTULUI GENITAL MASCULIN .....	12
2.3. MICROORGANISMELE IMPLICATE ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR GENITALE.....	12
<b>3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR.....</b>	<b>15</b>
<b>4. TRATAMENT.....</b>	<b>23</b>
<b>II. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR .....</b>	<b>24</b>
<b>1. DEFINIȚIA, CLASIFICAREA ȘI PRINCIPALELE FORME CLINICE ALE INFECȚIILOR URINARE.....</b>	<b>26</b>
<b>2. ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA INFECȚIILOR URINARE.....</b>	<b>29</b>
2.1. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ A TRACTULUI URINAR .....	29
2.2. ETIOLOGIA INFECȚIILOR URINARE.....	29
2.3. PRINCIPALII GERMI IZOLAȚI DIN BACTERIURIILE SEMNIFICATIVE .....	31
2.4. INCIDENȚA GERMENILOR IMPLICAȚI ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR URINARE .....	37
2.5. PATOGENIA INFECȚIILOR URINARE .....	39
<b>3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ÎN INFECȚIILE URINARE ...</b>	<b>41</b>
<b>4. DIAGNOSTICUL DE LOCALIZARE AL I.T.U. ....</b>	<b>45</b>
4.1. METODE DIRECTE .....	46
4.2. METODE INDIRECTE.....	48
<b>5. Bibliografie .....</b>	<b>56</b>

# I. INFECȚIILE GENITALE LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI

Prin frecvența ridicată, diversitatea agenților etiologici, posibilitățile multiple de evoluție și tratamentul frecvent dificil, infecțiile genitale sunt se mențin în actualitatea patologiei infecțioase.

Deși există numeroase metode pentru prevenirea și combaterea lor, numărul este alarmant și tot mai mare. Factorul socio-economic, prostituția și relațiile sexuale neprotejate, permit înmulțirea acestor infecții.

Majoritatea infecțiilor genitale la femei evoluează adesea asimptomatic sau simptome discrete, care pot trece neobservate. La bărbați apar frecvent manifestări clinice, în special în cazul uretritelor.

Infecțiile genitale la femei produc complicații locale sau sistemice, prin cronicizarea lor. Unele dintre ele sunt implicate în apariția unor leziuni displazice sau tumorale localizate la nivelul colului uterin.

Examenul citobacteriologic cervico-vaginal este principala metodă de diagnostic de laborator. Pe lângă identificarea agentului etiologic, acesta permite evidențierea unor leziuni inflamatorii, displazice și tumorale. Uneori se apelează la culturi, la examene serologice sau metode de biologie moleculară.

# 1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND INFECȚIILE GENITALE LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI

## 1.1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND INFECȚIILE GENITALE LA FEMEI

În funcție de localizare, infecțiile genitale la femei se pot fi: vulvo-vaginite, uretrite, cervicite, bartholinite, endometrite, salpingite, ovarite. Uneori se manifestă ca inflamații intrapelvine.

Clinic, ele pot fi asimptomatice, simptomatice sau cu o simptomatologie redusă.

Au o evoluție acută, subacută sau cronică, uneori ducând la apariția unor complicații și sechele.

Infecțiile clinic-manifeste pot fi cu:

- leucoree, cu secreții mucopurulente, pruriginoase - în infecțiile acute;
- ulcerații - dureroase sau nedureroase, uneori cu adenopatie regională - herpes genital, sifilis, limfogranulomatoza veneriană, șancrul moale Ducreyi;
- papiloame – în infecțiile cu papilomavirusuri.

Atât infecțiile netratate, cât și infecțiile genitale tratate necorespunzător pot evolua spre cronicizare:

- infecții herpetice recurente;
- sindrom inflamator pelvin, produs de chlamydii și gonococi;
- sifilis secundar și terțiar,
- cancer ano-genital (în unele infecții cu papilomavirusuri),

Infecții cronice pot evolua cu sechele:

- la femei – stenoizarea trompelor uterine cu infertilitate și sarcini ectopice;

- la bărbați - infertilitate;

- afecțiuni congenitale - prin contaminarea fătului în timpul nașterii sau în timpul vieții intrauterine, prin traversarea agentului patogen a barierei placentare (în herpes, infecția chlamydiană, sifilis, papilomatoză);

- tulburări de sarcină: feți morți, malformații congenitale, nașteri premature, ruperea prematură a membranelor, nou-născuți subponderali.

- pacienții cu ulceratii genitale sau mucoase lezate au un risc crescut de infecție cu virusul HIV;

Din punct de vedere etiologic, infecțiile tractului genital se împart:

- **infecții cu transmitere sexuală** - produse de bacterii, fungi, virusuri, artropode, protozoare;
- **infecții “nespecifice” endogene** (cu germeni oportuniști) sau **exogene** – potențate de factori locali (stricturi uretrale, postpartum, postabortum, condiții deficitare de igienă locală, traumatism sexual, fimoză etc.) sau generali (sindrom imunodeficiar, diabet zaharat, modificări endocrine).

## 2.1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND INFECȚIILE GENITALE LA BĂRBAȚI

Modalitățile de infecție sunt dominate de transmiterea sexuală. Mult mai rar, infecția se produce prin exacerbarea, în anumite situații, a florei oportuniste. De asemenea, prin manopere iatrogene (cateterisme uretrovezicale, cistoscopii) se pot produce uretrite și uretricitite nosocomiale cu germeni exogeni “de spital” cu virulență deosebită și multirezistență la chimioterapicele antiinfecțioase.

În funcție de localizare, infecțiile genitale masculine, se pot manifesta sub formă de: prostatite, uretrite, epididimite, orhite.

**a. Uretritele**, sub raport etiologic se diferențiază în: gonococice, non-gonococice și post-gonococice.

- Uretritele gonococice evoluează, spre deosebire de infecția gonococică la femei, în 85-90% din cazuri simptomatice, cu debut acut cu polakiurie, disurie și o secreție uretrală uzual purulentă și mai rar mucopurulentă (10-15%) sau seroasă (5%).

Numai la 10-15% din bărbați infecția poate evolua asimptomatic, putându-se manifesta clinic prin apariția de complicații (prostatită, orhiepididimită, localizări metastatice secundare, cum ar fi cele articulare), generalizarea infecției pe cale sanguină sau se manifestă la partenera sexuală (de obicei ca boală inflamatorie pelvină).

- Uretritele non-gonococice – disuria este mai puțin intensă și însoțită numai la 38% din cazuri de secreție uretrală, care este purulentă doar la 11-33% din cazuri.

În etiologia acestora, pe primul loc se situează *Chlamydia trachomatis* (serotipurile D-K) care determină până la 50% din uretritele non-gonococice. Uretrita evoluează de obicei subacut, cu secreție seroasă,

dar și acut (15-20%), cu secreție mucopurulentă sau purulentă sau asimptomatic (10-25%).

Restul uretritelor non-gonococice sunt determinate de: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* (care determină o secreție uretrală minoră), virusul *Herpes simplex*, bacili gram-negativi (la pacienții cu fimoză, stricturi uretrale sau după unele manevre medicale – uretrite iatrogene, însoțite deseori de infecții urinare). *Treponema pallidum* poate determina, mai rar, șancrul sifilitic cu localizare uretrală.

#### - Uretritele post-gonococice

S-a constatat că la unii bolnavi tratați corect pentru infecție gonococică, după ameliorarea simptomatologiei, persistă o secreție uretrală seroasă sau mucopurulentă sau, alteori, aceasta apare după o perioadă scurtă de remisiune. S-a dovedit că aceste uretrite post-gonococice sunt rezultatul unei duble infecții – cu gonococ și cu *Chlamydia trachomatis* sau cu *Ureaplasma urealyticum* ș.a. – care au perioada de incubație mai lungă comparativ cu cea din gonoree.

Alteori poate fi o reinfecție gonococică sau un eșec terapeutic (prin răspândirea tulpinilor de gonococi producătoare de  $\beta$ -lactamaze rezistente la antibiotice).

**b. Prostatitele.** În majoritatea cazurilor infecția prostatei este ascendentă, cu origine uretrală. Deosebim:

- prostatite bacteriene acute sau cronice și
- prostatite non-bacteriene.

În formele cronice cel mai frecvent sunt implicate enterobacteriile, pseudomonasul, enterococii și, mai rar, stafilococii, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* sau *Ureaplasma urealyticum*.

În tuberculoză și micoze sistemice pot apare localizări metastatice septice la nivelul prostatei.



c. **Epididimitele** apar uzual prin propagarea infecției pe cale ascendentă, de la nivelul prostatei sau uretrei. Etiologic deosebim:

- epididimite cu transmitere sexuală – cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* sau *Chlamydia trachomatis*, în special la bărbații sub 35 de ani;
- epididimite bacteriene nespecifice – cauzate de enterobacterii, pseudomonas, enterococi, stafilococi, în special la bărbații peste 35 de ani.

Afectare epididimului apare rar în cursul tuberculozei sau în micozele sistemice.

d. **Orhitele** pot fi de etiologie virală sau bacteriană. Virusul urlian (virusul parotiditei epidemice) și virusul *Coxsackie B* infectează testiculele, uni- sau bilateral, pe cale hematogenă. Orhitele bacteriene apar cel mai adesea ca o extindere prin contiguitate a infecției epididimare, manifestându-se sub formă de **orhiepididimită**.

Excepțional, orhitele pot apare ca o metastază septică în cursul unei bacteriemii sau septicemii.

#### **Alte infecții genitale:**

- sifilisul, produs de *Treponema pallidum*, este o boală transmisibilă sexual cu declarare și internare obligatorie;
- limfogranulomatoza veneriană, produsă de *Chlamydia trachomatis*, cu serotipurile L1 - L3;
- șancrul moale (șarcomul), produs de *Haemophilus ducreyi*;
- granulomul inghinal (donovanoza), produs de *Calymmatobacterium granulomatis*.

Ultimele trei afecțiuni nu se întâlnesc în zona noastră geografică.

## 2. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ A TRACTULUI GENITAL

### 2.1. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ A TRACTULUI GENITAL FEMININ

Flora normală, oportunistă a tractului genital feminin este diferită la o persoană la alta. La aceeași persoană flora suferă modificări în timpul ciclului menstrual. Biocenoza variază cu: starea hormonală, vârsta, activitatea sexuală, factorii alimentari, deprinderile igienei, medicamentele folosite, sănătatea în general.

La femeile sănătoase, în secreția vaginală există  $10^8$ - $10^9$  UFC/ml, fiind identificate peste 100 de specii diferite, atât aerobe, cât și anaerobe, aflate într-un echilibru optim.

Această floră oportunistă împiedică dezvoltarea excesivă a unor specii microbiene și colonizarea cu specii patogene a vaginului.

Anatomic și în funcție de colonizarea microbiană, avem două zone:

- **vaginul cu vulva și colul uterin extern** – colonizate la scurt timp după naștere;

- **ovarele, trompele uterine și uterul** – normal sterile, datorită prezenței mucusului cervical în care găsim imunoglobuline, lizozim, lactoferine, dar și macrofage.

Flora vulvară este bogată și variată. Conține specii prezente la nivelul tegumentului perineal sau la nivelul colonului (stafilococi coagulazonegativi, neisserii saprofite, enterobacterii, difterimorfi, streptococi, candida, lactobacili etc.).

Flora vaginală este mai specifică, fiind influențată în de factori hormonal.

La femei, de la pubertate și până la menopauză, microbiota este predominantă de specii de *Lactobacillus* (bacili Döderlein). aceștia fermentează glicogenul și formează un pH acid care se opune dezvoltării bacililor gram-negativi sau a levurilor. În timpul ciclului menstrual lactobaciliile sunt în cantități variabile, fiind mai abundente în etapa foliculo-luteinică și la sfârșitul ciclului. Uneori provoacă o ușoară citoliză, iar când citoliza este importantă, leziunile devin inflamatorii. Ea semnifică un dezechilibru estrogeno-progesteronic sau o insuficiență estrogenică.

Din vaginul femeilor sănătoase, pe lângă lactobacili, se izolează germeni aerobi și anaerobi: streptococi viridans, streptococi de grup B, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi, difterimorfi, neisserii saprofite, enterobacterii, *Gardnerella vaginalis* și candida.

La nou-născut, tranzitoriu, în primele 2-3 săptămâni după naștere, sub influența estrogenilor materni, ce trec prin placentă, poate fi întâlnită o floră de tip "adult".

Înainte de primul ciclu menstrual și după menopauză, când scad valorile estrogenilor, epiteliul vaginal devine atrofic, pierde glicogenul, pH-ul crește și nu mai există lactobaciliile, vaginul va fi colonizat cu germeni din regiunea perineală și din colon. În această perioadă, flora vaginală seamănă cu cea vulvară.

Secreția vaginală fiziologică, normală, este de obicei asimptomatică și rezultă din combinarea celulelor epiteliale descuamate, a secrețiilor seroase endocervicale și a microflorei normale.

## 2.2. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ A TRACTULUI GENITAL MASCULIN

Căile urinare și tractul genital masculin sunt sterile. Doar partea anterioară a uretrei este colonizată cu specii prezente în microbiota normală tegumentară: stafilococi coagulazo-negativi, streptococi, enterococi, enterobacterii, difterimorfi, neisserii saprofite, precum și *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma urealyticum*.

Raporturile anatomice și condiția microbiologică fac din uretră principala cale de acces a infecției către tractul genital și urinar. Propagarea infecției uretrei se face predominant spre organele genitale și mai rar către căile urinare.

## 2.3. MICROORGANISMELE IMPLICATE ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR GENITALE

Etiologic, în infecțiile genitale sursa de germeni poate fi endogenă sau exogenă.

O altă sursă este reprezentată de manevrele iatrogene care care pot implica tulpini de spital, care au o virulență și o rezistență deosebită.

Gemenii implicați sunt de origine microbiană, micotică, virală și parazitară:

- **bacterii:**

1. *Chlamydia trachomatis*, cu serotipurile D-K implicate în infecțiile nespecifice și serotipurile L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> răspunzătoare de limfogranulomatoza veneriană;
2. *Neisseria gonorrhoeae* – produce gonoreea / blenoragia;

3. *Gardnerella vaginalis*, frecvent în asociere cu germeni anaerobi – produce vaginoza bacteriană;
4. *Treponema pallidum* – sifilisul;
5. *Ureaplasma urealiticum* și *Mycoplasma hominis* - infecții genitale nespecifice;
6. *Haemophilus ducreyi* – șarcomul / șancrul moale;
7. streptococi de grup B– meningite și septicemii la nou-născuți;
8. enterococi, enterobacterii și unele specii de *Campylobacter* - infecții genitale nespecifice;
10. germeni anaerobi - infecții postabortum, postpartum;
11. *Calymmatobacterium granulomatis* - granulomul inghinal /donovanoza - afecțiune tropicală.

Infecțiile cu *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis* și *Chlamydia trachomatis* – serotipurile L<sub>1</sub>-L<sub>3</sub> nu evoluează în zona noastră geografică.

- **fungi:**

- *Cryptococcus neoformans* –foarte rar;
- *Candida* spp.- candidoza genitală;

- **virusuri:**

1. *Virus herpes simplex* - tip 2, rar tip 1 - produc herpesul genital;
2. *Human papillomavirus* - papilomatoza genitală;
3. HIV – SIDA;
4. virusurile hepatitice B și C (în mod excepțional virusul hepatitic A);
5. *Cytomegalovirus*;
6. *Molluscum contagiosum virus*.

De remarcat că unele virusuri prezente în secrețiile genitale pot fi transmise pe cale sexuală, fără să determine manifestări la nivelul organelor genitale (virusurile hepatitelor B și C, virusul citomegalic, virusul imunodeficienței umane).

- **protozoare:**

- *Trichomonas vaginalis* - produce vulvo-vaginite;

- **artropode:**

- *Sarcoptes scabiei* – produce scabia / râia;

- *Phthirus pubis* - pediculoza pubiană.

Frecvent se constată o etiologie mixtă, situație în care se impune depistarea precoce a germenilor.

Germenii implicați în etiologi infecțiilor genitale pot fi:

- înalt patogeni, transmiși pe cale sexuală (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*);

- condiționat-patogeni, din flora vaginală oportunistă (*G. vaginalis*, *C. albicans*).

### 3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Deși anamneza și examenul local genital pot orienta clinicianul asupra diagnosticului, numai examenul bacteriologic poate pune cu certitudine un diagnostic etiologic.

Bacterioscopia poate stabili etiologia infecției în multe situații. Rar se recurge la culturi bacteriene.

În în infecțiile cronice și în cele care nu răspund la tratament se recurge la însămânțări pe medii de cultură uzuale și speciale, cu incubare în condiții de aerobioză, anaerobioză și microaerofilie.

Chlamydiile și micoplasmele, care nu se dezvoltă pe medii acelulare, izolarea se face pe culturi celulare.

De asemenea, se pot utiliza și examenele parazitologice și micologice, examene serologicele, tehnici de biologie moleculară.

Având în vedere că majoritatea infecțiilor genitale sunt transmise pe cale sexuală, iar multe dintre ele evoluează inaparent, atât pacienții diagnosticați, cât și partenerii lor sexuali trebuie investigați și tratați.

În general, examenul bacteriologic și fidelitatea rezultatelor sunt condiționate direct de modul corect de prelevare, transport, examinare și interpretare a datelor.

#### - Prelevarea probelor

- La **bărbat** secreția uretrală se recoltează dimineața înainte de micțiune sau după un interval de minim 4 ore de la ultima micțiune, după toaleta locală, cu ajutorul a două tampoane (sau cu ansa bacteriologică): unul servește pentru realizarea extemporanee a două frotiuri, iar al doilea este plasat într-un mediu de transport sau însămânțat imediat pe medii de cultură.

Dacă secreția este foarte redusă (așa numita “picătură matinală”) se pot face “probe de provocare” ale secreției (ex. proba cu bere, instilații

uretrale cu soluție de nitrat de argint 0,5-1% sau masaj prostatic). De asemenea, se poate recurge la prelevarea intrauretrală, cu ajutorul unor tampoane fine umezite în ser fiziologic steril, care se introduc prin meatul urinar în uretră pe o distanță de 2-3 cm profunzime, se rotesc și apoi se retrag.

La homosexuali se recoltează suplimentar secreția de la nivelul mucoasei rectale.

Sperma pentru spermocultură se recoltează mai ales în uretritele cronice, rebele la tratament.

- La **femei**, prelevarea probelor se face pe masa ginecologică, după ciclul menstrual, când secrețiile sunt mai abundente. Dacă secrețiile sunt reduse, se injectează în mucoasa colului uterin 1 ml NaCl 10%. Se recoltează secreția uretrală, secreția de la orificiul glandelor Bartholin, din zonele cu eroziuni, ulcerații, din fundul de sac posterior, precum și de la nivelul colului uterin (mai ales în infecția gonococică sau chlamydiană) – după ștergerea suprafeței exocolului cu un tampon steril pentru îndepărtarea secrețiilor stagnante.

În mod uzual se recoltează **trei tampoane**:

- unul se va descărca într-un volum mic de S.F. steril, din care se va efectua un preparat nativ

- al doilea se va utiliza pentru efectuarea de frotiuri

- din al treilea se vor efectua culturi.

- Dacă se suspicionează o infecție cu *T. vaginalis* sau cu *C. trachomatis*, se poate recolta și primul jet din urina matinală.

- În sifilisul primar se recoltează serozitatea din șancrul venerian, iar după apariția anticorpilor diagnosticul este serologic.

- Serul, pentru **diagnosticul serologic** se recoltează în sifilis, infecția primară herpetică, infecția cu virusul HIV.



- **Transportul probelor** la laborator se face cât mai rapid (max. 1-2 h) sau se utilizează medii de transport. Dacă se cercetează gonococul, însămânțarea se face la patul bolnavului pe medii încălzite în prealabil la 37<sup>0</sup>C.

- **Examenul microscopic (bacterioscopia)**

Din primul tampon, care a fost descărcat într-un volum mic de S.F. steril, se efectuează un preparat nativ între lamă și lamelă care permite aprecierea globală asupra conținutului secreției în elemente celulare (epiteliale, leucocite), dar în același timp reprezintă cea mai eficientă metodă de detectare a parazitului *Trichomonas vaginalis*. Pe frotiurile colorate Gram sau albastru de metilen parazitul poate fi greu recunoscut deoarece pe lângă reacția citologică, frecvent există și o infecție secundară cu germeni.

Din al doilea tampon se vor efectua trei frotiuri. Două se vor colora (unul Gram și unul cu albastru de metilen, Papanicolaou, APT-Drăgan sau May-Grünwald-Giemsa) și unul se va păstra de rezervă sau poate fi utilizat pentru imunofluorescență (dacă dotarea laboratorului o permite).

- Frotiul colorat Gram permite descrierea florei bacteriene (ca frecvență, formă, colorație) și a numărului de leucocitele.

- Al doilea frotiu servește la aprofundarea citologiei (tipul și frecvența celulelor epiteliale și a leucocitelor), fiind util în depistarea unor modificări de tip inflamator, tumoral sau displazic. De asemenea, pe frotiul colorat May-Grünwald-Giemsa se pot pune în evidență, în celulele epiteliale, incluziile intracitoplasmice paranucleare caracteristice infecției chlamydiene (sensibilitatea metodei este scăzută).

Examenul bacterioscopic permite:

a. aprecierea reacției inflamatorii: întotdeauna un proces infecțios este asociat cu prezența de leucocite. În absența leucocitelor, dar în prezența unei flore abundente, mucoasa vaginală poate fi normală. De

menționat că în vaginita nespecifică cu *Gardnerella vaginalis* reacția inflamatorie este slab exprimată.

b. identificarea germenilor pe baza caracterelor morfotinctoriale, în numeroase infecții. Astfel:

- pe preparatul nativ *T. vaginalis* are aspect piriform caracteristic și mobilitate;

- în candidoză apar celule levurice gram-pozitive, de formă ovoidală sau sferică, împreună cu levuri înmugurite, pseudomicelii, filamente și frecvente leucocite. În absența reacției inflamatorii, prezența unor rare celule levurice este normală. Mai mult de jumătate din femeile adulte au în microbiota vaginală specii de *Candida*;

- infecția gonococică acută se caracterizează prin prezența cocilor gram-negativi dispuși în diplo, intracelular, alături de numeroase leucocite; în infecția cronică numărul de leucocite este mai scăzut, iar diplococii predomină extracelular și pot prezenta modificări de mărime și formă, în special la pacienții incorect tratați. În infecția cronică la femei, apare o floră bacteriană bogată, alături de mucus și celule epiteliale;

- în vaginoza bacteriană, produsă de *Gardnerella vaginalis*, se asociază germeni anaerobi, cu aspect de „clue cells”. Acestea sunt celule epiteliale vaginale acoperite cu cocobacili mici gram-negativi sau gram-variabili (*G. vaginalis*), uneori atât de numeroși încât maschează nucleul. Reacția inflamatorie este slab exprimată;

- *Leptotrix vaginalis* seamănă cu firele de ață și apare sub formă de filamente lungi și foarte subțiri;

- în infecția chlamydiană, în celulele epiteliale, incluziile intracitoplasmice caracteristice, se pot observa pe frotiul colorat May-Grümwald-Giemsa, alături de frecvente leucocite. Infecția cu *C. trachomatis* poate fi suspectată când în secreția de la nivelul endocolului există o reacție inflamatorie, dar gonococul nu a putut fi depistat microscopic sau

prin cultură. În această situație este recomandabilă efectuarea unei imunofluorescențe directe.

În laboratoarele dotate cu microscop cu UV, imunofluorescența directă se poate utiliza pentru diagnosticul infecției chlamydiene, a gonoreei și a sifilisului primar.

În sifilisul primar prezența treponemelor în serozitatea din șancru poate fi pusă în evidență prin examinarea unui preparat nativ la microscopul cu fond întunecat (treponemele apar spiralate, mobile, pe fondul întunecat al microscopului) sau se pot utiliza preparate colorate (impregnare argentică, imunofluorescență directă etc.).

Deși în multe din infecțiile bacteriene, micotice sau parazitare, examenul bacterioscopic orientează diagnosticul, în infecțiile virale, examenul citologic, prin modificările caracterelor celulelor vaginale exfoliate poate fi sugereată natura virusului implicat. De exemplu:

- în infecția herpetică se pot fi observa celule epiteliale multinucleate, care, uneori pot pleda spre un sindrom neoplazic,

- în infecția cu *Papillomavirus* observăm koilocite, considerate specifice, dar fără ca absența lor să excludă un condilom.

Urina poate fi examinată în unele situații speciale. Astfel, dacă nu se poate recolta corect secreția de la nivelul meatului urinar, se recurge la examinarea bacteriologică a filamentelor din urină; acestea redau fidel structura secreției uretrale. *T. vaginalis* poate fi evidențiat în primul jet din urina matinală, pe un preparat nativ. Primul jet din urina de dimineață se poate utiliza pentru diagnosticul infecției chlamydiene.

- **Cultivarea germenilor** este rar utilizată pentru diagnosticarea infecțiilor genitale. Se poate face în infecții cronice. Secrețiile (al treilea tampon) sunt însămânțate pe medii în prealabil încălzite:

- geloză sânge chocolate, Mueller-Hinton, Thayer-Martin sau New York City, pentru izolarea gonococului - incubarea se face în atmosferă de 5-10% CO<sub>2</sub>

- geloză sânge

- mediul AABTL sau un alt mediu selectiv lactozat

- mediul Sabourand - pentru *Candida* spp.- incubarea se face 24-48 h

- bulion nr. 1 - pentru anaerobi.

Izolarea pe culturi celulare a *C. trachomatis*, *U. urealyticum* sau a virusurilor este inaccesibilă majorității laboratoarelor clinice.

- **Identificarea germenilor** se face pe baza caracterelor morfotinctoriale, culturale, biochimice, a structurii antigenice și a testelor de patogenitate. Metodele de evidențiere a secvențelor de acizi nucleici – PCR, foarte sensibile și specifice, sunt puțin accesibile laboratoarelor clinice.

### **Diagnosticul infecțiilor genitale de la nivelul zonelor normale sterile**

- **La femei** organele genitale superioare, sterile în mod normal, se pot infecta (cel mai adesea pe cale ascendentă) post-partum, post-abortum, după instrumentații, dispozitive contraceptive uterine, după intervenții chirurgicale pentru cezariană, după histerectomie.

De la nivelul endometrului infecția se extinde, din aproape în aproape sau pe cale limfatică, producând salpingite, ovarite, celulite, peritonite, abcese. Infecțiile uterine post-partum și post-abortum se complică frecvent cu tromboflebite pelvine septică care generează bacteriemii și septicemii.

Infecțiile căilor genitale superioare sunt de natură bacteriană. Germenii implicați pot fi:

- specii aerobe sau anaerobe, nesporulate sau sporulate, în majoritate constituenți ai microbiotei vaginului (streptococi aerobi și anaerobi, inclusiv enterococi, stafilococul auriu, enterobacterii, bacteroides), mai rar patogeni exogeni (*Streptococcus pyogenes*)

- *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis*, care, transmise pe cale sexuală, determină infecții ascendente utero-anexiale. Infecția gonococică poate evolua bacteriemic cu localizări secundare (articulații, meninge, endocard)

- *Mycobacterium tuberculosis*, consecutiv însămânțării utero-anexiale pe cale hematogenă.

Într-un procent important de cazuri infecțiile sunt mixte, cu participarea unor specii aerobe sau anaerobe.

Produsele patologice recoltate în metroanexite sunt reprezentate de:

- sânge obținut prin puncție venoasă pentru hemoculturi
- fragmente de țesut sau puroi recoltate intraoperator sau prin laparoscopie

- tamponul endocervical are valoare numai pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*; restul bacteriilor pot fi de contaminare

- fragmentele de mucoasă uterină au o valoare orientativă din cauza contaminării masive cu floră vaginală.

Pentru diagnosticul bacteriologic al tuberculozei genitale se pot recolta fragmente de endometru, sânge menstrual sau diferite exudate obținute prin puncție; sângele va fi imediat supus hemolizei cu apă distilată.

Prelevatele recoltate sunt examinate microscopic pe frotiuri colorate Gram și sunt cultivate aerob sau anaerob. Dacă se suspicionează o tuberculoză genitală, se efectuează și frotiuri colorate Ziehl-Neelsen, precum și însămânțări pe mediul Löwenstein-Jensen.

- **La bărbați**, în prostatite se recoltează trei probe seriate de urină, pacientul fiind pregătit ca pentru realizarea unei uroculturi:

- *proba 1*: se recoltează primii 5-10 ml urină într-un recipient steril;
- se lasă pacientul să urineze 100-200 ml urină, care spală uretra;
- *proba 2*: se recoltează 5-10 ml urină;
- se masează rectal prostata;
- *proba 3*: se recoltează 5-10 ml urină care conțin secreția prostatică.

Probele se trimit rapid la laborator. Se apreciază numărul de leucocite și se însămânțează pe geloză sânge și mediul Mac Conkey. Se pot înregistra următoarele aspecte:

- în uretrită numărul de leucocite este important în prima probă, în celelalte două fiind mai redus sau absent.
- în infecția urinară numărul de leucocite este aproximativ egal în cele trei probe;
- în prostatite numărul de leucocite în proba 3 este de cel puțin 10 ori mai mare decât în primele două probe;
- la însămânțarea cantitativă a celor trei probe seriate de urină, în prostatite numărul de bacterii din proba 3 este semnificativ mai mare (de cel puțin 10 ori) față de proba 2.

În abordarea chirurgicală a unui abces prostatic puroiul trebuie prelevat prin aspirare în seringă, cu evacuarea aerului înainte de trimitere la laborator.

În epididimite și orhiepididimite, infecții ascendente de la nivelul uretrei sau prostatei, se prelevă secreția uretrală și/sau probe seriate de urină.

## 4. TRATAMENT

Deoarece multe infecții genitale sunt transmise sexual, iar unele pot evolua inaparent, partenerii sexuali ai pacienților diagnosticați trebuie și ei tratați chiar și atunci când sunt asimptomatici.

Chimioterapice antiinfecțioase utilizate în tratamentul unor infecții genitale mai frecvente:

- în gonoree: ceftriaxonă, cefixim, ciprofloxacin sau ofloxacin; la gravide sau la copii se indică eritromicină; se recomandă asocierea cu doxiciclină datorită posibilei coinfectii cu *C. trachomatis*;

- în infecția chlamydiană: doxiciclină, ofloxacin, eritromicină sau azitromicină; la gravide se recomandă eritromicina;

- în infecțiile fungice: nystatin, clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol;

- în infecția cu *T. vaginalis*: metronidazol, fasygin;

- în vaginoza bacteriană: metronidazol sau clindamicină;

- în sifilisul primar și secundar: penicilină; eritromicina sau tetraciclina / doxiciclina se utilizează la pacienții alergici la penicilină;

- în șancrul moale (șarcom): eritromicină, azitromicină, ceftriaxonă;

- în herpesul genital: acyclovir.

Pentru a evita recidivele sau trecerea în stadiul subacut și cronic, tratamentul trebuie să fie administrat precoce, local și general.

## II. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

Infecțiile tractului urinar (I.T.U.) prezintă o importanță deosebită, atât prin incidența lor relativ crescută, cât mai ales, prin numeroasele și complicatele probleme de diagnostic și tratament pe care le ridică. Se plasează pe locul doi, după infecțiile de tract respirator, fiind considerate unele dintre cele mai frecvente boli de etiologie infecțioasă. Incidența reală a infecțiilor urinare este greu de stabilit întrucât multe dintre acestea rămân asimptomatice sau evoluează cu o simptomatologie ștersă.

I.T.U. reprezintă o cauză de morbiditate pentru toate categoriile de vârstă, afectând ambele sexe. La nou-născut și sugar prevalența este mai mare la băieți comparativ cu fetele. Ulterior raportul se inversează infecțiile urinare predominând la sexul feminin datorită lungimii scurte a uretrei, fapt care face posibilă propagarea pe cale ascendentă. Având în vedere poziționarea orificiului vaginal și a anusului în imediata vecinătate a uretrei, germenii, datorită mobilității lor, prezenți în zonele respective pot trece foarte ușor în uretră ducând la infectarea tractului urinar.

La vârstnici, prevalența crește brusc, iar diferența dintre sexe dispare, legat de frecvența afecțiunilor prostatei și a instrumentațiilor impuse de acestea.

Dificultățile de diagnostic în infecțiile urinare survin datorită simptomatologiei adesea atipice și șterse și, uneori, chiar absente - bacteriuria asimptomatică. Investigațiile paraclinice și mai ales cele de laborator, au rol de bază în stabilirea diagnosticului. Se poate spune, fără teama de a greși, că diagnosticul etiologic este piatra de temelie a întregului diagnostic al infecțiilor urinare. Identificarea agentului etiologic testarea lui la antibiotice au rol esențial în stabilirea schemei de tratament.



Întrebuințarea pe scară largă a substanțelor antimicrobiene a dus la apariția tulpinilor multirezistente la antibiotice, la creșterea numerică a infecțiilor urinare, la diversificarea și complicarea tabloului lor clinic.

Cunoștințele moderne de microbiologie și imunologie în domeniul infecției tractului urinar au cunoscut progrese considerabile, care au schimbat complet concepția asupra patogeniei infecției tractului urinar.

# 1. DEFINIȚIA, CLASIFICAREA ȘI PRINCIPALELE FORME CLINICE ALE INFECȚIILOR URINARE

Infecția urinară reprezintă alterarea patologică și funcțională, rezultată în urma colonizării și multiplicării germenilor microbieni în interstițiul renal și căile urinare.

Roberts definește I.T.U. ca fiind prezența bacteriilor la nivelul tractului urinar, asociată cu evidențierea leziunii gazdei, în mod normal urina fiind sterilă.

Infecția urinară este diagnosticată pe baza semnelor clinice și a datelor de laborator (biologice și paraclinice). Numeroase studii au arătat că există diferențe clinice și evolutive, cu implicații prognostice și terapeutice, între infecțiile care interesează parenchimul renal și cele ale căilor urinare.

Diagnosticul de localizare al I.T.U. este necesar, în primul rând pentru stabilirea conduitei terapeutice, aceasta având o durată și intensitate diferită, în funcție de localizarea joasă sau înaltă a infecției, precum și pentru prognosticul I.T.U., cunoscut fiind că în pielonefrita cronică, după fiecare puseu de acutizare, deficitul funcțional renal progresează și poate duce la insuficiență renală. De aceea, în ultimele decenii, s-au încercat numeroase tehnici pentru precizarea localizării I.T.U.

Este meritul lui Kass de a fi stabilit bazele uroculturii cantitative (număr de germeni/ml urină) în diagnosticul infecției urinare. Prezența germenilor în urină nu este suficientă pentru a afirma un diagnostic de infecție urinară.

Diagnosticul I.T.U. este bacteriologic și se referă la existența unei bacteriurii semnificative, urina fiind recoltată în condiții standard. Astfel, se consideră că:

- până la 10.000 germeni/ml ( $10^4$  germeni/ml) urină este o bacteriurie nesemnificativă pentru o infecție urinară, probabil o contaminare din tractul urinar inferior;

- între  $10^4$ -  $10^5$  germeni/ml este un rezultat dubios, este posibilă o infecție urinară și se repetă urocultura;

- peste 100.000 germeni/ml ( $10^5$  germeni/ml) este sigur o infecție urinară, în prezența semnelor clinice.

Aceste criterii cantitative, deși unanim acceptate de clinicieni, nu pot fi aplicate, întotdeauna, cu strictețe, deoarece, pe lângă numărul de germeni/ml contează mult și specia de germeni care se izolează din urină. Astfel, se consideră infecție urinară, existența unei bacteriurii de  $10^5$  germeni/ml urină pentru bacili gram-negativi și enterococi, 50.000 germeni/ml pentru stafilococi și 10.000 levuri/ml pentru *Candida*.

Urocultura cantitativă este singura metodă care stabilește, cu certitudine, diagnosticul de I.T.U. Ea face diferențierea dintre o infecție a căilor urinare și o contaminare cu germeni saprofiți. De asemenea, permite și depistarea unei bacteriurii asimptomatice, care reprezintă un stadiu important în cronologia infecțiilor urinare. Urocultura cantitativă se utilizează nu numai pentru stabilirea diagnosticului de I.T.U., dar și pentru a urmări evoluția bolnavului sub tratament.

- După localizare, I.T.U. este joasă sau înaltă.

- I.T.U. joase sunt reprezentate de cistită, uretrită prostatită. Deseori, infecția se poate extinde și la celelalte segmente diacente;

- I.T.U. înaltă se prezintă sub formă de P.N.A. sau P.N.C. Uneori I.T.U. se pot manifesta sub forma unui abces perirenal sau abces renal.

- După durată, I.T.U. se pot clasifica în infecții urinare acute și cronice.

- I.T.U. pot fi cu o simptomatologie tipică sau pot fi asimptomatice. Ele pot fi sau nu însoțite de stare septică, în primul caz fiind definită ca urosepsis.

- Bacteriuria asimptomatică se definește prin prezența la o persoană a două uroculturi cu bacteriurie semnificativă ( $10^5$  germeni/ml) cu același germene, în absența simptomelor clinice de I.T.U. Este o stare prezentă care reprezintă un moment fără simptomele clinice ale unei I.T.U. Ea poate fi un marker al unei boli renale, care nu a fost, încă, evidențiată. După Kass, bacteriuria asimptomatică reprezintă un stadiu precoce în patogeniza infecției căilor urinare, infecțiile subclinice conducând la I.T.U. acute și cronice, eventual chiar la insuficiența renală (Kass).

- Food and Drug Administration din S.U.A. recomandă clasificarea I.T.U. în: necomplicate, complicate și recurente:

- I.T.U. *necomplicate* afectează preponderent femeile, răspund la o terapie minimă și cuprind: cistita, pielonefrita și bacteriuria asimptomatică;
- I.T.U. *complicate* se referă la I.T.U. cu leziuni predispozante, implicați fiind fie factori obstructivi (litiază urinară, corpi străini, malformații renourinare), fie alți factori agravanți (diabet zaharat, rinichi transplantat, disfuncții neurologice ale vezicii urinare, boli metabolice și imunologice, sarcină);
- I.T.U. *recurente* se caracterizează prin alternanța unor episoade simptomatice, cu episoade fără simptome. Ele sunt refractare la tratamentul antimicrobian sau pot reapare la oprirea nejustificată a tratamentului. Recăderea reprezintă o I.T.U. recurentă, cu același microorganism. Ea survine la un interval de până la 14 zile de la terminarea tratamentului la femeie sau într-un interval mai mare la bărbat, datorită persistenței ei la nivelul prostatei. Reinfecția este o nouă infecție, produsă de un alt agent patogen, diferit față de cel implicat în etiologia primului puseu.

## **2. ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA INFECȚIILOR URINARE**

### **2.1. CONDIȚIA MICROBIOLOGICĂ NORMALĂ A TRACTULUI URINAR**

Căile urinare sunt în mod normal sterile. Doar vulva și porțiunea anterioară a sunt normal colonizate cu germeni ce provin din flora perineală și a colonului (lactobacili, enterobacterii, diferimorfi, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi, streptococi, etc).

Condiția microbiologică a tractului urinar este menținută printr-un sens unical fluxul urinar ce este asigurat de peristaltismul uretral, precum și de micțiunea periodică, de concentrația crescută în urină a ureei și pH-ul acid, precum și a secrețiilor prostatice și a glandelor periuretrale. Cu toate acestea, vezica urinară nu are capacitatea de a elimina contaminanții accidentali, spre deosebire de alte țesuturi, deoarece mucoasa vezicale este lipsită de fagocitoza de suprafață. Bacteriile din vezica urinară se înmulțesc în perioada dintre micțiuni putând determina colonizarea și apoi infecția posibilă a tractului urinar.

### **2.2. ETIOLOGIA INFECȚIILOR URINARE**

Sursa de bacterii este reprezentată de:

- intestin, prin flora gram-negativă care îl populează; în condițiile unei insuficiențe de secreție gastrică, intestinală, biliară sau pancreatică, sau în caz de procese inflamatorii (enterite, enterocolite, colecistite) se ajunge la o selectare și la o exacerbare a florei gram-negative;

- focare de infecție: generale (septicemii, pioemii, febră tifoidă, febră paratifoidă) sau localizate (sinuzite, otite, piodermite, pneumopatii, vaginite, osteomielite).

Agenții etiologici ai infecțiilor urinare sunt în număr mare. Frecvența lor este, însă, diferită deoarece unii sunt întâlniți foarte frecvent, iar alții mai rar sau excepțional.

Astfel, după Rubin, 95% din I.T.U. sunt produse de către enterobacteriaceae, enterococi, piocianic. Ei provin, de regulă, pe cale ascendentă.

95-98% din infecțiile urinare sunt produse de un singur agent etiologic. În 2-5% din cazuri se pot izola doi, sau, foarte rar, chiar trei germeni, dar, în acest caz, se pune problema dacă este o infecție plurimicrobiană sau o contaminare cu germeni din porțiunea anterioară a uretrei. În general, I.T.U. necomplicate sunt produse de un singur tip de germeni. I.T.U. cu asocieri de germeni sunt semnalate la pacienți cu I.T.U. trenante, cu prezența factorului obstructiv și, în special, la cei cu cateter de durată.

**Germenii implicați** în etiologia I.T.U. se împart în:

- a. agenți etiologici comuni
- b. agenți etiologici ocazionali.

**a. Agenții etiologici comuni** sunt reprezentați într-un procent de până la 90% de enterobacterii. Dintre acestea, în 50–85% din I.T.U. se izolează *Escherichia coli*.

Alte enterobacteriaceae cu multirezistență la antibiotice sunt frecvent implicate în etiologia infecțiilor urinare nosocomiale: *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, etc.

Tot în categoria agenților etiologici comuni sunt incluși și bacilul piocianic (*Pseudomonas aeruginosa*) care produce, frecvent, infecții intraspitalicești și enterococul (*Enterococcus faecalis*).

### **b. Agenți etiologici ocazionali:**

- stafilococi: *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*;
- alte enterobacterii: *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*, *Hafnia*;
- chlamydii: - *Chlamydia trachomatis*;
- micoplasme: - *Mycoplasma hominis*;  
                  - *Ureaplasma urealyticum*;
- bacilul Koch;
- germeni anaerobi - întâlniți extrem de rar;
- fungi: - *Candida albicans* (cel mai frecvent);  
          - *Cryptococcus neoformans*;  
          - *Torulopsis glabrata*;
- paraziți: - *Trichomonas vaginalis* - la femei, produce infecții urinare joase (practic, o uretrită);
- virusuri: - adenovirusuri;  
          - virusuri ECHO;  
          - virusul citomegalic;  
          - polyomavirusuri.

## **2.3. PRINCIPALII GERMI IZOLAȚI DIN BACTERIURIILE SEMNIFICATIVE**

*Escherichia coli* reprezintă principalul germen întâlnit în etiologia I.T.U. (figura 1, 2, 3). Frecvența infecției urinare produsă de *E. coli* este în jur de 75%, cu variații între 50-90%. *E. coli* populează intestinul uman, care este, în cele mai multe cazuri, punctul de plecare al infecției.

I.T.U. pot fi produse de orice serotip, dar serotipurile cel mai frecvent izolate sunt cele prezente în colon: O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>4</sub>, O<sub>6</sub>, O<sub>7</sub>, O<sub>50</sub>, O<sub>75</sub>. Calea de

producere a infecției poate fi ascendentă, după contaminarea și colonizarea mucoasei meatului uretral, sau descendentă - hematogenă, cu punct de plecare din intestin.

În unele I.T.U., *E. coli* se poate asocia cu *Proteus mirabilis* sau *Pseudomonas aeruginosa*.



Figura nr. 1: *E. coli* –frotiu colorat Gram



Figura nr. 2: *E. coli* pe geloză-sânge



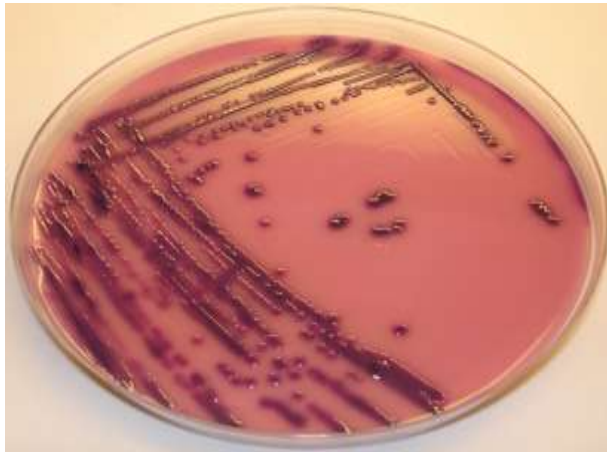


Figura nr. 3: *E. coli* pe mediul selectiv lactozat Mac Conkey

Genul *Proteus* produce un număr din ce în ce mai mare de infecții urinare, datorită dezvoltării rezistenței la antibiotice, în special prin transfer de plasmide. Se întâlnește frecvent și în infecțiile nosocomiale, cu multirezistență la antibiotice. Infecțiile urinare produse *Proteus* spp., determină eliberarea unei cantități mari urează ce descompune ureea în CO<sub>2</sub> și NH<sub>3</sub> și determină creșterea pH-ului urinar, cu posibilitatea apariției calculilor urinari coraliformi. Creșterea pH-ului urinar are și efect toxic pentru epiteliul urinar. Infecția este gravă și datorită caracterului ei necrozant. În prezența unui factor favorizant, de exemplu staza urinară, se pot produce infecții urinare cu *Proteus* deosebit de tenace.

Speciile de *Proteus* cele mai implicate în I.T.U. sunt *P. mirabilis*, urmat de *P. vulgaris*.

În infecțiile polimicrobiene proteusul poate fi izolat, frecvent, în asociație cu *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic), *E. coli* sau cu stafilococi.

Genul *Klebsiella* este, de asemenea, printre primele locuri ca frecvență, după *E. coli*, alături de *Proteus*. Germenii se întâlnesc atât în infecțiile necomplicate ale tractului urinar, cât și în I.T.U. complicate și recidivante, precum și după cateterizări sau manevre instrumentale la nivelul aparatului urinar. Tulpinile de *Klebsiella* spp se asociază cu infecțiile

recurente și infecțiile asociate cu uropatii obstructive, anomalii congenitale, vezică neurologică, fistule între tractul urinar și tubul digestiv sau tractul genital. Speciile de *Klebsiella* datorită producerii de urează și prin conținutul de protează, favorizează formarea calculilor și se izolează mai frecvent de la pacienții cu patologie litiazică.

Tulpinile de *Klebsiella* spp. multirezistente la antibiotice colonizează pacienții spitalizați fiind implicate în etiologia infecțiilor urinare asociate asistenței medicale (IAAM). În secțiile chirurgicale, în special în secția de urologie, infecțiile cu *Klebsiella* spp. ating procente ridicate, în raport direct cu numărul de instrumentații și cu gradul de minimalizare al metodelor de asepsie și antisepsie.

Etiologia infecției urinare, la pacienții cateterizați, variază în funcție de durata cateterismului, tulpinile de *Klebsiella pneumoniae* izolându-se mai frecvent după cateterizarea vezicală de scurtă durată.

*Enterobacter* este întâlnit, cu precădere, în I.T.U. secundare sau complicate, în infecțiile urinare nosocomiale, fiind destul de rezistent la antibiotice.

*Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic) ocupă, după unele statistici, locul 3 sau 4 în incidența etiologică a infecției urinare. Poate fi prezent în infecții urinare mixte, în asociație cu alți germeni gram-negativi. Este un germene rezistent la antibiotice, dă infecții cronice cu posibilități de generalizare și, în general, este un germene “de temut” al spitalelor. Infecția cu piocianic apare mai frecvent după explorări instrumentale (cateterisme, cistoscopii) sau după intervenții chirurgicale.

În secțiile de urologie, infecțiile cu piocianic ating procente ridicate, în raport direct cu numărul de instrumentații și cu gradul de minimalizare al metodelor de asepsie și antisepsie.

*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, genurile *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Staphylococcus* sunt “germeni problemă”, cu multirezistență

la antibiotice, fiind întâlniți, în special, în cadrul uropatiilor obstructive și a infecțiilor intraspitalicești.

Alți germeni gram-negativi, mai rar întâlniți în etiologia I.T.U. sunt reprezentați de: *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Morganella*, *Providencia*, *Acinetobacter*. Determină mai ales infecții urinare nosocomiale la pacienții cateterizați, cu imunitatea deprimată.

Enterococii au fost întâlniți în I.T.U. în 5–10% din cazuri. Au fost izolați, mai frecvent, la pacienții cu I.T.U. semnalate în serviciile de urologie, comparativ infecțiile urinare din ambulator.

*Streptococcus agalactiae*, face parte din flora oportunistă a omului și afectează cu deosebire nou-născutul și femeia gravidă. La vârstnici și la persoanele cu imunitate scăzută determină infecții urinare.

Stafilococii sunt incriminați, tot mai frecvent, în producerea I.T.U. Se consideră că până la 10% din I.T.U. pot fi produse de stafilococi. *S. aureus* și *S. epidermidis* se întâlnesc, mai ales, ca agenți patogeni în infecțiile intraspitalicești. *S. saprophyticus* poate produce cistite la femei tinere, active sexual. *S. aureus* infectează căile urinare pe cale hematogenă. Este întâlnit, mai rar, la femeile cu I.T.U. peste 35 ani. Rareori produce bacteriuria asimptomatică din cursul sarcinii.

Micoplasmele. În producerea I.T.U. sunt incriminate: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. *Ureaplasma urealyticum* este incriminată în producerea I.T.U. joase, localizate la nivelul uretrei, fiind discutabilă producerea I.T.U. înalte cu astfel de germeni.

Chlamydiile. *Chlamydia trachomatis* reprezintă unul din germenii principali, incriminați în producerea uretritelor, nefiind demonstrată participarea acesteia în I.T.U. înaltă.

Bacilul Koch. Atunci când se evidențiază, la urocultură, o urină sterilă în prezența simptomelor I.T.U., există, probabil, germeni care nu cresc pe mediile uzuale de cultură sau cresc lent. Trebuie avută în vedere și posibilitatea ca I.T.U. să fie cauzată de bacilul Koch.

Germeii anaerobi au fost întâlniți extrem de rar în etiologia I.T.U. Au fost semnalati la pacienți cu nefropatie obstructivă, la cei imunodeprimați, după cateterizarea tractului urinar.

I.T.U. cu fungi se întâlnesc, cu preponderență, la bolnavii cu diabet zaharat, la imunodeprimați, la cei cu cateter de durată. Tratamentele cu antibiotice cu spectru larg, corticoterapia sau medicația imunosupresivă predispun la I.T.U. fungice. Cele mai frecvente I.T.U. fungice sunt cauzate de *Candida albicans*. Mai rar pot fi produse și de către *Torulopsis glabrata*, *Cryptococcus neoformans*. I.T.U. cu fungi se localizează, predominant, la nivelul tractului urinar inferior și se produc, de regulă, pe cale ascendentă. Infecția localizată renal se produce pe cale hematogenă.

*Trichomonas vaginalis* este un parazit care, la femei, produce infecții urinare joase, practic uretrită. El nu produce adevăratele I.T.U.

Virusurile au fost semnalate extrem de rar în etiologia I.T.U. Originea virală a fost presupusă în unele cazuri de cistită acută hemoragică la copii și adulți, mai ales după o medicație imunosupresivă. Prezența adenovirusurilor a fost demonstrată la copiii bolnavi cu cistită acută hemoragică. Adenovirusurile au fost demonstrate în urină și în infecții asimptomatice.

Virusul *Herpes simplex*, prezent în infecțiile genitale, produce disurie la 10% din femei. Alte virusuri, semnalate în I.T.U. sunt reprezentate de către virusurile ECHO, Polyoma și virusul citomegalic. Infecții virale, ce produc afectare tubulointerstițială, au fost incriminate la om în producerea nefritei hemoragice endemice.

Virusurile cresc susceptibilitatea rinichiului la infecție cu germeni gram-negativi.

## 2.4. INCIDENȚA GERMENILOR IMPLICAȚI ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR URINARE

Incidența germenilor responsabili de etiologia I.T.U. este diferită, în funcție de localizarea joasă sau înaltă a infecției.

### - I.T.U. joase

Cea mai întâlnită manifestare a I.T.U. joase o reprezintă uretricititele. Aproximativ 90% din formele acute sunt determinate de *E. coli*.

Alte enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococii, produc infecții cronice sau recurente.

Alți germeni, mai rar întâlniți în etiologia uretricititelor: *Staphylococcus saprophyticus* (uretricitite la femei tinere, active sexual), *Candida albicans* (la diabetici), anaerobi nesporulați (la pacienții cu cateter vezical sau la vârstnici).

*Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureoplasma urealyticum* și *Chlamydia trachomatis* sunt cauze frecvente de uretrite, dar nu determină adevăratele infecții ale tractului urinar.

În prostatitele cronice datorită focarului infecțios și a disfuncției vezicale create, se poate produce infectarea vezicii cu același germen sau cu altul. De aceea, la circa 10% din acești pacienți urocultura izolează și două bacterii cu semnificație clinică. Excluzând etiologia gonococică, peste 80% din prostatite sunt determinate de *E. coli*, iar restul de alți bacili gram-negativi sau enterococi.

### - I.T.U. înalte: PNA, PNC

Etiologia pielonefritelor este dominată în aproximativ 90% din cazuri, de tulpini de *E. coli* uropatogene.

Alte enterobacteriaceae și enterococii sunt cauza semnificativă, eventual în infecții mixte, a pielonefritelor la pacienți cu uropatie obstructivă. Speciile ureazopozitive (*Proteus*, *Klebsiella*) alcalinizează urina și favorizează producerea de calculi.

Frecvența speciilor implicate în etiologia I.T.U. diferă la pacienții spitalizați față de pacienții din ambulator (cu infecții acute sau cronice).

- Incidența la pacienții spitalizați a agenților infecțioși ai căilor urinare:

- <i>E. coli</i>	aprox. 53%
- <i>Proteus</i> spp.	aprox. 23%
- <i>Klebsiella</i> spp.	aprox. 17%
- <i>Enterococcus</i> spp.	aprox. 4%
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	aprox. 3%

- Incidența în practica ambulatorie - în infecții acute și cronice ale căilor urinare:

- infecții acute

- <i>E. coli</i>	aprox. 90%
- <i>Enterococcus</i> spp.	aprox. 2–3%
- <i>Proteus mirabilis</i>	aprox. 2–4%
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 1%
- <i>Klebsiella</i> spp.	< 1%

- infecții cronice

- <i>E. coli</i>	aprox. 50%
- <i>Enterococcus</i> spp.	aprox. 20%
- <i>Proteus mirabilis</i>	aprox. 15%
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	aprox. 6%
- <i>Klebsiella</i> spp.	aprox. 9%

## 2.5. PATOGENIA INFECȚIILOR URINARE

Bacteriile pot ajunge la nivelul aparatului urinar pe cale ascendentă (de-a lungul coloanei de urină) sau descendentă - hematogenă sau limfatică.

- **Calea ascendentă** este modalitatea cea mai frecventă de infecție. Are loc ascensionarea germenilor patogeni (în special din flora gram-negativă de origine intestinală) de la nivelul uretrei anterioare și a regiunii perineale care infectează vezica, de unde, parcurgând ureterele, se vor localiza în parenchimul renal.
- **Calea descendentă hematogenă** intervine într-un număr redus de cazuri (aproximativ 10%), de cele mai multe ori fiind vorba de o localizare renală a unor bacteriemii din cursul unor stări septicemice, frecvent cu punct de plecare digestiv.

În cadrul I.T.U. produse pe cale hematogenă, germenii întâlniți cel mai frecvent sunt reprezentați de către stafilococul auriu, streptococii de grup A, salmonelle, candida, bacilul Koch și virusuri.

Infecțiile hematogene ale tractului urinar sunt o eventualitate mai rară, care presupune evoluția prealabilă a unei infecții sistemice (bacteriemie, septicemie).

Localizarea renală poate fi etapă obligatorie (leptospiroza) sau întâmplătoare a infecției (abcese stafilococice renale sau prostatice, pielonefrite cu *Haemophilus* spp., bruceloza sau tuberculoza renală).

În alte infecții, bacteria patogenă se elimină prin urină fără semne clinice de localizare renală a infecției (febrele enterice).

- **Calea descendentă limfatică** este, încă, controversată în literatură, nefiind acceptată de toți autorii ca o posibilitate de infecție, cu toate că unii o acceptă mai ales în cazurile de stază vezicală și creșterea presiunii, atât intravezicale, cât și pielocaliceale.

- Uneori infecția parcurge **calea limfo-hematogenă**: germenii sunt prinși în sistemul limfatic și, pe calea ductului toracic, ajung în sânge, iar pe cale sanguină ajung în rinichi.

### **Factorii care favorizează invazia bacteriană a tractului urinar:**

Indiferent de mecanismul care generează I.T.U., se descriu o serie de factori care favorizează invazia bacteriană a tractului urinar și care au o importanță covârșitoare. Ei se clasifică în:

- factori ce țin de particularitățile tractului urinar
- factori ce țin de gazdă
- factori ce țin de germene.

Dintre acești factori amintim: litiiza urinară, uropatii constructive de orice tip, refluxul vezico-ureteral, hidronefroza, malformațiile congenitale renourinare, deficite imunologice, afecțiunile metabolice (hipopotasemie, acidoză, diabet zaharat), cateterismele și manevrele instrumentale pe căile urinare.

S-a demonstrat că incidența I.T.U. la bolnavii care prezintă, unul sau mai mulți, asemenea factori, este, de regulă, mult mai mare decât la populația generală. În esență, acești factori favorizanți reprezintă deficiențe de apărare primare sau dobândite în cursul vieții.



### 3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ÎN INFECȚIILE URINARE

Datorită numărului mare al infecțiilor de tract urinar, cu consecințe medicale și economice considerabile, tulpinile implicate în etiologia lor rămân în atenția studiilor bacteriologice și epidemiologice.

Pentru diagnosticul infecțiilor urinare, este necesar a se efectua examenul sumar de urină și urocultura cantitativă.

Urocultura cantitativă este metoda care permite stabilirea cu certitudine diagnosticul de infecție urinară. Aceasta face diferențierea dintre o infecție urinară și o contaminare cu flora saprofită, stabilind totodată și eficiența tratamentului antiinfecțios.

Este meritul lui E.H. KASS (1956), care a stabilit, prin cercetări la pacienți cu pielonefrită, ca fiind semnificativ pentru o I.T.U. pragul de peste  $10^5$  UFC/ml urină.

Pentru recoltarea urinei se recomandă tehnica jetului mijlociu din prima urină de dimineață sau la un interval de minimum 3 ore de la micțiunea precedentă.

Înainte de recoltare se face o toaletă locală cu apă și săpun a organelor genitale externe. Proba de urină, "curată prinsă în zbor", se recoltează din jetul mijlociu. Această tehnică este indicată pentru diagnosticul I.T.U. cu bacterii condiționat-patogene. Se elimină primul jet de urină, care are rolul de a spăla uretra de flora saprofită existentă la acest nivel și, fără a întrerupe urinarea, se recoltează jetul mijlociu într-un recipient steril (urocultor) – figura 4.

Urina se expediază în cel mai scurt timp posibil la laborator, unde va fi examinată în maxim 1-2 ore de la recoltare. Dacă nu se poate respecta acest interval, proba se refrigerază la  $+4^{\circ}\text{C}$  până în momentul prelucrării, urina fiind un excelent mediu de cultură, ceea ce poate duce la apariția unor rezultate fals pozitive.



Figura nr. 4: Urocultoare sterile

La laborator s-a efectuat inițial examenul direct macroscopic și microscopic al urinei.

- Examenul macroscopic, respectiv aspectul urinei nu oferă detalii privind conținutul în germeni, dar aceasta este în general tulbure în infecții urinare. Însă și o urină clară poate avea un conținut semnificativ de bacterii pentru o ITU. Turbiditatea urinei poate fi dată și de prezența unor săruri care precipită la rece.

- Examenul microscopic s-a făcut din urina omogenizată, necentrifugată sau din sedimentul urinar.

a). Frotiul Gram din urina omogenizată (necentrifugată) permite:

➤ un triaj privind calitatea probelor: prezența florei bacteriene mixte (inclusiv bacili gram-pozitivi), precum și a celulelor epiteliale scuamoase, arată o contaminare vaginală sau uretrală a probei;

➤ aprecierea leucocituriei și a bacteriuriei semnificative, respectiv a piuriei:

- prezența a cel puțin unei bacterii/câmp la obiectivul cu imersie indică o bacteriurie de peste  $10^5$  germeni/ml urină;

- prezența a  $\geq 1-2$  leucocite/câmp la obiectivul cu imersie indică cu certitudine piuria. De asemenea, prezența a  $> 10$  leucocite/mm<sup>3</sup> semnifică piuria.

b). Sedimentul urinar se examinează pe frotiuri colorate Gram și pe preparate native. Într-o infecție urinară se observă flora bacteriană și numeroase leucocite.

După examenul microscopic, se face însămânțarea și izolarea germenilor pe medii de cultură. Se folosește urocultura cantitativă, care permite determinarea numărului de germeni/ml de urină.

Se utilizează tehnica anșelor calibrate. Pentru aceasta se folosesc 2 anse calibrate (cu diametrul interior de aprox. 5 mm și 2,5 mm) care permit încărcarea unui volum de urină nediluată, omogenizată de 0,01 ml, respectiv 0,001 ml.

Pentru însămânțarea probelor de urină se utilizează geloză-sânge și un mediu selectiv lactozat (Mac Conkey, AABTL) sau medii cromogene. După o termostatare la 37°C, timp de 18-24 ore, se determină numărul de germeni/ml urină, după formula:

**Nr. germ/ml urină= nr. colonii x100 (respectiv 1.000).**

Se face media aritmetică a rezultatelor și se obține numărul de germeni/ml urină.

După termostatare, identificarea germenilor de pe mediile de cultură se realizează pe baza caracterelor morfotinctoriale, culturale și biochimice, baza identificării constituind-o testele biochimice.

Pentru toate tulpinile izolate din urocultură, se efectuează antibiograma (testarea sensibilității la antibiotice) –deoarece foarte multe

tulpini au dobândit rezistență la o serie de antibiotice, cel mai frecvent prin transfer de plasmide. Antibiograma se poate efectua prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer, sau prin metode automate care permit și determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI), conform standardului CLSI sau standardului EUCAST.

Rezultatele se exprimă în: sensibil (S), intermediar (I) și rezistent (R).

După analiza interpretativă a antibiogramelor se face încadrarea germenilor în fenotipuri de rezistență.

## 4. DIAGNOSTICUL DE LOCALIZARE AL I.T.U.

Infecția urinară este diagnosticată pe baza semnelor clinice, paraclinice și a datelor de laborator. Diagnosticul de localizare a I.T.U. este necesar pentru stabilirea conduitei terapeutice, aceasta având o durată și intensitate diferită, în funcție de localizarea joasă sau înaltă a infecției, precum și pentru prognosticul I.T.U., deoarece în pielonefrita cronică, după fiecare puseu de acutizare, deficitul funcțional renal progresează și poate duce la insuficiență renală.

Stabilirea diagnosticului de I.T.U. nu este suficientă pentru precizarea prognosticului și a tratamentului. Este necesară stabilirea sediului (înalt sau jos) al infecției urinare. Există numeroase teste care contribuie la precizarea localizării infecției. Utilizarea lor trebuie făcută cu discernământ, unele din ele nefiind lipsite de nocivitate pentru bolnav, altele fiind limitate de costul investigației și de necesitatea de a apela la servicii specializate de laborator. În plus, nici una dintre metode nu stabilește, cu certitudine, sediul infecției urinare. De aceea, pentru un diagnostic cât mai precis al sediului I.T.U., se vor corobora datele obținute prin mai multe metode cu semnele clinice.

Există numeroase metode care pot fi utilizate pentru precizarea localizării infecției urinare. Ele se împart în două tipuri: directe și indirecte.

- **Metodele directe** sunt destul de precise, dar sunt dificil de utilizat în practică, ele fiind invazive, agresive pentru bolnavi și cu o tehnică laborioasă. De aceea, ele se utilizează rar. Sunt reprezentate de: biopsia renală, metoda Fairley, metoda Stamey.

- **Metodele indirecte** sunt mai ușor de executat și sunt în general neinvazive, dar sunt mai puțin precise.

Pentru stabilirea cu certitudine a sediului infecției urinare este întotdeauna necesară coroborarea datelor de laborator (obținute prin metode directe și indirecte de investigație) cu semnele clinice, care pot sugera o infecție urinară joasă sau înaltă, precum și cu proba terapeutică, respectiv răspunsul la tratamentul antimicrobian (în mod special răspunsul la tratamentul în doză unică).

Semnele clinice pot sugera localizarea înaltă sau joasă a infecției. În infecția urinară înaltă întâlnim următoarele simptome care pledează pentru afectarea renală: stare generală alterată, cu febră (de obicei 38°C), frisoane, dureri lombare, manevra Giordano pozitivă.

Semnele clinice care pledează pentru o infecție urinară joasă sunt: polakiurie, disurie și dureri suprapubiene. Întrucât unele din aceste simptome, cum ar fi polakiuria și disuria, se pot întâlni atât în localizările înalte, cât și în cele joase ale infecției urinare, ele nu pot diferenția cu certitudine sediul I.T.U. Mai mult, unele dintre ele pot lipsi, I.T.U. fiind uneori asimptomatică, ceea ce îngreunează diagnosticul.

Proba terapeutică ne dă indicații valoroase. S-a constatat că, în infecții urinare joase, răspunsul terapeutic apare după o administrare unică de antibiotic sau după un tratament de scurtă durată, în timp ce infecțiile înalte necesită un tratament mai îndelungat.

Răspunsul la tratamentul antibiotic în doză unică, verificat bacteriologic, rămâne un test cu valoare practică. Metoda se poate utiliza când nu există alte metode de investigare.

## **4.1. METODE DIRECTE**

- Biopsia renală poate evidenția localizarea germenilor la nivelul parenchimului renal, prin examen histologic și însămânțări pentru examenul

bacteriologic. Biopsia renală nu este indicată ca o metodă de uz curent în diagnosticul de localizare al I.T.U. deoarece:

- este contraindicată în caz de infecție renală “activă”, existând riscul extinderii ei;

- leziunile de pielonefrită cronică sunt în focare, iar prin biopsie se poate recolta țesut afectat de procesul infecțios sau țesut indemn.

În practică nu se utilizează pentru precizarea localizării înalte a infecției.

- Tehnica Fairley de evidențiere a localizării I.T.U. prin spălarea vezicii urinare.

Fairley a fost primul care a observat ușurința cu care cistita poate să fie înlăturată prin spălarea vezicii urinare. El a utilizat această observație în diferențierea infecției înalte de cea joasă. După cateterizarea vezicii cu o sondă Foley sterilă, urmată de golirea ei, se instilează un antibiotic (neomicină, gentamicină) care se lasă în vezică 45-60 min. Se spală apoi vezica de antibiotic cu 2-3 l de ser fiziologic steril cald. Se colectează apoi urina. Dacă ea este infectată, infecția este înaltă, iar dacă ea este sterilă și se menține ca atare o perioadă de timp, infecția este joasă, vezicală. Metoda Fairley este una din cele mai precise tehnici utilizate, fiind citată ca tehnică de referință în diagnosticul de localizare al I.T.U.

- Tehnica Stamey - prin examen cistoscopic și cateterizarea celor două uretere, permite recoltarea și analizarea urinelor chiar de la nivelul tractului urinar superior. În paralel se pot face și determinări privind eliminarea leucocitelor, osmolaritatea urinară, cantitatea de creatinină urinară. Urina provenită de la nivelul rinichiului este analizată și prin examen microscopic direct. Deoarece cateterizarea ureterelor necesită o colaborare cu secția de urologie, metoda poate fi utilizată la un număr limitat de pacienți. Metoda Stamey, deși are o mare valoare diagnostică în localizarea I.T.U., este laborioasă, fiind recomandată în situații speciale.

## 4.2. METODE DE INDIRECTE

### a. Probele biologice

- Proteina C reactivă (CRP) este crescută în unele stări inflamatorii, fapt pentru care s-a recomandat utilizarea ei în evidențierea inflamației parenchimului renal. Ea nu suferă modificări în cistită, în schimb este crescută în pielonefrita acută.

La copii, proteina C reactivă este crescută în pielonefrita acută și revine la valorile normale după o săptămână de tratament, înainte de normalizarea VSH-ului (care ajunge la normal după 2-4 săptămâni). De aceea, ea poate fi utilizată în urmărirea răspunsului la tratamentul antimicrobian.

La adult, determinarea proteinei C reactive este mai puțin sensibilă, fiind mai puțin utilizată în precizarea localizării I.T.U., deoarece poate fi crescută și în alte procese inflamatorii acute.

- Beta 2 microglobulina este o proteină cu greutate moleculară mică, eliminată la nivelul rinichiului. O parte este metabolizată la nivelul tuburilor renale, în timp ce o cantitate mică se elimină prin urină. Excreția beta 2 microglobulinei este crescută la pacienții cu pielonefrită datorită leziunilor tubulare. În caz de leziuni ale tractului urinar inferior, eliminarea urinară a beta 2 microglobulinei nu este influențată. Determinarea beta 2 microglobulinei este considerată o metodă de elecție în localizarea I.T.U.

- Proteinuria se datorează tulburărilor funcționale tubulare din infecțiile urinare. Leziunile tubulare determină perturbări în metabolizarea proteinelor la nivelul tubului renal proximal. O mică cantitate de proteine este filtrată la nivelul glomerulului și este resorbită parțial la nivelul tubului proximal, unde este metabolizată. Proteinele care nu sunt supuse acestui proces sunt eliminate în urină și constituie proteinuria fiziologică. În cursul I.T.U. cu localizare înaltă se produc leziuni tubulare, care împiedică acest proces. Ca urmare, cantitatea de proteine reabsorbită și metabolizată la



nivelul tubului diminuează, ceea ce duce la creșterea cantității de proteine eliminate prin urină, ajungând la 0,5-1g/24 ore.

- Producții de degradare ai fibrinei – apar datorită procesului inflamator de la nivelul rinichiului, fără ca ei să fie creșcuți la bolnavii cu cistite.

- Enzimele urinare

Urina normală conține enzime plasmatică în cantități extrem de mici deoarece având o greutate moleculară mare nu trec prin filtrul renal. Excreția urinară de enzime poate fi modificată de o leucociturie, hematurie, bacteriurie, proteinurie, dezagregarea tumorilor maligne vezicale sau prostatice. Cele mai multe enzime care se pot identifica în urină provin sau de pe suprafața (membrana) celulelor epiteliale tubulare sau din citoplasma (lizozomii) acestora. Cea mai intensă activitate enzimatică lizozomală a fost observată în necroza tubulară din insuficiența renală acută.

*Lizozimul* este prezent în urme sau este absent în urina subiecților normali, dar este excretat în urină în cantitate crescută la pacienții cu afecțiuni tubulare renale, fără ca eliminarea să fie modificată în infecții urinare joase.

*Izoenzima 5 a lacticodehidrogenazei* se elimină în cantități crescute în caz de I.T.U. înalte, eliminarea nefiind influențată în I.T.U. cu localizare joasă.

*Betaglucuronidaza* a fost găsită în cantitate sporită în pielonefrite și normală în cistite. Ea este crescută în insuficiența renală acută și în rețetul rinichiului transplantat.

*N-acetilbetaglucosaminidaza* prezintă valori crescute în urină în PNA.

*Alaninaminopeptidaza* are valori crescute în urină în PNA sau în acutizarea PNC.

- Studiul leucocituriei - leucocituria sau piuria reprezintă un important test de laborator utilizat în diagnosticul I.T.U. Piuria este definită ca fiind

prezența a mai mult de 10 leucocite/câmp microscopic, într-o probă de urină centrifugată.

În laboratoare este utilizată frecvent determinarea leucocitelor eliminate pe unitatea de timp. Sedimentul Addis apreciază eliminarea leucocitelor/min. Se consideră că o leucociturie de 6000 leucocite/min sau mai mare, reprezintă o valoare patologică care ar pleda pentru o I.T.U. Unele laboratoare utilizează eliminarea leucocitelor/oră. Se consideră că o rată de excreție de 400000 leucocite/oră sau mai mare s-ar corela cu o I.T.U.

În prezent se consideră că metoda cea mai simplă și cea mai corectă de cuantificare a leucocituriei constă în examinarea urinei proaspete. Un număr  $\geq 10$  leucocite/mm<sup>3</sup> corespunde unei I.T.U.

În practică se utilizează bandelele / stripuri pentru evidențierea leucocituriei.

*Cilindrii leucocitari.* Leucocitele care provin de la nivelul rinichiului, atunci când sunt eliminate de la acest nivel într-o cantitate crescută, pot lua forma tubilor renali în care s-au format - cilindrii leucocitari, care pledează pentru originea renală a leucocitelor.

#### *Celulele strălucitoare - glitter cells - celulele Sternheimer-Malbin*

Sternheimer și Malbin au pus la punct o metodă de colorație a leucocitelor polimorfonucleare, bazată pe violet de gențiana și safranin. Metoda permite o diferențiere a leucocitelor provenite de la nivelul rinichiului de cele din căile urinare inferioare. Se consideră o I.T.U. localizată la nivelul tractului urinar superior, dacă numărul de celule strălucitoare depășește 10% din totalul de leucocite prezente în sedimentul urinar.

*Testele de provocare a leucocituriei* au la bază utilizarea de substanțe pirogene și corticosteroizi, care la bolnavii cu I.T.U. înaltă produc o eliminare crescută de leucocite. Testul se consideră pozitiv dacă numărul leucocitelor eliminate/minut s-a dublat.

Valoarea probei este limitată, pentru că nu toți pacienții cu I.T.U. înaltă răspund pozitiv la testul de provocare. Pot apare rezultate pozitive și la bolnavii cu alte afecțiuni renale, ca de exemplu la bolnavii cu glomerulopatii.

- Urocultura și tipizarea serologică a germenilor în stabilirea sediului I.T.U.

Uroculturile “țintite” din urina recoltată din bazinet sunt pozitive într-o infecție urinară înaltă, iar cele din urina vezicală sunt pozitive în cistite.

Urocultura și serotipizarea, pe lângă precizarea diagnosticului de I.T.U., pot fi utile în stabilirea sediului infecției urinare, iar în cursul recidivelor pot face diferențierea dintre recădere și reinfecție. În 80% din recidivele bolnavilor cu bacteriurie de origine renală este vorba de o “recădere”, dovedindu-se prin serotipizare, același germeni cu cel identificat inițial, în timp ce în 70% din cazurile de bacteriurie vezicală este vorba de o “reinfecție”, fiind evidențiat de fiecare dată un alt germeni infectan.

**b. Explorarea capacității funcționale a rinichiului** are o valoare importantă în diagnosticul localizării infecției urinare.

#### *Proba de concentrație*

Deficitul capacității de concentrație este prezent la pacienții cu infecții ale parenchimului renal și absent la cei cu infecție urinară joasă. În localizarea renală a I.T.U. proba de concentrație scade sub 800 mOsm/kg.

*Semnele de deficit funcțional tubular* sunt reprezentate de scăderea capacității de reglare acido-bazică, scăderea filtrației glomerulare și a clearance-ului cu PAH, creșterea de substanțe azotate în sânge (uree, creatinină).

**c. Examenle imagistice radiologice și ecografia renală** pot aduce date importante în diagnosticul de localizare al I.T.U., având o

valoare certă în I.T.U. înalte. Se efectuează: radiografie renală simplă, urografie, cistografie, pielografie ascendentă, tomografie computerizată.

**d. Metodele izotopice** sunt puțin utilizate pentru determinarea localizării I.T.U.

**e. Metodele imunologice** sunt utile în diagnosticul de localizare al I.T.U.

La stimulul produs de antigenele bacteriene organismul răspunde prin producerea de anticorpi care joacă un rol major în răspunsul imunologic din pielonefrită. În cazul infecțiilor urinare înalte, organismul răspunde prin producerea de anticorpi specifici în titru ridicat față de germele infectant. Anticorpii nu apar sau au un titru foarte mic în infecția urinară joasă.

- Evidențierea anticorpilor din serul bolnavilor cu I.T.U. - se face prin reacția de aglutinare simplă sau reacția de hemaglutinare pasivă. Metodele sunt importante în susținerea diagnosticului de infecție urinară, dar reflectă și afectarea parenchimului renal.

Titrul anticorpilor serici poate rămâne ridicat mult timp după ce urocultura se negativează. Astfel, persistența titrului înalt de anticorpi în ser nu indică întotdeauna persistența germenilor în rinichi.

- Evidențierea anticorpilor din urina bolnavilor cu I.T.U.

Anticorpii care apar în I.T.U. pot fi detectați și în urină. Ei pot fi produși în aparatul urinar sau în afara lui. Această dublă origine este o dovadă a reacției generale și locale a organismului. Anticorpii provin din circulația generală, prin intermediul filtrării glomerulare (leziuni glomerulare), fie din exudatul inflamator al interstițiului renal. Anticorpii pot fi produși în cantități mici și de vezica urinară, prostată și uretră.

Anticorpii de origine renală sunt atașați la suprafața microbilor infectanți și eliminarea lor în urină poate fi detectată prin testul

imunofluorescenței bacteriilor din sedimentul urinar, introdus de Thomas V. și colab. Studiul bacteriuriei prin imunofluorescență permite evidențierea anticorpilor fixați pe peretele bacteriilor din sedimentul urinar. În cazul unei infecții a parenchimului renal, bacteriile eliminate în urină au pe suprafața lor anticorpi, traducând un răspuns imunitar al organismului, răspuns care lipsește sau este foarte slab în infecțiile urinare joase.

Testul este pozitiv și la bolnavii cu bacteriurie asimptomatică.

Testul are o valoare mai redusă pentru precizarea sediului infecției urinare la copii, datorită răspunsului imunologic imperfect în copilărie.

Thomas V. raportează o corelare de 100% între metoda de imunofluorescență a bacteriilor urinare și metodele directe de determinare a sediului infecției.

Evidențierea anticorpilor fixați pe bacteriile din urină reprezintă o metodă valoroasă pentru diagnosticul de localizare a unei infecții urinare. Testul negativ poate fi considerat ca excluzând, o participare renală, iar testul pozitiv, cu foarte rare excepții, certifică participarea renală la infecția urinară. Metoda este simplă, neagresivă, repetabilă și aplicabilă în diagnosticul sediului infecțiilor urinare.

- Anticorpii față de proteina Tamm-Horsfall se găsesc în cantitate crescută în infecțiile urinare înalte. Proteina Tamm-Horsfall este o glicoproteină fibrilară, care este localizată la nivele diferite ale tubilor renali. Ea este prezentă în citoplasma celulelor tubulare renale normale și poate fi decelată în interstițiu în diverse stări patologice. Proteina Tamm-Horsfall este eliminată în cantități mici în urină la persoanele sănătoase. Având un grad de antigenitate, ea produce la indivizii normali anticorpi într-o cantitate redusă, anticorpi ce pot fi decelați în ser.

Atunci când se produce o leziune tubulointerstițială, nivelul anticorpilor circulanți față de această proteină este crescut. Anticorpii față de proteina Tamm-Horsfall din clasa IgG au fost evidențiați cu valori crescute la fete cu PNA, dar nu și la cele cu cistită (2, 19).

#### - Anticorpul față de lipidul A

Lipidul A reprezintă principalul factor de patogenitate al bacteriilor gram-negative. Este răspunzător de alterarea tisulară în mod direct, cât și prin activarea nespecifică a complementului, stimulare a limfocitelor B și producere de anticorpi. Valorile crescute ale anticorpilor de tip IgG față de componentele lipidice A ale bacteriilor gram-negative pot fi corelate cu severitatea I.T.U. La persoanele cu pielonefrită se semnalează titruri crescute de anticorpi protectivi față de lipidul A, mai evidente la cei cu infecții recurente.

#### - Imunitatea celulară și sediul I.T.U.

Pielonefrita este asociată cu o importantă depresie a imunității mediate celular, care ar putea fi utilizată pentru diagnosticul de localizare al I.T.U. Limfocitele T revin către valorile normale pe măsură ce pielonefrita evoluează spre vindecare.

Intradermoreacția (IDR) la tuberculină investighează imunitatea mediată celular. La copiii cu infecții urinare înalte s-a constatat o diminuare a răspunsului imun la IDR cu tuberculină, spre deosebire de copiii cu infecții urinare joase, la care nu apare acest fenomen, răspunsul fiind normal. Există deci un defect al imunității celulare la pacienții cu pielonefrită.

Stabilirea sediului I.T.U. este o etapă necesară în diagnosticul infecției urinare, pentru că de acesta depinde evoluția, prognosticul și durata tratamentului.

Din prezentarea metodelor actuale de evidențiere a sediului I.T.U. reiese că stabilirea acestuia se face cu dificultate. Faptul că în prezent există numeroase metode de stabilire a sediului infecției urinare, dovedește că fiecare dintre acestea are unele avantaje, cât și dezavantaje. Din această cauză, pentru un diagnostic cât mai precis al sediului I.T.U., se vor corobora datele obținute prin mai multe metode. Alegerea metodelor trebuie făcută cu discernământ, unele dintre ele nefiind lipsite de nocivitate

pentru bolnav, altele fiind limitate de costul investigației și de necesitatea de a apela la servicii specializate de laborator.

Progresele recente în stabilirea diagnosticului de localizare al I.T.U. și, mai ales, introducerea unor metode imunologice moderne, cum ar fi imunofluorescența germenilor din sedimentul urinar, deschid o perspectivă reală în evoluția, prognosticul și terapia infecției urinare.

În prezent, în uzul clinic pentru precizarea unui diagnostic de infecție urinară înaltă, există un **algoritm de diagnostic** compus din elemente clinice, biologice și paraclinice. Acest algoritm este compus din următoarele elemente:

- a) clinic: durere lombară, febră, polakiurie, disurie;
- b) biologic: sindrom inflamator nespecific (VSH accelerat, PCR în titru crescut, fibrinogen crescut, leucocitoză);
- c) sindrom urinar: urocultura cantitativă pozitivă, leucociturie ± hematurie, cilindrurie;
- d) alterarea probelor funcționale renale (proba de concentrație și clearance de creatinina)
- e) sindrom de afectare tubulară: eliminări urinare crescute de proteine cu greutate moleculară mică ( $\beta_2$  microglobulina) și de enzime tubulare cu greutate moleculară mare (izoenzima 5 a lactodehidrogenazei, N-acetilbeta - glucozaminidaza).
- f) examenele imagistice radiologice și ecografia renală pot aduce informații privind localizarea înaltă a I.T.U.

Deoarece în contextul unui sindrom febril de etiologie extrarenală se poate instala simptomatologia clinico-biologică pe care se bazează diagnosticul de infecție urinară înaltă, este necesară utilizarea unor teste care să dovedească că bacteriile izolate din urină provin de la nivel renal.

## 5. BIBLIOGRAFIE

1. Andronescu D., Olteanu D. – Pielonefritele, Ed. Medicală, București, 1996.
2. Angelescu M. – Terapia cu antibiotice, Ed. Medicală, București, 1998.
3. Berceanu Văduva Delia și colab. - Considerații asupra examenului citobacteriologic la femei, Medicina în evoluție, nr. 4/2004, 10-15.
4. Berceanu Văduva Delia - Curs de Bacteriologie specială – noțiuni de bază, Editura “Victor Babeș”, Timișoara, 2018.
5. Bryan Larsen, Gilles RG Monif. - Understanding the Bacterial Flora of the Female Genital Tract. Oxford Journals, Clin Inf Disease, (2001) Vol 32; 4: e69-e77.
6. Buiuc D., Neaguț M. - Tratat de microbiologie clinică – ediția a III-a. Ed. Medicală, București, 2009.
7. Ciucă T. - Boli transmisibile pe cale sexuală, Ed. Științifică, București, 1993.
8. Dugăeșescu Dorina - Microbiologie clinică, Ed. Eurostampa, Timișoara, 2013.
9. Dumitrașcu V. și colab. – Farmacologie – medicamente antimicrobiene, Ed. de Vest, Timișoara, 2007.
10. Gharthey JP, Carpenter C, Gialanella P, et al. - Association of bactericidal activity of genital tract secretions with Escherichia coli colonization in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2012;207:297.e1-8
11. Gilles R.G. Monif - Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 5<sup>th</sup> edition Parthenon, ISBN 1842142097, 2004, 420-425.
12. Gluhovschi Gh., Drăgan Iuliana și colab. – Infecția tractului urinar în practica medicală, Ed. Helicon, Timișoara, 1992.
13. Grigoraș D., Vasile Liliana - Principii de screening și studiul infecției cu Papilloma virus uman în cancerul de col uterin, Ed. Eurobit, Timișoara, 2002.
14. Inglis T.J.J. – Microbiology and Infection. Churchill Livingstone, 2007.
15. Jehl F., Chomarar Monique, Weber Michele, Gerard A. – De la antibiogramă la prescripție, Ed. Științelor Medicale, București, 2004.
16. Licker Monica, Moldovan Roxana și colab. - Curs de microbiologie specială – vol. I – bacteriologie. Ed. Eurostampa, Timișoara, 2008.



17. Licker Monica, Nicoară Emilia și colab. – Ghid pentru prevenția multirezistenței bacteriene. Ed. Eurobit, Timișora, 2011.
18. Licker Monica, Hogeia Elean, Crăciunescu Mihaela, Horhat Florin, Berceanu Văduva Delia, Dugăsescu Dorina și colab. - Microbiologie generală- îndreptar de lucrări practice, eBook- umft, 2019.
19. Licker Monica, Hogeia Elean, Crăciunescu Mihaela, Horhat Florin, Berceanu Văduva Delia, Dugăsescu Dorina și colab. - Microbiologie specială - îndreptar de lucrări practice, eBook- umft, 2019.
20. Moldovan Roxana și colab – Curs de microbiologie medicală – vol. II, lito UMFT, 2005.
21. Moldovan Roxana, Licker Monica și colab. - Curs de microbiologie specială – vol. I – bacteriologie, Ed. "Victor Babeș" Timișoara, 2013.
22. Moldovan Roxana, Licker Monica și colab. - Lucrări practice de microbiologie, Ed. "Victor Babeș" Timișoara, 2013.
23. Murray R. P., Kobayashi S. G., Pfaller A. M. I., Rosenthal S. K. – Medical Microbiology, Wolfe Imprint., 1994.
24. Shamim Mumtaz, Mumtaz Ahmad, Irum Aftab, Naeem Akhtar, Masood ul Hassan, Abdul Hamid - Aerobic vaginal pathogens and their sensitivity pattern. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2008;20(1):113- 117.
25. Verhelst, R., H. Verstraelen, G. Claeys, G. Verschraegen, L. Van Simaey, C. De Ganck, E. De Backer, M. Temmerman, and M. Vaneechoutte. - Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. BMC Microbiol. 2005, 5:61.
26. Yann Neuzillet, Kurt G. Naber, Giancarlo Schito, Laura Gualco, Henry Botto - French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. Médecine et maladies infectieuses 2012;42:66–75