

6. Torres Y., Mendoza F., Garsia F et al. Epidemiological prospective study in inflammatory bowel disease in Aljarafe region (Seville). *J Crohn's Colitis* 2010; 4: S107.
7. Kelvin T. Thia, Edward V. Loftus, William J. Sandborn, Suk-Kyun yang. An update on the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3167-3182.
8. Qin Ouyang, Rakesh Tandon, Goh K L et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*; 2006; 21: 1772-1782.
9. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 7-27.
10. Vazquez-Rodriguez S., Carpio D., Soto S. et al. Inflammatory bowel disease in Pontevedra, northwest of Spain: Higher incidence and prevalence than previously reported. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: S112.
11. Goldis A., Dobru D., Bancu L. et al. Epidemiological aspects of IBD in the western part of Romania. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: S111.
12. Gheorghe C., Pascu O., Gheorghe L. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1153-9.
13. Wierska-Drapalo A., Jaroszewicz J., Flisiak R. et al. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2630-3.
14. Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z. et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 405-409.
15. Sincic BM, Vucelic B., Persic M. et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 437-444.

CORELAȚII DINTRE PROCESELE DE PEROXIDARE LIPIDICĂ, SISTEMUL ANTIOXIDANT ȘI INFECȚIA HELICOBACTER PYLORI LA PACIENȚII CU DIFERITE VARIANTE DE EVOLUȚIE ALE ULCERULUI DUODENAL

Ghenadie Bezu, Ion Arteni, Ion Țibîrnă

Catedra medicină internă nr.3 U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu”

Summary

The correlation between lipid peroxidation processes, antioxidant system and Helicobacter pylori infection in patients with various forms of evolution of duodenal ulcer

The results of comparative analysis of clinical clues to explore complex paraclinic registered 104 patients with duodenal ulcer were conventionally defined two clinical groups: the benign variant and severe duodenal ulcer. Regardless of the presence or absence of H. pylori infection in both groups of patients were confirmed increased activity of lipid peroxidation system and decreased activity of antioxidant system compared with controls and these changes were significantly more pronounced in patients with H. pylori associated duodenal ulcer.

Rezumat

În rezultatul analizei comparative a indicilor clinico-paraclinici înregistrați la explorarea complexă a 104 bolnavi cu ulcer duodenal s-au definit convențional două grupuri clinice: cu variantă de evoluție benignă și severă de ulcer duodenal. Indiferent de prezența sau lipsa infecției *H.pylori*, în ambele grupuri de pacienți s-au atestat creșterea activității sistemului de peroxidare

lipidică și scăderea activității sistemului antioxidant comparativ cu lotul martor și aceste modificări au fost semnificativ mai pronunțate la pacienții cu UD *H.pylori* asociat.

Actualitatea temei

Ulcerul duodenal (UD) este o patologie cu ulcerogeneză multifactorială, în care infecția cu *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) și hiperaciditatea gastrică reprezintă elementele esențiale [4,8,11,12,13]. Conform studiilor multicentrice, persistența *H. pylori* cauzează mai mult de 90% ulcer duodenal și mai mult de 80% ulcer gastric, infecția helicobacteriană fiind considerată una dintre cele mai răspândite infecții umane [5,7,9]. Deoarece doar aproximativ 10% din persoanele infectate cu *H.pylori* dezvoltă UD, se presupune interacțiunea convergentă în geneza maladiei a mai multor factori, unii definind virulența bacteriei, iar alții caracterizând capacitatea și mijloacele de apărare ale mucoasei gastroduodenale [1,10,13].

Actualmente este cert dovedit rolul proceselor de peroxidare lipidică (POL) și a sistemului antioxidant (SAO) în ulcerogeneză cu producerea în exces a radicalilor liberi ai oxigenului, produșilor primari și finali ai lipoperoxidării [2,3,14].

Scopul cercetării

Studierea corelațiilor dintre procesele POL, SAO și infecția *H.pylori* la pacienți cu diferite variante de evoluție a UD în recrudescență.

Material și metode

În studiu au fost incluși 104 bolnavi cu UD în acutizare: 54 pacienți cu UD *H.pylori* asociat (vârsta medie $31,0 \pm 1,2$ ani) și 50 pacienți cu UD *H.pylori* neasociat (vârsta medie $36,8 \pm 1,2$ ani). Toți bolnavii au fost investigați conform unui protocol standard: fibrogastroduodenoscopia cu biopsia mucoasei gastroduodenale (2 piese de material biptic din regiunea antrului, 2 piese din corp); *H.pylori* a fost identificat în materialul biptic complex prin testul ureazic rapid, histologic și serologic.

Pentru estimarea activității POL au fost determinate concentrațiile de conjugate diene (CD), conjugate trienice (CT) și nivelele de baze Schiff în plasmă. Activitatea SAO a fost apreciată prin determinarea concentrației de ceruloplasmină (CP), transferină (TR), precum și coeficientul CP/ TR. Lotul martor a fost constituit din 42 persoane practic sănătoase.

Rezultate și discuții

În rezultatul analizei comparative a indiciilor clinico-paraclinici înregistrați la explorarea complexă a 104 bolnavi cu ulcer duodenal s-au definit convențional două grupuri clinice: grupul **A** - cu variantă de evoluție benignă a bolii - 85 pacienți (81,7%) și grupul **B** - cu variantă de evoluție severă de boală ulceroasă - 19 pacienți (18,3%).

În grupul A boala s-a instalat treptat, fără dureri acute și fenomene de dispepsie manifestă, pofta de mâncare era păstrată iar defectul ulceros s-a constituit în medie după cca $3,4 \pm 0,9$ ani din momentul semnalării primelor acuze. În acutizări mai rar au fost invocate dureri intense. Semnele dispeptice mai des atestate în acest grup au fost grețurile (55,2%) și aproape excepțional, vomele (7,3%). Nici unul dintre ei nu a prezentat deficit ponderal. Termenii medii de cicatrizare a defectului ulceros, conform materialelor de examen endoscopic, în funcție de dimensiunile defectului, s-a încadrat în intervalul de 14–28 zile. Recidivele nu au survenit mai des decât una la 2 ani. În perioada de remisiune acești pacienți erau în deplină capacitate de muncă.

Altele au fost datele la bolnavii cu variantă de evoluție severă de boală ulceroasă (grupul **B**), la care debutul mai des a fost acut, uneori chiar prin complicații grave ale ulcerului - perforație sau hemoragie digestivă. Defectele ulceroase au fost depistate la ei după cca $2,5 \pm 6,5$ ani de la primele semne morbide. Practic la toți sindromul dureros a fost intens pronunțat, iar în 47,8% cazuri durerile au fost permanente. Semnele dispeptice prezente au fost grețurile și voma (73,3% și respectiv 58,9%). Recurențele bolii au fost anuale, iar termenii medii de cicatrizare a

ulcerelor au fost de cca $48 \pm 5,7$ zile. Apetitul s-a păstrat și la acești pacienți, dar 43,5% din ei au fost subponderali, deficitul de masă corporală a fost și mai pregnant la 22,4% în perioada de acutizare și se definea prin citofobie. Pentru obținerea remisiunii a fost necesară o perioadă mai mare de tratament ce presupunea și un interval mai lung de incapacitate de muncă (în medie $53,2 \pm 8,4$ zile). Din cauza bolii 31,1% din acești pacienți s-au văzut nevoiți să-și remanieze condițiile de muncă sau să se recalifice.

Datele de explorare a parametrilor ce specifică activitatea POL în plasma sangvină la bolnavii cu evoluție benignă și severă a UD sunt prezentate în tabelul 1, din care rezultă, că în funcție de varianta de gravitate evolutivă a bolii diferă expresia dereglărilor POL. Astfel, în grupul de pacienți cu evoluție benignă a bolii concentrația CT a constituit $2,23 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/l}$, fiind ne semnificativ crescută în raport cu indicii normativi ($P > 0,05$). Nivelul CD a depășit valorile normale și a atins $11,64 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/l}$ ($P < 0,01$). Nivelul de baze Schiff în plasma pacienților cu evoluție benignă a bolii a fost mai înalt decât în lotul martor de aproximativ de 1,5 ori și a constituit $2,29 \pm 0,14$ u.c ($P < 0,001$).

Tabelul 1

Valorile produșilor POL în plasma sangvină a bolnavilor cu ulcere duodenale cu diferite variante de evoluție

Lotul examinat	Produși POL		
	CT ($\mu\text{mol/l}$)	CD ($\mu\text{mol/l}$)	Baze Schiff (u.c.)
UD cu evoluție benignă (A)	$2,23 \pm 0,11$	$11,64 \pm 0,27^{**}$	$2,29 \pm 0,14^{***}$
UD cu evoluție severă (B)	$3,12 \pm 0,19^*$	$15,64 \pm 0,68^{***}$	$3,46 \pm 0,12^{***}$
Lotul martor	$2,09 \pm 0,14$	$8,87 \pm 0,55$	$1,47 \pm 0,03$

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

În grupul de pacienți cu evoluție severă a bolii activarea rapidă a POL a determinat creșterea tuturor produșilor peroxidici și valorile lor medii devansau semnificativ atât indicii respectivi ai persoanelor din lotul martor, cât și parametrii grupului cu evoluție benignă a bolii. Nivelul CT în plasma bolnavilor din acest grup clinic a fost de 1,5 ori mai înalt decât valorile normale și a constituit $3,12 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/l}$ ($P < 0,001$). Acest indice a fost cert majorat și în comparație cu grupul pacienților cu evoluție benignă a bolii ($P < 0,001$). Concentrația CD la pacienții cu evoluție severă a ulcerului a constituit $15,64 \pm 0,68$ $\mu\text{mol/l}$, ceea ce ar fi de 1,8 ori mai mare decât în lotul martor ($P < 0,001$) și de 1,3 ori decât la pacienții cu evoluție benignă a bolii ($P < 0,001$). Concentrația de baze Schiff în plasma pacienților grupului B a constituit în medie $3,46 \pm 0,12$ u.c, ceea ce este de 2,4 ori mai mare în raport cu valorile normale ($P < 0,001$) și de 1,5 ori în raport cu indicii bolnavilor cu evoluție benignă a bolii ($P < 0,001$).

Analizând rezultatele activității sistemelor de protecție antioxidativă am constatat, că bolnavii din ambele grupuri au prezentat scăderea valorilor plasmatică de CP cât și de TR (Tabel 2). La bolnavii cu evoluție benignă a bolii concentrația CP s-a diminuat cu 35,9%, iar la bolnavii din grupul cu evoluție severă – cu 43,3%, și a constituit respectiv $113,80 \pm 10,93$ și $100,69 \pm 6,04$ u.c. Scăderea concentrației CP în comparație cu lotul martor a fost concludentă ($P < 0,001$).

Dinamica reducerii concentrației TR în plasmă a fost calitativ alta. În grupul de control indicii medii au constituit $131,08 \pm 6,56$ uc. Scăderea maximă a nivelului TR s-a determinat la pacienții cu evoluție benignă a bolii și a constituit $80,74 \pm 8,32$ uc., ($P < 0,001$). Concentrația TR din plasma pacienților din grupul B a fost diminuată ne semnificativ și a constituit $109,39 \pm 9,77$ uc. ($P > 0,05$). Divergențele indicilor medii ai concentrației de TR la bolnavii cu evoluție benignă și severă la fel au fost statistic neconcludente ($P > 0,05$).

Activitatea enzimelor SAO în plasma bolnavilor cu diferite variante de evoluție ale ulcerului duodenal

Lotul examinat	Produși SAO		
	Ceruloplasmina (CP) (u.c.)	Transferina (TR) (u.c.)	Indicele CP/TR
UD cu evoluție benignă (A)	113,84±10,93**	80,74±8,32***	1,82±0,20***
UD cu evoluție severă (B)	100,69±6,04***	109,39±9,77***	0,95±0,10***
Lotul martor	177,53±12,70	131,08±6,56	1,35±0,02

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ diferențe semnificative cu lotul martor

Rezultatele cercetărilor efectuate au constatat, că nivelul parametrilor biochimici este influențat direct de evoluția UD. În puseul acut UD asociază activarea proceselor POL cu acumularea lor excesivă în eritrocite și, în special, în serul sangvin, iar în sistemul antioxidant de protecție se produce și diminuarea dezechilibrată a enzimelor funcționale. Cele din urmă indică, că procesele intensive de peroxidare lipidică determină epuizarea rapidă a enzimelor fermentative cu diminuarea activității de protecție antiperoxidică și creșterea sindromului de intoxicație endogenă.

Modificările în sistemul POL/SAO au fost diferite și în grupurile de pacienți cu UD asociat și neasociat cu infecție *H.pylori* (Tabele 3, 4). Indiferent de prezența sau lipsa infecției *H.pylori*, în ambele grupuri de pacienți s-au atestat creșterea activității sistemului de peroxidare lipidică și scăderea activității sistemului antioxidant comparativ cu lotul martor și aceste modificări au fost semnificativ mai pronunțate la pacienții cu UD *H.pylori* asociat, probabil prin faptul că *H.pylori* stimulează formarea citotoxinelor și a altor factori care mențin reacția inflamatorie locală în mucoasa gastroduodenală [8].

Astfel, în grupul de pacienți cu UD *H.pylori* neasociat concentrația CT a crescut ne semnificativ în raport cu indicii normativi și a constituit $2,12 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$ ($P > 0,05$), în timp ce valorile CD și baze Schiff au crescut semnificativ și au constituit respectiv $10,44 \pm 0,21 \mu\text{mol/l}$ ($P < 0,05$) și $2,30 \pm 0,11$ u.c. ($P < 0,001$). La pacienții cu UD *H.pylori* asociat toți indicii produșilor POL au fost semnificativ majorați.

Valorile produșilor POL în plasma sangvină a bolnavilor cu ulcere duodenale în dependență de prezența infecției *H.pylori*

Lotul examinat	Produși POL		
	CT ($\mu\text{mol/l}$)	CD ($\mu\text{mol/l}$)	Baze Schiff (u.c.)
UD <i>H.pylori</i> neasociat (n=50)	2,12±0,13	10,44±0,21*	2,30±0,11***
UD <i>H.pylori</i> asociat (n=54)	3,23±0,15*	14,35±0,53***	3,37±0,09***
Lotul martor	2,09±0,14	8,87±0,55	1,47±0,03

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

**Activitatea enzimelor SAO în plasma bolnavilor cu ulcere duodenale
în dependență de prezența infecției *H.pylori***

Lotul examinat	Produși SAO		
	Ceruloplasmina (CP) (u.c.)	Transferina (TR) (u.c.)	Indicele CP/TR
UD <i>H.pylori</i> neasociat (n=50)	140,61±9,22**	98,55±8,27***	1,63±0,19***
UD <i>H.pylori</i> asociat (n=54)	105,53±8,07***	102,65±9,63***	0,89±0,11***
Lotul martor	177,53±12,70	131,08±6,56	1,35±0,02

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ diferențe semnificative cu lotul martor

Activitatea enzimelor SAO a fost semnificativ scăzută atât la bolnavii cu UD *H.pylori* asociat, cât și la cei cu UD *H.pylori* neasociat comparativ cu lotul martor. La bolnavii cu UD *H.pylori* asociat comparativ cu cei cu UD *H.pylori* neasociat s-a atestat o scădere semnificativă a CP (105,53±8,07 u.c. și 140,61±9,22 u.c. respectiv, $P < 0,01$), în timp ce activitatea TR a avut o tendință de scădere mai importantă la bolnavii cu UD *H.pylori* neasociat ($P > 0,05$). Aceasta denotă decompensarea esențială și pronunțată a sistemului de protecție antioxidantă, în special, la bolnavii cu UD *H.pylori* asociat, fiind determinată de modificarea relativă a rezervelor endogene de mecanisme de protecție, care sunt de valență decisivă pentru caracterele patologice și care se redresează mult mai dificil decât agresiunea exogenă.

Totodată, toți bolnavii cu varianta severă de evoluție a UD erau *H.pylori* asociat. Astfel că gradul de dereglări ale POL/SAO ar putea fi influențat și de genotipul *H.pylori*.

Concluzii

1. La explorarea complexă a bolnavilor cu ulcer duodenal s-au definit convențional două grupuri clinice: cu varianta de evoluție benignă și severă de boală ulceroasă;
2. Indiferent de prezența sau lipsa infecției *H.pylori*, în ambele grupuri de pacienți s-au atestat creșterea activității sistemului de peroxidare lipidică și scăderea activității sistemului antioxidant comparativ cu lotul martor și aceste modificări au fost semnificativ mai pronunțate la pacienții cu UD *H.pylori* asociat.

Bibliografie

1. CHATTOPADHYAY S., DATTA S., CHOWDHURY A., et al. //J. Clin. Microbiol. 2002 Jul; 40(7), p.22-26.
2. DAVIES G.R., SIMMONDS N.G., STEVENS T.R. et al.//Gut.- 1992.-nr.33 (11).-p.1467-1472
3. DEJUCA D. Stresul oxidativ în bolile digestive. //Clinica III Medicală.- UMF, Cluj-Napoca.-1997.- p.10.
4. DOOLEY C.P., COHEN H., FITZGIBBONS P.L., et al. //Engl. J. Med. 1989; 321, p.1562–1566.
5. ERNST P. B., GOLD B. D. //Annu. Rev. Microbiol. 2000. 54, p.615–640.
6. GARNER J. A., COVER T. L. //J. Infect. Dis. 1995, 172, p.290–293.
7. GIUDICE D., PARSONNET J., RAPPOUOLI R. // Science. 1999, 284, p.1328–1333.
8. HAMLET A. // Gastroenterology. 1999, 116 259-268.
9. POUNDEYR R.E. //Aliment. Pharmacol. Ther.2005, 6, p.33-39.
10. REGULA J., HENNIG E., BURZYKOWSKI T., et al. //Digestion. 2003;67(1-2), p. 25-31.

11. МЕЛЬНИКОВ В., АРЗУМАНЯН А. // Журн. Микробиол., 2000, №6J, с.108-112.
12. СКЛЯНСКАЯ О.А., ЛАПИНА Т.Л. и др. //Архив патологий 1998, №66 с.45-47.
13. ЦИММЕРМАН Я.С. // Клин, мед. №4-2001, 67-69.
14. ВАЙНШТЕЙН С.Г., ЗВЕРШХАНОВСКИЙ Ф.А., ГРИВЕНКО Г.П. //Терапевтический архив.-1984.-№2.- с.26-28.

ROLUL INFECȚIEI *HELICOBACTER PYLORI* ÎN RECURENȚELE ULCERELOR DUODENALE

Ion Arteni, Ion Țibîrnă, Ghenadie Bezu

Catedra Medicină Internă nr. 3 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The role of Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer recurrences

Study on a group of 37 patients with multiple duodenal ulcers (clinical and endoscopic remission), with incomplete eradication of infection with *Helicobacter pylori*, reports about increasing ulcer recurrences according to a high degree of contamination of gastric mucosa with *Helicobacter pylori*, during the first year of surveillance. Degree of infection of gastric mucosa with *Helicobacter pylori* at the end of the treatment, in clinical- endoscopic on car remission, can serve as a criterion to forecast the development of duodenal ulcer recurrences.

Rezumat

Studiul efectuat pe un lot de 37 bolnavi cu ulcere duodenale multiple (remisie clinico-endoscopică) cu eradicarea incompletă a infecției *Helicobacter pylori*, relatează despre creșterea numărului recurențelor ulceroase în funcție de gradul sporit de contaminare a mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori*, pe parcursul primului an de supraveghere. Gradul de infectare a mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori* la sfârșitul tratamentului, în cazul remisiunii clinico-endoscopice, poate servi ca criteriu de prognozare a dezvoltării recurențelor ulcerului duodenal.

Actualitatea temei

Este cunoscut, că persistența infecției *Helicobacter pylori* în mucoasa gastrică poate avea rol declanșator sau poate participa în mecanismele patogenice, multiple afecțiuni ale tractului digestiv, în deosebi a ulcerului gastroduodenal [2,5,9]. Determinarea infecției *Helicobacter pylori* este extrem de importantă pentru instituirea unui tratament adecvat, necesar vindecării rapide a ulcerului duodenal și reducerii numărului de recurențe ulceroase [1,4,7,8].

Observațiile mai multor studii în domeniu au demonstrat că prezența sau asocierea acestui agent microbial în cazul ulcerului duodenal vindecat induce recidive frecvente [3,13].

În literatura de specialitate există comunicări unice referitor la dezvoltarea recurențelor ulceroase în dependență de gradul de infectare al mucoasei gastrice cu agentul microbial *Helicobacter pylori*.

Scopul studiului

Aprecierea corelației între frecvența recurențelor ulceroase și gradul de infectare al mucoasei gastrice cu infecția *Helicobacter pylori*.

Material și metode

A fost studiată pe parcursul primului an frecvența recurențelor ulceroase la 37 de pacienți cu ulcere duodenale multiple (25 bărbați și 12 femei), după atingerea remisiei clinico-endoscopice. Limitele de vîrstă ale pacienților au fost între 15 și 57 ani, vîrsta medie alcătuiind $31,7 \pm 1,1$ ani. Diagnosticul a fost confirmat în baza datelor clinico-anamnestice și paraclinice cu utilizarea următoarelor probe clinico-instrumentale: