

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU "**

Cu titlu de manuscris  
CZU [616.33+616.342]-002.44-005.1-08

**MOCANU GHENADIE**

**ULCERELE ACUTE HEMORAGICE GASTRODUODENALE: PARTICULARITĂȚI  
ETIOPATOGENETICE, CLINICO-ENDOSCOPICE ȘI DE TRATAMENT**

14.00.27 – chirurgie

Autoreferat al tezei de doctor în medicină

**Conducător științific:**

**Doctor habilitat în medicină GUȚU EUGEN**

**Autorul:**

**MOCANU GHENADIE**

Chișinău 2006

## CARACTERISTICA GENERALĂ A LUCRĂRII

**Actualitatea problemei.** Ulcerele acute gastroduodenale reprezintă o complicație frecventă la pacienții cu sepsis, șoc, insuficiență poliorganică și, de asemenea, după traumatisme, combustii extinse și intervenții chirurgicale voluminoase, sau se dezvoltă în consecința ingestiei de durată a medicamentelor ulcerogene, ca aspirina sau remediile antiinflamatorii nesteroidiene (RAINS) (Ghidirim Gh et al., 1992; Kawakubo K et al., 2002; Yang YX et al., 2003; Sprit MJ., 2004; Leucuța A et al., 2004; Abbas AE et al., 2005). Ulcerele acute gastrice și duodenale reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale hemoragiei din segmentele superioare ale tractului digestiv, rata lor constituind 9%-10% (Cicala E et al., 1993; Barkun A et al. 2003). Apariția ulcerelor acute hemoragice gastroduodenale (UAHGD) complică semnificativ evoluția maladiei la bolnavii critici, iar letalitatea în caz de hemoragie nestopată atinge 50%-77% (Maloman E et al., 1993; Kupfer Y et al., 2000; Sporea I et al., 2003).

Conform viziunilor contemporane, există două grupe de bază ale factorilor etiologici, care contribuie la dezvoltarea UAHGD. Prima grupă, prezentată de factorii externi de agresiune (remediile medicamentoase ulcerogene, noxe profesionale, etanolul), provoacă leziuni exogene. Acțiunea factorilor din a doua grupă, asociați cu stările critice ale bolnavilor, provoacă leziuni endogene (Ghidirim Gh et al., 1995; Radu C et al., 2001; Cook DJ et al., 2001; Yang YX et al., 2003). Deși există opinia comun acceptată în literatura medicală despre patogeniza policomponentă a maladiei, rolul principal în care deține hipersecreția gastrică, dereglarea factorilor intragastrici de protecție și ischemia tranzitorie a peretelui gastroduodenal (Maloman E et al., 1992; Konturek SJ et al., 1999; Dumitrașcu D et al., 2002), rămâne neelucidat rolul mecanismelor fiziopatologice componente în dezvoltarea UAHGD de diversă etiologie. Este, de asemenea, puțin studiată dependența particularităților clinice, endoscopice și de laborator, ale hemoragiei din leziunile acute ale mucoasei gastroduodenale de semnele morfologice de bază și etiologia UAHGD.

Conform datelor literaturii medicale, majoritatea bolnavilor cu UAHGD pot fi tratați cu succes prin metode non-chirurgicale, inclusiv tratament antisecretor și terapie de eradicare a *Helicobacter pylori* (HP), hemostază endoscopică (HE), terapie simptomatică nespecifică și corecția patologiei de bază (Maloman E et al., 1994; Drug V et al., 2002; Stollman N et al., 2005).

Însă, este departe de a fi rezolvată problema evaluării obiective a eficacității terapiei antisecretorii administrate, care se efectuează la ora actuală doar retrospectiv, în baza analizei rezultatelor tratamentului. Rămâne neclară problema alegerii preparatelor acid-supresorii, dozelor optime și regimului de administrare a acestora în perioada acută a hemoragiei.

La moment coexistă patru scheme de eradicare a HP din mucoasa gastroduodenală (terapia mono-, bi- tri- și quadricomponentă) (The Maastricht Consensus, 1997). Totodată, aplicarea unei anumite scheme de tratament se efectuează empiric, doar în baza rezultatului pozitiv a uneia din metodele diagnostice la prezența infecției HP, fiind în mare măsură determinată de experiența clinică personală și preferințele medicului și neluând în considerație gradul de contaminare a mucoasei gastroduodenale cu bacterii.

Implementarea pe larg a metodelor contemporane de HE a permis obținerea unui progres considerabil în tratamentul hemoragiilor din ulcere acute gastroduodenale (Cicala E., 1992; Parro GB et al., 1997; Costea I et al., 2004). Totodată, nu sunt determinate definitiv indicațiile către aplicarea terapiei endoscopice primare și repetate, iar evaluarea rezultatelor este dificilă.

Teoretic, intervenția chirurgicală trebuie să asigure hemostaza definitivă în hemoragia activă persistentă și să fie însoțită de letalitate joasă. Însă indicațiile, termenii executării și volumul optimal de intervenție chirurgicală în hemoragiile din ulcere acute gastroduodenale nu sunt determinate definitiv.

Prin urmare, problema UAHGD rămâne actuală pentru medicina clinică. Nu sunt clarificate definitiv mecanismele patogenetice de dezvoltare ale acestora, iar opiniile privitor la diagnosticul, tratamentul medicamentos, endoscopic și operator sunt contradictorii (Ghidirim Gh et al., 1992; Spănu A et al., 2002; Barkun A et al., 2003).

**Scopul lucrării:** În baza cercetării particularităților etiopatogenetice, clinice și endoscopice a spori eficacitatea tratamentului bolnavilor cu ulcere acute hemoragice gastroduodenale.

### **Obiectivele de bază ale studiului:**

1. Stabilirea corelației semnelor principale clinice, endoscopice și de laborator cu particularitățile morfologice și etiologia ulcerelor acute hemoragice gastroduodenale.
2. Evaluarea rolului corelației dintre funcția de acidoproducere a stomacului și nivelul factorilor de protecție intragastrici în dezvoltarea și evoluția ulcerelor acute hemoragice gastroduodenale de diversă etiologie.
3. Studiarea particularităților modificărilor morfologice ale mucoasei gastrice la bolnavii cu ulcere acute hemoragice gastroduodenale în funcție de etiologia acestora, prezența infecției *Helicobacter pylori* și evaluarea influenței acestora asupra evoluției maladiei.
4. Determinarea eficacității terapiei antisecretorii și de eradicare a *Helicobacter pylori* și argumentarea schemelor individuale raționale a administrării acestora la bolnavii cu ulcere acute hemoragice gastroduodenale.
5. Argumentarea indicațiilor către hemostaza endoscopică și studiarea eficacității terapiei endoscopice primare și repetate în funcție de particularitățile clinice și anatomice ale ulcerelor acute hemoragice gastroduodenale.

### **Elementul științific novator:**

A fost demonstrat, că severitatea hemoragiei din ulcerele acute hemoragice gastroduodenale caracterizată prin criteriile clinice, endoscopice și de laborator, corelează direct cu etiologia și particularitățile morfologice ale UAHGD.

A fost stabilit în premieră, că nivelul înalt al acidității gastrice, de rând cu dereglarea mecanismelor intragastrice de protecție determină nu doar faptul dezvoltării UAHGD, ci și severitatea mai mare a hemoragiei inițiale și influențează nefavorabil evoluția epizodului hemoragic, micșorând eficacitatea terapiei antisecretorii și endoscopice.

S-a dovedit, că fonul predispozant de bază pentru dezvoltarea ulcerelor acute hemoragice gastroduodenale în cazul acțiunii factorilor lezionali exogeni (aspirina, RAINS și alcool) este gastrita cronică activă, condiționată în mare măsură de infecția *Helicobacter pylori*.

S-a demonstrat în premieră eficacitatea redusă a dozelor standard ale preparatelor antisecretorii pentru menținerea nivelului stabil înalt al pH-ului intragastric la bolnavii cu UAHGD. S-a stabilit, că doar sporirea individuală a dozelor remediilor acid-supresorii în baza rezultatelor pH-metriei intragastrice prin monitorizare timp de 24 ore (aproximativ de 1,5-2 ori comparativ cu dozele standard), permite obținerea suprimării stabile a acidității și optimizarea proceselor de hemostază spontană în ulcerul acut gastroduodenal.

S-a dovedit eficacitatea înaltă și inofensivitatea utilizării pe larg a hemostazei endoscopice prin injectarea trombinei și adrenalinei în stoparea hemoragiei din UAHGD. S-a stabilit, că factorii potențial capabili să reducă succesul terapiei endoscopice sunt hemoragia activă, pierderile sangvine inițiale severe și diametrul considerabil al defectului ulceros.

**Valoarea practică.** În rezultatul investigațiilor efectuate:

- a fost elaborată și implementată în practică metoda de evaluare a funcției secretorii a stomacului cu utilizarea pH-metriei intragastrice prin monitorizare timp de 24 ore în condițiile terapiei antisecretorii deja inițiate. Aplicarea clinică a metodei a demonstrat, că rezultatele acesteia sunt obiective și pot fi utilizate pentru evaluarea măsurilor curative la bolnavii cu UAHGD;

- a fost precizată și implementată în practica clinică metoda examenului morfometric histologic a gastrobiopitelor, care permite evaluarea obiectivă și cantitativă a gradului de manifestare al modificărilor patologice ale mucoasei gastrice, fiind fon predispozant de bază în dezvoltarea UAHGD la o parte semnificativă de bolnavi;

- a fost elaborată metoda corecției individuale a volumului terapiei antisecretorii la bolnavii cu UAHGD bazată pe rezultatele pH-metriei intragastrice prin monitorizare, care constă în utilizarea la necesitate a dozelor diurne sporite ale preparatelor acid-supresorii, comparativ cu cele standard, cu durata cursului inițial parenteral cel puțin de 3-5 zile;

- a fost elaborată și implementată în practica clinică schema diferențiată de eradicare a *Helicobacter pylori*, bazată pe evaluarea histologică cantitativă a gradului de contaminare bacteriană în bioptele mucoasei gastrice la bolnavii cu UAHGD;

- a fost elaborată și implementată în practica clinică metoda de hemostază prin injectare în UAHGD, care constă în introducerea în zona defectului ulceros a trombinei umane sau trombinei în asociere cu adrenalina, ceea ce permite obținerea stopării definitive a hemoragiei în majoritatea cazurilor.

**Implementarea în practică a rezultatelor studiului.** Rezultatele studiului efectuat, postulatele de bază și recomandările practice au fost implementate în procesul didactic la studenții anului III-IV USMF "Nicolae Testemițanu", în activitatea cotidiană a secțiilor de chirurgie nr.1, nr.2, nr.3 și secției traume asociate a CNPȘMU, în secțiile de chirurgie nr.1 și nr.2 a SCM nr.1, în secțiile de chirurgie nr.1 și nr.2 a SCM nr.4.

**Aprobarea lucrării.** Principiile de bază ale lucrării sunt raportate și discutate la:

- conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu" (Chișinău, 2005);
- conferința științifico-practică consacrată 55 ani de activitate IMSP SCM Sfântul Arhangel Mihail (Chișinău, 2006);
- al XXIII Congres Național de chirurgie (Oradea, 2006);
- conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu" (Chișinău, 2006);
- ședința Asociației chirurgilor "N.Anestiadi" din RM (Chișinău, 2006).

**Publicații.** Conform materialelor tezei au fost publicate 9 lucrări științifice.

**Volumul și structura tezei.** Teza este expusă pe 124 de pagini dactilografiate și include: introducere, revista literaturii, patru capitole de cercetări proprii, încheiere, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 202 de surse. Lucrarea este ilustrată cu 16 tabele și 15 figuri.

## CERCETĂRILE PROPRII

**Materiale și metode.** Studiul este bazat pe analiza datelor examinării clinice, endoscopice, de laborator și, de asemenea, pe evaluarea rezultatelor tratamentului conservativ, endoscopic și chirurgical a 114 bolnavi consecutivi cu hemoragie din ulcer acut gastroduodenal. Pacienții au fost tratați în clinica chirurgie no.1 "N.Anestiadi" a USMF "Nicolae Testemițanu" (baza Centrul Național Practico Științific Medicinii de Urgență) și în clinica chirurgie generală și semiologie (baza Spitalului Clinic Municipal nr.1 din Chișinău) în perioada aa. 2003-2006.

Din lotul total de 114 bolnavi bărbați au fost 75 (65,79%), femei – 39 (34,21%). Partea majoritară a pacienților au fost persoanele apte de muncă, de la 21 până la 60 de ani – 68,42%. Aproximativ o treime din bolnavi – 36 (31,58%) au fost în vârstă de peste 60 ani.

În baza analizei minuțioase a factorilor etiologici confirmați bolnavii incluși în studiu au fost divizați în trei loturi:

(1) Primul lot a fost constituit din 47 (41,22%) pacienții, la care UAHGD au fost provocate de consumul aspirinei sau RAINS. Corespunzător practicii comun acceptate, consum permanent se consideră utilizarea aspirinei pe parcursul a cel puțin 5 zile consecutive până la dezvoltarea simptomatice de hemoragie (Goldstein JL et al., 2005)

(2) Lotul doi a fost constituit din 29 (25,43%) pacienți, la care UAHGD au fost provocate de consumul constat veridic al alcoolului;

(3) În lotul trei au fost incluși 38 (33,33%) bolnavi, la care studiul minuțios al anamnezei nu a depistat corelația între dezvoltarea UAHGD și acțiunea factorilor ulcerogeni exogeni.

La 10 bolnavi din lotul dat leziunile acute ale mucoasei gastroduodenale, complicate cu hemoragie s-au dezvoltat în staționar pe fondul leziunilor traumatiche cu grad diferit de gravitate: traumatism cranio-cerebral în asociere cu leziunile cutiei toracice sau cavității abdominale (5), fracturi ale extremităților și ale bazinului în asociere cu leziuni abdominale (3), traumatism asociat toracic și abdominal (2). La 2 pacienți UAHGD s-au dezvoltat în perioada postoperatorie precoce după intervenții chirurgicale programate majore: endoprotezarea articulației coxofemorale (1) și șuntare aortobifemorală (1).

26 bolnavi rămași din lotul trei au fost spitalizați din cauza hemoragiei din ulcere acute gastroduodenale. În urma examinării clinice și de laborator la ei s-a depistat disfuncția sau insuficiența diferitor organe și sisteme, diagnosticată conform criteriilor clasificării modificate a lui R.J.A.Goris (Goris RJA et al., 1985): hipotonia care necesită corecție prin terapie infuzională sau doze mici de vasopresori (Dopamine hydrochloride  $\leq 10 \mu\text{g/kg/min}$ ) – la 19 bolnavi cu patologia sistemului cardio-vascular; sporirea nivelului de creatinină în serul sangvin  $\geq 175 \mu\text{mol/l}$  – la 4 bolnavi cu dereglarea funcției renale; sporirea nivelului de bilirubină  $\geq 34 \mu\text{mol/l}$  și/sau scăderea indicelui de protrombină până la limitele 70%-50% - la 2 bolnavi cu patologia ficatului și necesitatea în ventilația mecanică a plămânilor – la un bolnav cu patologie pulmonară.

Așadar, la toți pacienții din lotul trei a fost exclus veridic mecanismul exogen de dezvoltare a UAHGD și s-au stabilit dereglările pronunțate a homeostazei, provocate de leziunile traumatiche asociate, traumatism operator major sau decompensarea patologiei concomitente. Caracterul endogen stabilit al mecanismelor patogenetice de apariție a leziunilor acute ale mucoasei gastroduodenale, complicate cu hemoragie, a permis evaluarea în ansamblu a bolnavilor din lotul trei repartizându-i în lotul pacienților, la care UAHGD s-au dezvoltat pe fondul stărilor critice.

Diagnosticul clinic de hemoragie din ulcere acute gastroduodenale s-a bazat pe semnele de exteriorizare ale sângelui în lumenul tractului digestiv (vomă cu sânge sau lichid de tip "zaț de cafea", eliminarea sângelui prin sonda nazogastrică, melenă sau scaun "ca păcura") și pe instabilitatea hemodinamicii.

În stare gravă au fost spitalizați 45 (39,47%) bolnavi. Gravitatea stării a fost determinată de șocul hipovolemic și, de asemenea, decompensarea bolnavilor concomitente. Am considerat stare de șoc la spitalizare: prezența tensiunii arteriale sistolice mai mică de 100 mm Hg în asociere cu tahicardia peste 100 bătă/min, tegumentele palide, reci și oliguria (Lin HJ et al., 1996; Chung SC., 2001). Șocul era prezent la 40 (35,09%) bolnavi. Stare de colaps s-a constatat la 21 (18,42%) pacienți din lotul total de studiu.

Patologie concomitentă documentată a fost constatată la 67 (58,77%) bolnavi din lotul total de studiu cu UAHGD. Mai frecvent a fost prezentă patologia concomitentă a sistemului cardio-vascular – 48 (42,10%): boala ischemică (28), cardiocleroză postinfarct (13), hipertensiune arterială (7). Am stabilit, de asemenea, maladii ale ficatului – 7 (6,14%): hepatită (6), ciroză (1), patologie a sistemului respirator – 1 (0,88%) și a sistemului urinar – 11 (9,65%). În evaluarea severității patologiei concomitente am utilizat scara ICED (Index of Co-existing Disease, National Auxiliary Publication Service), elaborată de S.Greenfield (Greenfield S et al., 1993). În lotul total de studiu 37 (32,45%) bolnavi au fost atribuiți la clasa 0 a scării ICED, 38 (33,33%) – la clasa 1, 36 (31,57%) – la clasa 2 și 3 (2,63%) – la clasa 3.

Pentru stabilirea gradului anemiei posthemoragice, am utilizat clasificarea în cinci grade comun acceptată a lui A.Orfanidi (Angelescu N., 2001). Gradul I de pierderi sangvine s-a stabilit la 32 (28,07%) bolnavi din lotul de studiu, gradul II – la 44 (38,59%), gradul III – la 38 (33,33%). Hemoragie de gradul IV și V la internare nu s-a determinat nici într-un caz. Prin urmare, anemie severă la spitalizare, cu pierderi sangvine de gradul II și III, s-a stabilit la marea majoritate a bolnavilor cu UAHGD din lotul de studiu.

Algoritmul de investigare a bolnavilor, pe lângă testele clinice, de laborator de rutină, indicii coagulogramei, a inclus și examenul endoscopic, bacteriologic, morfologic, imunologic, serologic, precum și pH-metria gastrică.

Examenul endoscopic al segmentului superior al tractului digestiv s-a efectuat la toți bolnavii din lotul de studiu. Investigația se efectua în colaborare cu secția endoscopie a CNPȘMU (șef. – A.Dolghii) și SCM no.1 (medic-endoscopist – E.Cernețchii). S-au utilizat fibroesofagogastroduodenoscoapele GIF-XQ10, GIF-XQ20 și GIF-XQ30, Olympus Optical Co. Ltd., Tokyo, Japonia cu optică directă. Endoscopia diagnostică s-a efectuat cât mai precoce după stabilizarea indicelui hemodinamici, la toți bolnavii – pe parcursul primelor 24 ore după internare

sau apariția simptomelor de hemoragie. Ulcerul acut hemoragic a fost localizat în regiunea antrală a stomacului la 34 (29,82%) bolnavi, în corpul gastric – la 64 (56,14%) și leziunile acute multiple ale mucoasei gastrice și duodenale s-au depistat în 16 (14,03%) cazuri. Dimensiunile ulcerului acut, complicat cu hemoragie, au variat de la 0,3 cm până la 2,0 cm și au constituit în medie  $0,76 \pm 0,03$  cm.

Pentru evaluarea activității hemoragiei din ulcere acute gastroduodenale am utilizat clasificarea nemodificată în trei grade a lui J.A.Forrest, 1974. În lotul total de studiu ponderea observațiilor cu hemoragie activă (Forrest IA și IB) a constituit 17,54%, numărul bolnavilor cu stigmatе majore ale hemoragiei recente (Forrest IIA), inclusiv cazurile cu vas vizibil nehemoragic sau tromb aderat – 20,18%, rata pacienților cu stigmatе minore ale hemoragiei (Forrest IIB) – 47,37% și cu baza curată a ulcerului (Forrest III) – 14,91%.

În timpul endoscopiei am efectuat biopsia din cel puțin trei sectoare ale mucoasei regiunii antrale și corpului gastric, iar la posibilitate – din marginea defectului ulceros. Ulterior gastrobiopsiatele au fost supuși examenului bacteriologic și histologic. Examenul bacteriologic consta în diagnosticul infecției HP în biopsiatele din porțiunea antrală a stomacului, utilizând teste rapide cu urează (CLO test, Tri-Med Specialties, Osborn Park, SUA și testul necomercial cu ureză MIR-Hp). Examenul morfologic s-a efectuat în colaborare cu secția de morfologie a CNPȘMU (șef. – dr.în med., conf. I.Țiple) și SCM no.1 (șef. – A.Cerbadji). Modificările morfologice ale mucoasei corpului și regiunii antrale gastrice, caracteristice pentru procesul inflamator cronic (infiltrația limfoplasmocitară a laminei proprii, activitatea neutrofilelor polimorfonucleare, atrofia mucoasei, metaplazia intestinală și densitatea contaminării cu HP) au fost evaluate conform sistemului reînnoit de clasificare a gastritelor Sydney (Price AB, 1991; Kimura K et al., 1994; Dixon MF et al., 1996). Am considerat stabilită prezența gastritei cronice active la pacienți, când suma punctelor era 8 și mai mult.

Examenul serologic și imunologic s-a efectuat în colaborare cu laboratorul de alergologie și imunologie clinică a USMF “Nicolae Testemițanu” (șef - dr.hab. în med., prof. univ. L.Andrieș). Prezența anticorpilor circulanți (Ac) IgM, IgA și IgG către antigenul Cag A HP în serul sangvin al pacienților cu UAHGD s-a stabilit prin utilizarea test-sistemului imunoenzimatic, SA Vector-Best, Novosibirsk, Rusia. Rezultatul s-a considerat negativ (absența infecției HP) la titrul de Ac mai mic de 1:5, dubios – la titrul cuprins între 1:5-1:10 și pozitiv (prezența infecției HP) – la titrul mai mare de 1:10.

Aprecierea acidității gastrice la bolnavi se efectua prin utilizarea acidogastromonitorului AGM-24 MP (“Gastroscaan-24”), Freazino, Rusia. Evaluarea rezultatelor pH-metriei intragastrice prin monitorizare timp de 24 de ore s-a efectuat conform următoarelor criterii: pentru regiunea cardială a stomacului – valoarea minimală, maximală și medie al pH-ului, procentajul timpului cu pH-ul în cardiac mai mic de 1,5, în limitele 1,6-2, 2-4 și mai mare de 4; pentru corpul gastric – valoare minimală, maximală și medie al pH-ului, procentajul timpului cu pH-ul în corpul gastric mai mic de 1,5, în limitele 1,6-2, 2-4 și mai mare de 4; pentru regiunea antrală a stomacului – valoare minimală, maximală și medie al pH-ului, procentajul timpului cu pH-ul în regiunea antrală a stomacului mai mic de 2, în limitele 2-5 și mai mare de 5.

Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a efectuat în programul Microsoft Excel. Pentru evaluarea veridicității valorilor comparate s-a utilizat testul t Student. În studiu se analizează datele cu veridicitate de peste 95% ( $p < 0,05$ ).

Conform tacticii comun acceptate, bolnavii cu UAHGD din lotul de studiu au fost supuși tratamentului conservativ inițial, care includea resuscitarea, corecția anemiei, terapia antisecretorie, eradicarea HP, utilizarea pe larg a HE și tratamentul patologiei de bază. Măsurile de resuscitare includeau infuzii de cristaloi și dextransi macromoleculari prin cateter intravenos central. Hemotransfuzia se efectua la scăderea nivelului hemoglobinei mai jos de 100 g/l și, de asemenea, la imposibilitatea menținerii hemodinamicii stabile cu alte mijloace. Pentru terapia antisecretorie inițială la pacienții cu UAHGD am utilizat H<sub>2</sub>-blocatorii de generația a doua și a treia: ranitidină (Rantac® Unique Pharmaceutical Lab., India) și famotidină (Quamatel®, Gedeon Richter, Ungaria). Ulterior toți bolnavii utilizau formele enterale ale inhibitorilor pompei protonice – omeprazol (Omeprazol-Richter®, Gedeon Richter, Ungaria). Doză terapeutică standard a fost considerată doza diurnă a preparatului, recomandată în cazul acutizării bolii ulceroase: pentru ranitidină – 150 mg parenteral și 300 mg enteral, pentru famotidină – 40 mg parenteral, și pentru omeprazol – 40 mg enteral (Matcovschi C et al., 2001). Pentru eradicarea H.pylori la bolnavii cu UAHGD am utilizat următoarele asocieri de preparate: monoterapie – preparate de bismut (De-nol®, Yamanouchi, Olanda) – 120 mg de 4 ori pe zi; terapie bicomponentă: preparate de bismut + amoxicilină (Flemoxin solutab®, Yamanouchi, Olanda) – 1000 mg 2 ori pe zi; și terapia tricomponentă: preparate de bismut + amoxicilină + metronidazol (Metrogil®, Unique Pharmaceutical Laboratories, India) – 500 mg 2 ori pe zi. Tratamentul endoscopic se aplica pentru stoparea hemoragiei active din ulcere acute gastroduodenale și, de asemenea pentru prevenirea recidivei acesteia. HE repetată se efectua la declanșarea recidivei hemoragice. S-au utilizat diverse tipuri de hemostază endoscopică prin injectare: cu introducerea vasoconstrictoarelor – adrenalină, preparatelor trombogene – trombină și combinarea acestora – trombină și adrenalină). Pentru terapia prin injectare am utilizat injectoare endoscopice: Hemoject 1155 Microvasive, Natick, SUA; Posi-stop HO7-90-390, Hobbs Medical Inc., Stafford Springs, SUA; Uno-ject REF AS0080718, Prince Medical, Breast, Franța. Intervenție chirurgicală de urgență imediată se efectua în UAHGD în cazul ineficienței terapiei conservative și hemostazei endoscopice primare sau secundare la dezvoltarea recidivei masive de hemoragie din ulcerul acut.

## REZULTATELE STUDIULUI ȘI DISCUȚII

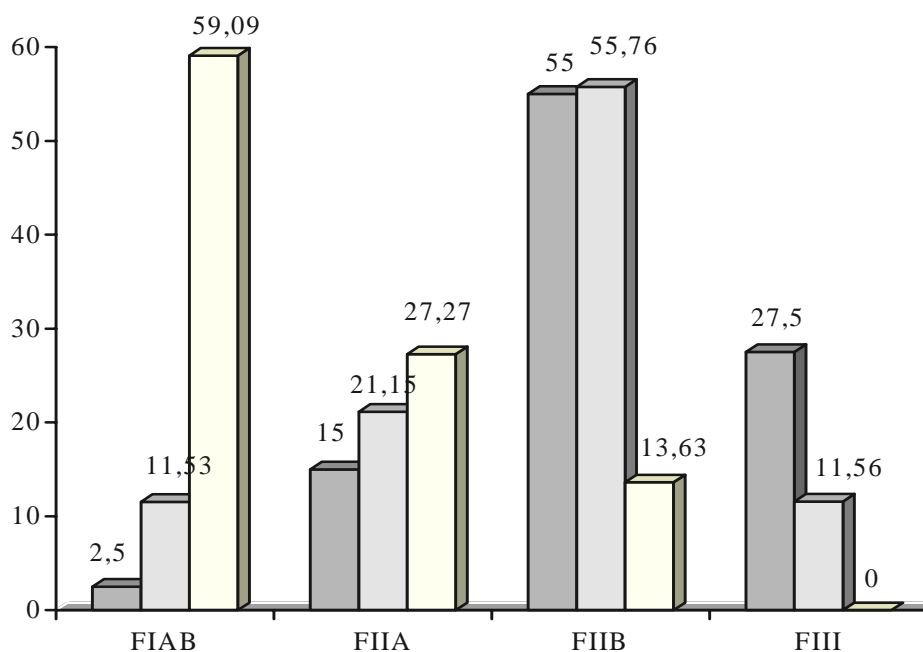
În rezultatul analizei comparative a parametrilor clinice de bază la bolnavii cu diferită etiologie a UAHGD s-a stabilit, că vârsta medie a pacienților cu UAHGD, cauzate de consumul aspirinei și RAINS (54,66±2,88 ani) și apărute pe fondul stărilor critice (52,39±2,83 ani) a depășit veridic vârsta medie a bolnavilor cu ulcere acute, provocate de consumul alcoolului (42,83±2,58 ani,  $p < 0,05$ ). Maladiile concomitente de gravitate medie (clasa 1 ICED) au fost constatate cu frecvență identică în toate trei loturi de bolnavi (36,17%, 34,21% și 27,58%, respectiv). Din contra, patologie concomitentă gravă clasa 2 ICED s-a remarcat veridic mai frecvent la bolnavii cu UAHGD în stări critice (60,52%), ceva mai rar – la pacienții cu UAHGD ca consecință a ingestiei aspirinei și RAINS (25,53%) și doar în cazuri excepționale – la bolnavii cu UAHGD ca urmare a consumului de alcool (3,44%,  $p < 0,001$  dintre toți indicii).

S-a stabilit, că **manifestările clinice și de laborator a hemoragiei** din leziunile acute ale mucoasei gastroduodenale corelează direct cu caracterul factorului etiologic provocator. Cea mai manifestă simptomatice a hemoragiei gastrointestinale este prezentă la pacienții cu UAHGD, provocate de consumul alcoolului. Astfel, șocul hipovolemic s-a determinat semnificativ mai frecvent în lotul de bolnavi cu UAHGD, cauzate de consumul alcoolului (51,72%) comparativ cu pacienții cu UAHGD, provocate de consumul aspirinei și RAINS (38,29%) și, în deosebi, cu UAHGD pe fondul stărilor critice (18,42%,  $p < 0,05$ ). Conform datelor examinărilor de laborator, la bolnavii cu UAHGD ca consecință a consumului de alcool s-au remarcat pierderi semnificativ mai pronunțate de sânge la internare, comparativ cu lotul ulcerelor acute, cauzate de consumul aspirinei și RAINS și provocate de stările critice. Astfel, nivelul mediu de hemoglobină a constituit 83,72±2,72 g/l vs 90,34±2,17 g/l și 92,74±2,22, respectiv ( $p < 0,05$ ). Datelor prezentate corespunde și depistarea semnificativ mai frecventă a hemoragiei active în timpul endoscopiei diagnostice primare între pacienții cu UAHGD cauzate de consumul alcoolului (34,48% vs 10,63% și 13,15% în cazul consumului de aspirină și RAINS și pe fondul stărilor critice respectiv,  $p < 0,05$ ).

În rezultatul analizei ulterioare a **datelor endoscopiei diagnostice** s-a stabilit dependența localizării UAHGD de factorul etiologic provocator. Astfel, ulcerul hemoragic după consum de alcool a fost localizat mai frecvent în regiunea antrală a stomacului (55,17%) comparativ cu pacienții după consumul aspirinei și RAINS și bolnavii în stări critice (17,02% și 26,31% respectiv,  $p < 0,05$ ). Viceversa, ulcerele gastrice și duodenale multiple au fost remarcate doar în loturile de pacienți cu UAHGD ca consecință a ingestiei aspirinei și RAINS și la bolnavii în stări critice (21,27% și 15,78%, respectiv) și nu au fost depistate nici într-un caz de UAHGD pe fondul consumului de alcool ( $p < 0,05$ ).

Diametrul mediu a UAHGD evaluat endoscopic nu s-a deosebit veridic în diferite loturi etiologice. Cu toate acestea, diametrul ulcerului mai mare de 1,0 cm s-a remarcat semnificativ mai frecvent în lotul pacienților cu UAHGD, provocate de consumul alcoolului (31,03%), decât în lotul pacienților cu consumul aspirinei și RAINS și la bolnavii critici (19,14% și 13,15%, respectiv,  $P = 0,08$ ).

Dependența gradului de activitate a hemoragiei de diametrul ulcerului acut gastroduodenal determinat endoscopic este reflectată în Fig.1. Hemoragie activă în jet și hemoragie „în pânză” (Forrest IA și IB) s-au stabilit în 1 din 40 cazuri la dimensiunile ulcerului  $\leq 0,5$  cm (2,5%), în 6 din 52 cazuri – la dimensiunile ulcerului 0,6-0,9 cm (11,53%) și în 13 din 22 cazuri – la dimensiunile ulcerului  $\geq 1,0$  cm (59,09%,  $p < 0,001$  cu doi indici precedenți). Totodată, deosebirea în frecvența hemoragiei active când diametrul ulcerului acut gastroduodenal este mai mic de 0,5 cm și 0,6-0,9 cm au fost la limita semnificativității statistice ( $P = 0,06$ ). Frecvența determinării stigmatelor majore ale hemoragiei recente nu s-au deosebit veridic între loturi cu dimensiunile diferite ale ulcerului și a constituit 15,0%, 21,15% și 27,27%, respectiv. Din contra, numărul de cazuri cu stigmat minore ale hemoragiei în ulcerul acut a constituit 55,0% (22/40) – în lotul bolnavilor cu dimensiunile ulcerului până la 0,5 cm și 55,76% (29/52) – la diametrul ulcerului 0,6-0,9 cm, ce a depășit considerabil indicele respectiv la pacienții cu dimensiunile ulcerului mai mari de 1,0 cm – 13,63% (3/22),  $p < 0,001$ . Respectiv, lipsa stigmatelor hemoragiei la endoscopie primară s-a stabilit în 11 din 40 cazuri – la dimensiunile ulcerului până la 0,5 cm (27,50%), în 6 din 52 cazuri – la dimensiunile ulcerului 0,6-0,9 cm (11,56%) și nici într-un caz – la ulcer mai mare de 1,0 cm în diametru (respectiv,  $p < 0,001$  și  $p < 0,05$  cu indicii precedenți).



**Fig. 1.** Dependența activității hemoragiei după Forrest de diametrul ulcerului acut (%)

- dimensiunile ulcerului  $\leq 0,5$  cm;
- dimensiunile ulcerului 0,6-0,9 cm;
- dimensiunile ulcerului  $\geq 1,0$  cm

† -  $p < 0,001$  cu indicele la ulcer  $\geq 1,0$  cm

‡ -  $p < 0,05$  cu indicele la ulcer  $\geq 1,0$  cm

Așadar, s-a stabilit, că caracteristicile endoscopice și morfologice a UAHGD sunt în relație directă cu factorul etiologic ce le-a provocat. Ulcerele acute, provocate de consumul alcoolului, sunt localizate preponderent în regiunea antrală a stomacului, au un diametru mai mare și sunt însoțite mai frecvent de hemoragie activă în timpul endoscopiei primare. Viceversa, UAHGD ca consecință a consumului aspirinei și RAINS și UAHGD în stările critice sunt localizate mai frecvent în corpul gastric sau posedă un caracter multiplu cu localizare în stomac și duoden, iar manifestările clinico-endoscopice a acestora se caracterizează prin intensitatea mai mică a hemoragiei.

În rezultatul studiului **secreției gastrice bazale**, hiperaciditatea gastrică, determinată prin valoarea inițială a indicilor pH în corpul gastric până la 1,6 s-a depistat la majoritatea pacienților examinați – 70 (72,16%). Normaciditatea secreției bazale a corpului gastric (pH în corpul gastric între 1,6-2,0) s-a stabilit la 27 (27,83%) bolnavi. Nici într-un caz din lotul bolnavilor cu UAHGD nu s-a determinat hipo-sau anaciditatea corpului gastric în perioada studiului secreției bazale gastrice.

S-a stabilit, că la bolnavii cu hiperaciditatea în corpul gastric hemoragia din UAHGD a fost veridic mai severă. Astfel, la bolnavii cu stomac hiperacid frecvența cazurilor cu șoc hipovolemic la internare a constituit 44,85% vs 7,40% în lotul pacienților cu stomac normacid, semnificativ mai scăzut a fost nivelul mediu de hemoglobină  $86,31 \pm 1,65$  g/l vs  $97,21 \pm 2,60$  g/l respectiv, s-a determinat mai frecvent hemoragie activă Forrest IA sau IB în timpul examenului endoscopic primar și, de asemenea a fost mai mare necesitatea în hemotransfuzie (Tab.1).

**Tab. 1.** Evoluția comparativă a maladii în stare hiper- și normacidă a secreției bazale în corpul gastric la bolnavii cu UAHGD

Parametrul	Hiperaciditatea corpului gastric (n = 70)		Normaciditatea corpului gastric (n = 27)		Valoarea P
	n	%	n	%	
Șoc la internare	30	42,85	2	7,40	< 0,001
Nivelul hemoglobinei la internare (g/l)	86,31±1,65		97,21±2,60		< 0,001

Hemoragie activă la endoscopie primară	16	22,85	0	0	< 0,01
Hemostaza endoscopică	36	51,42	2	7,40	< 0,001
Recidiva hemoragiei	12	17,14	1	3,70	< 0,05
Intervenție chirurgicală	4	5,71	0	0	NS (= 0,057)
Hemotransfuzia (ml)	203,4±19,0		101,3±27,0		< 0,01

Este cunoscut faptul, că aciditatea intraluminară sporită a stomacului stimulează producerea bicarbonaților de către glandele Brunner ale mucoasei stomacului și porțiunii inițiale a duodenului prin intermediul mecanismelor celulare și neuromorale (Isenberg JI et al., 1987; Crampton JR et al., 1987). Prin aceasta se obține scăderea compensatorie a acidității și sporirea nivelului de pH intragastric în regiunea antrală – proces, definit ca **alcalinizare** și, care mărturisește într-o măsură oarecare, despre corelația factorilor de agresiune și mecanismelor de protecție ale mucoasei gastrice.

În rezultatul examinării influenței stării de alcalinizare asupra severității și evoluției epizodului de hemoragie la bolnavii cu UAHGD, s-a stabilit, că la pacienții cu hiperaciditate și alcalinizare decompensată nivelul mediu a hemoglobinei la internare a constituit  $82,05 \pm 2,18$  g/l și a fost veridic mai scăzut, decât la pacienții cu stomac hiperacid și alcalinizare compensată ( $89,93 \pm 2,41$  g/l,  $p < 0,05$ ). De asemenea în lotul bolnavilor cu hiperaciditate și alcalinizare decompensată, am determinat mai frecvent hemoragie activă în timpul endoscopiei primare – la 13 (30,23%) bolnavi vs 3 (11,11%) pacienți cu stomac hiperacid și alcalinizare compensată ( $p < 0,05$ ), a fost mai mare necesitatea în hemostază endoscopică: 27 (62,79%) cazuri vs 9 (33,33%), respectiv ( $p < 0,05$ ) și în tratamentul chirurgical: 4 (9,30%) vs 0%, respectiv ( $p < 0,05$ ). Hiperaciditatea, inclusiv cazurile cu alcalinizarea compensată și decompensată, a fost înregistrată în cea mai mare măsură la pacienții cu UAHGD, dezvoltate pe fonul stărilor critice - 88,23%, depășind veridic indicii respectivi în loturile bolnavilor cu ulcere acute, cauzate de consumul aspirinei și RAINS (61,53%,  $p < 0,001$ ) și de consumul alcoolului (62,50%,  $p < 0,05$ ). Maximal diferența se referă la stările hiperacidității cu alcalinizare decompensată, înregistrate semnificativ mai frecvent (55,88%) la bolnavii cu UAHGD ca consecință a stărilor critice, decât la pacienții cu alți factori etiologici, deși diferența dintre date a fost la limita veridicității statistice. Viceversa, secreția bazală normală a stomacului am constatat-o mai frecvent la pacienții cu ulcere acute cauzate de consumul aspirinei și RAINS sau pe fonul consumului de alcool ( $p < 0,05$ ).

În rezultatul cercetării rolului **infecției HP** la pacienții cu UAHGD, s-a stabilit corelația între contaminarea mucoasei gastroduodenale cu microorganismele menționate și severitatea hemoragiei din ulcerul acut. În lotul pacienților HP-pozitivi, ce au constituit 48,24% din numărul bolnavilor lotului de studiu, comparativ cu lotul pacienților cu UAHGD și rezultat negativ al testării a fost veridic mai înaltă frecvența hemoragiei active din ulcere acute (Forrest IA și IB) în timpul examenului endoscopic primar - 30,90% vs 5,08%, respectiv ( $p < 0,001$ ). Viceversa, la pacienții, la care în gastrobiopate nu a fost depistat HP, au prevalat ulcere acute cu lipsa stigmatelor endoscopice de hemoragie (Forrest III): 27,11% vs 1,81% la bolnavi contaminați cu HP ( $p < 0,001$ ). Datele referitor la influența infecției HP asupra activității hemoragiei sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tab. 2.** Relația dintre gradul de activitate a hemoragiei după Forrest și contaminarea mucoasei gastrice cu H.pylori la bolnavii cu UAHGD

Activitatea hemoragiei după Forrest	H.pylori-pozitiv (n=55)		H.pylori-negativ (n=59)		Valoarea P
	n	%	n	%	
Forrest IA și IB	17	30,90	3	5,08	< 0,001
Forrest IIA	12	21,81	11	18,64	NS
Forrest IIB	25	45,45	29	49,18	NS
Forrest III	1	1,81	16	27,11	< 0,001

În lotul pacienților HP-pozitivi, recidiva hemoragiei s-a declanșat la 11 din 55 bolnavi (20,0%), și doar la 4 din 59 (6,77%) bolnavi cu lipsa infecției ( $p < 0,05$ ). Nivelul mediu de hemoglobină la internare de asemenea a fost veridic mai scăzut între pacienții HP contaminați  $83,20 \pm 2,12$  g/l vs  $95,29 \pm 3,03$  g/l la bolnavi HP-negativi ( $p < 0,001$ ). Prin urmare, în lotul total de pacienți prezența infecției HP în mucoasa gastroduodenală a corelat cu severitatea epizodului de hemoragie din UAHGD, ce, probabil, este determinat de dereglările echilibrului între factorii de protecție și agresiune ale stomacului, provocate de acțiunea microorganismelor.

În rezultatul analizei comparative a gradului de influență a infecției HP asupra caracteristicilor clinico-endoscopice ale hemoragiei și rezultatelor tratamentului în diferite loturi etiologice s-a stabilit, că contaminarea mucoasei gastrice cu HP nu a influențat absolut evoluția epizodului de hemoragie la bolnavii cu UAHGD, dezvoltat pe fonul stărilor critice. Viceversa, cea mai mare influență a infecției HP asupra caracteristicilor clinico-endoscopice ale hemoragiei și rezultatelor tratamentului s-a remarcat la bolnavii cu UAHGD provocate de consumul alcoolului și, ceva mai puțin, – la pacienții cu UAHGD cauzate de consumul aspirinei și RAINS. Totodată, prezența infecției HP determină, de asemenea, severitatea mai mare a hemoragiei și micșorează eficacitatea măsurilor curative la acești bolnavi.

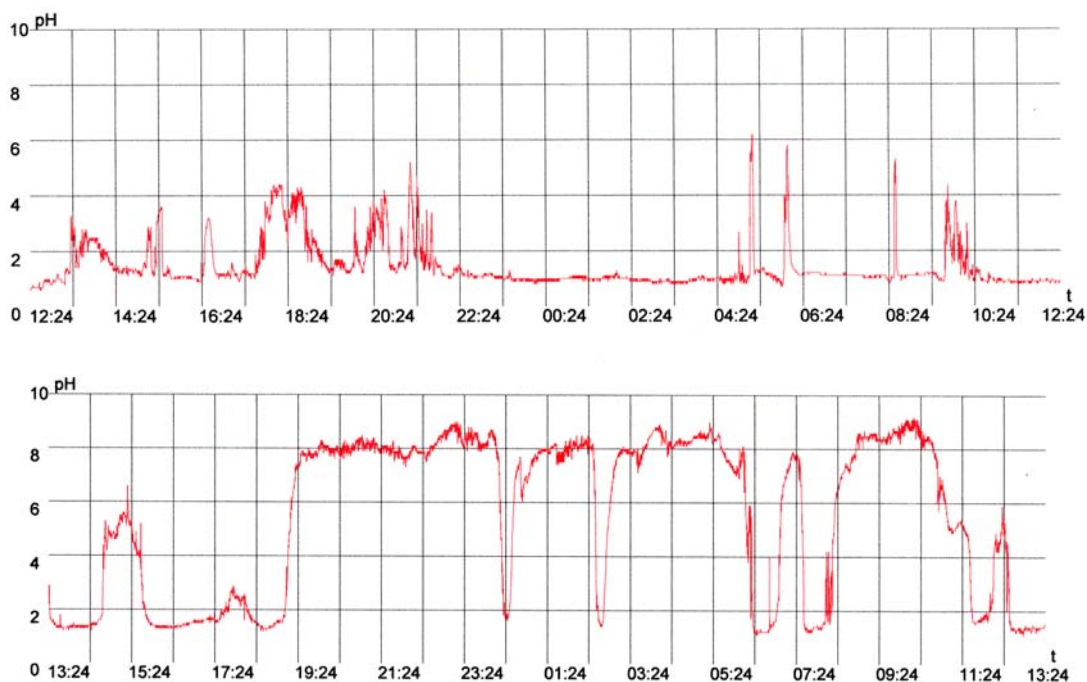


Fenomenele histiopatologice comune, determinate la examinarea preparatelor endoscopice și intraoperatorii ale mucoasei regiunii antrale și corpului gastric la majoritatea bolnavilor cu UAHGD se prezintă ca mucoasa gastrică subțiată, pierderea formei normale a glandelor gastrice, fenomene de metaplazie intestinală, infiltrație celulară cu neutrofile, limfocite și plasmocite. Fenomenele menționate au fost evaluate la examenul morfometric conform criteriilor clasificării Sydney la 103 pacienți din lotul de studiu.

Prezența **gastritei cronice active**, la suma totală de puncte  $\geq 8$ , s-a depistat în mai mult de 2/3 de cazuri: 71 (68,93%). Studiul efectuat confirmă corelația directă între fenomenele morfologice ale gastritei cronice active și contaminarea mucoasei gastrice cu HP. Astfel, din 71 de bolnavi cu gastrita cronică activă confirmată morfometric, la 46 (64,78%) ambele testări prin biopsie la prezența HP au fost pozitive. Viceversa, din 32 pacienți, la care rezultatele examenului histologic au demonstrat absența gastritei cronice active, contaminați cu HP au fost doar 6 (18,76%,  $p < 0,001$ ). La analiza corelației între modificările morfologice ale mucoasei gastrice și etiologia UAHGD au fost obținute următoarele date: gastrita cronică activă s-a stabilit la 32 din 41 (78,04%) bolnavi cu UAHGD, provocate de consumul aspirinei sau RAINS și la 25 din 27 (92,59%) pacienți cu UAHGD, cauzate de consumul alcoolului, rată semnificativ mai înaltă decât la bolnavii cu UAHGD, apărute pe fonul stărilor critice: 14 din 35 (40,0%,  $p < 0,01$  cu ambii parametri precedenți). Prin urmare, apariția UAHGD ca consecință a acțiunii ulcerogene a aspirinei, RAINS și alcoolului se realizează în cea mai mare măsură pe fonul modificărilor patologice pronunțate ale mucoasei gastrice, prezentate prin gastrita cronică activă și determinate în mare parte de infecția HP.

Conform rezultatelor cercetărilor in vitro procesele de agregare și dezagregare a trombocitelor, coagulare și fibrinoliză sunt în funcție directă de nivelul pH-ului sucului gastric (Patchett SE et al., 1995). La nivelul pH-ului sucului gastric mai mic de 6,0 are loc dezagregarea trombocitelor și la nivelul pH-ului sub 4,0 are loc lezarea cheagurilor de fibrină. Prin urmare, condiția de bază pentru aplicarea eficientă a preparatelor antisecretorii este suprimarea stabilă a acidității sucului gastric, ce teoretic ar trebui să fie însoțită de optimizarea proceselor de coagulare locală, sporirea stabilității hemostazei în ulcerul acut și, în consecință, ameliorarea rezultatelor tratamentului bolnavilor cu UAHGD.

În rezultatul cercetării **eficacității terapiei antisecretorii**, efectuate la 79 bolnavi din lotul de studiu cu UAHGD, s-a stabilit, că, nivelul necesar de supresie a secreției (pH în corpul gastric  $\geq 4,0$  pe parcursul  $> 80\%$  din timpul nictemeral) la utilizarea dozelor standard ale preparatelor antisecretorii a fost atins doar în 27 (34,17%) de cazuri. La 52 (65,82%) pacienți administrarea dozelor standard ale remediilor acid-supresorii nu a fost însoțită de scădere stabilă a acidității în corpul gastric până la nivelul necesar (Fig. 2A). Dozele preparatelor antisecretorii au fost majorate la 52 bolnavi din lotul de studiu, la care rezultatele pH-metriei intragastrice prin monitorizare au demonstrat, că terapia antisecretorie administrată inițial a fost inadecvată. Majorarea dozei preparatelor antisecretorii s-a efectuat în baza evaluării gradului hiperacidității inițiale și, de asemenea răspunsului secretor la doză introdusă într-o priză. Doza, a fost majorată preponderent prin sporirea numărului de prize, până la atingerea nivelului stabil înalt al pH-ului secreției gastrice. Astfel, doza diurnă a preparatului antisecretor la bolnavii cu UAHGD în studiul prezent a fost sporită de 1,5-2 ori. Din 56 de bolnavi tratați cu famotidină, la 25 (44,64%) a fost necesară majorarea dozei până la 60 mg/24 ore, iar la 11 (19,64%) – până la 80 mg/24 ore. Din 23 bolnavi, cu administrarea dozei standard de ranitidină, pentru suprimarea stabilă a acidității sucului gastric la 13 (56,52%) a fost necesară majorarea dozei preparatului până la 300 mg/24 ore și la 3 (13,04%) – până la 450 mg/24 ore. Astfel, administrarea dozelor diurne sporite de famotidină a fost necesară la 36 (64,28%) bolnavi, iar dozelor majorate diurne de ranitidină – la 16 (69,56%). După corecția posologiei, monitorizarea acidității gastrice a demonstrat atingerea nivelului necesar de pH  $\geq 4$  în corpul gastric pe parcursul  $> 80\%$  din timpul nictemeral (Fig. 2B) la toți pacienții examinați.



**Fig. 2.** pH-grama prin monitorizare timp de 24 ore a corpului gastric în UAHGD

- A. La administrarea parenterală a dozei standard de famotidină: 40 mg/24 ore, nivelul de  $\text{pH} \geq 4$  a constituit 2% din timpul total. Timpul de introducere a preparatului ( $\uparrow$ );
- B. Același bolnav după majorarea dozei de famotidină până la 60 mg/24 ore, nivelul de  $\text{pH} \geq 4$  a constituit 87% din timpul total. Timpul de introducere a preparatului ( $\uparrow$ )

**Hemostaza endoscopică** s-a efectuat la 44 bolnavi, ce a constituit 38,59% din numărul total de pacienți ai lotului de studiu. Totodată, hemoragia activă a fost indicație către terapia endoscopică în 20 de cazuri: hemoragie în jet (Forrest IA) – 4 și prelingerea sângelui de pe suprafața ulcerului sau de sub cheagul supraiacent (Forrest IB) – 16. În cazul depistării stigmatelor majore ale hemoragiei recente determinate vizual (Forrest IIA) HE s-a efectuat în 21 cazuri: la prezența vasului vizibil nehemoragic în ulcer – în 9 și la prezența trombului aderat – în 12.

În studiul prezent doar la un bolnav cu hemoragie activă în jet (Forrest IA) din UAHGD a fost imposibilă stoparea endoscopică, necesitând efectuarea hemostazei chirurgicale de urgență imediată. Așadar, succesul HE în stoparea hemoragiei active din UAHGD a constituit 95,0%.

**Recidiva hemoragiei după HE primară reușită** s-a dezvoltat în 15 (34,88%) cazuri (Tab. 3). S-a stabilit, că în dimensiunile ulcerului acut  $\geq 1,0$  cm a fost veridic mai înaltă, comparativ cu ulcerule până la 0,5 cm și 0,6-0,9 cm, frecvența recidivei hemoragiei după HE inițială reușită ( $p < 0,05$ ), necesitatea în terapie endoscopică repetată ( $p < 0,05$ ). Prin urmare, leziunile mucoasei gastroduodenale de dimensiuni mari sunt însoțite de rată semnificativ mai mică a HE reușite, decât ulcerule acute cu diametrul obișnuit. S-a depistat, de asemenea, existența relației directe a eficacității HE în UAHGD și gradul de activitate a hemoragiei după Forrest la endoscopia primară. Astfel, la bolnavii cu hemoragie activă recidiva ulterioară a hemoragiei, necesitatea în HE repetată și tratamentul chirurgical a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții, la care starea suprafeței ulcerului acut a fost apreciată ca stigmat majore ale hemoragiei: 65,0% vs 9,62%, 65% vs 14,28% și 25% vs 0%, respectiv ( $p < 0,001$  pentru toți parametrii).

**Tab. 3.** Dependența eficacității hemostazei endoscopice primare și repetate de caracteristicile endoscopice ale UAHGD

Parametrul	Recidiva hemoragiei		Hemostaza endoscopică repetată		Intervenția chirurgicală	
	n	%	n	%	n	%
Diametrul ulcerului acut						
$\leq 0,5$ cm (n = 6)	1	16,66	1	16,66	0	0
0,6-0,9 cm (n = 18)	3	16,66	3	16,66	0	0
$\geq 1,0$ cm (n = 20)	11	55,0	12	60,0	5	25,0
Activitatea hemoragiei după Forrest						

Forrest IA și IB (n = 20)	13	65,0	13	65,0	5	25,0
Forrest IIA (n = 21)	2	9,52	3	14,28	0	0
* - veridicitatea statistică între datele tabelului este evocată în text						

În pofida diferenței mecanismelor patogenetice, particularităților clinice, de laborator și endoscopice a UAHGD de diferită etiologie, rezultatele aplicării HE la acestea au fost similare.

**Intervenția chirurgicală** pentru obținerea hemostazei definitive în ulcer a fost necesară la 5 (4,38%) bolnavi din lotul de studiu cu UAHGD. Totodată, în toate cazurile indicațiile către tratament chirurgical au fost determinate de hemoragie masivă recidivantă precoce din leziunile acute extinse ale mucoasei gastroduodenale pe fondul tratamentului conservativ ineficient și HE repetate nereușite. În 3 cazuri am executat sutură hemostatică a ulcerului acut hemoragic prin toate straturile peretelui gastroduodenal, la un bolnav ulcerul hemoragic a fost excizat, iar într-un caz excizia a fost completată cu ligaturarea arterei gastrice sinistre. Așadar, tratamentul chirurgical la bolnavii cu UAHGD este indicat doar în cazul hemostazei endoscopice ineficace, asociată cu terapie conservativă adecvată în prezența hemoragiei active sau recidivei masive de hemoragie. Se va da preferință operațiilor minimale organomenajante, care permit hemostaza definitivă și se manifestă prin traumatism minor și număr mic de complicații postoperatorii.

Date din literatura medicală sugerează, că frecvența recidivei UAHGD se micșorează semnificativ după decontaminarea mucoasei gastroduodenale (Marshall BJ et al., 1988). Prin urmare, problema **eradicării HP** se referă la măsurile de prevenire a dezvoltării UAHGD, în deosebi la pacienții, care sunt nevoiți să consume permanent preparate ulcerogene. Prezența infecției HP s-a determinat la 55 (48,24%) bolnavi cu UAHGD. Totodată, la evaluarea gradului de contaminare cu HP au fost obținute următoarele rezultate: ușoară – la 9 (16,36%), moderată – la 38 (69,09%) și pronunțată – la 8 (14,54%) bolnavi. În studiul prezent tratamentul de eradicare a HP a fost indicat diferențiat în funcție de trei grade de contaminare a mucoasei gastrice cu HP, stabilite în timpul examenului histologic al gastrobiopstatelor: la contaminare ușoară – monoterapia (9 cazuri), la contaminare moderată – terapia bicomponentă (38 cazuri), și la contaminare pronunțată – terapia tricomponentă (8 cazuri). Între pacienții la care s-a aplicat monoterapia, eradicarea a reușit HP la 5 (83,33%) din 6 pacienți, după terapia bicomponentă – la 19 din 23 (82,60%) și între pacienți la care s-a administrat terapia tricomponentă – la 5 (83,33%) din 6. Prin urmare, alegerea diferențiată a schemei de eradicare a HP frecvența eradicării reușite a fost mare similar în orice grad inițial de contaminare al mucoasei gastrice.

Pe parcursul spitalizării în staționar au decedat 4 bolnavi. Astfel, letalitatea generală în lotul de studiu a constituit 3,50%. Toate cazurile de deces s-au înregistrat în lotul bolnavilor critici. La trei bolnavi decesul a fost determinat de insuficiență cardio-vasculară progresantă, și într-un caz – de insuficiență renală severă pe fondul cirozei hepatice. Așadar, nivelul letalității la pacienții cu UAHGD, dezvoltate pe fondul stărilor critice a constituit 10,53%, deosibindu-se semnificativ de indicele 0 în loturile bolnavilor cu leziunile acute ale mucoasei gastroduodenale, provocate de acțiunea factorilor exogeni. Însă, în toate cazurile decese s-au dezvoltat în perioada tardivă (7-14 zi) după spitalizare, ca consecința dereglărilor severe inițiale a funcțiilor organelor și sistemelor, rezistente la măsurile curative efectuate, și nu a fost determinate de hemoragie persistentă sau recidivantă din ulcerul acut sau ca consecința pierderilor sangvine acute.

Așadar, studiul efectuat a permis determinarea și descrierea celor mai caracteristice particularități clinice, de laborator, endoscopice și morfologice ale UAHGD, stabilirea relației acestora cu etiologia maladiei și elaborarea metodelor de sporire a eficacității tratamentului acestor bolnavi, bazate în primul rând pe aplicarea largă a hemostazei endoscopice și individualizarea schemelor de terapie antisecretorie și de eradicare a HP.

## CONCLUZII

1. Severitatea hemoragiei din ulcerile acute gastroduodenale caracterizată prin criteriile clinice, endoscopice și de laborator corelează direct cu etiologia și particularitățile morfologice ale UAHGD, fiind maximală la bolnavii cu leziunile exogene ale mucoasei gastrice provocate, în deosebi, de acțiunea alcoolului, în leziunile extinse cu implicarea în proces a stratului submucos al peretelui gastroduodenal și în cazul localizării ulcerelor în corpul și regiunea antrală a stomacului bogat vascularizate.

2. Sporirea bruscă a producerii acidului clorhidric și dereglarea mecanismelor de protecție ale mucoasei gastrice reprezintă veriga fiziopatologică principală în dezvoltarea UAHGD la bolnavii cu stări critice, în perioada acută a bolii traumatice și pe fondul insuficienței poliorganice. Totodată, nivelul înalt de acidoproducere a stomacului determină severitatea mai mare a pierderii sangvine inițiale și evoluția nefavorabilă a epizodului hemoragic, micșorând eficacitatea terapiei antisecretorii și endoscopice.

3. Apariția UAHGD ca consecință a acțiunii ulcerogene a aspirinei, RAINS și alcoolului se realizează în cea mai mare măsură pe fondul modificărilor patologice pronunțate ale mucoasei gastrice, prezentate prin gastrita cronică activă și determinate în mare parte de infecția *Helicobacter pylori*. Prezența infecției *Helicobacter pylori* în mucoasa gastroduodenală se asociază cu severitatea mai mare a hemoragiei inițiale, dar influențează puțin rezultatele tratamentului pacienților cu UAHGD.

4. Utilizarea dozelor diurne standard ale preparatelor acid-supresorii la mai mult de 2/3 dintre pacienții cu UAHGD are o eficacitate redusă și insuficientă pentru menținerea pH-ului intragastric la nivel stabil înalt. Doar sporirea individuală a dozelor remediilor acid-supresorii, de aproximativ 1,5-2 ori comparativ cu posologia standard, în baza rezultatelor pH-metriei intragastrice prin monitorizare permite obținerea suprimării stabile a acidității și optimizarea proceselor de hemostază spontană în ulcerul acut gastroduodenal.

5. Alegerea schemei optimale a terapiei de eradicare a *Helicobacter pylori* la pacienții cu UAHGD este posibilă doar la evaluarea rezultatelor examenului morfometric al gastrobiopstatelor. Administrarea diferențiată a tratamentului permite eradicarea *Helicobacter pylori* în peste 80% cazuri, indiferent de gradul inițial de contaminare a mucoasei gastrice.

6. Utilizarea pe larg a hemostazei endoscopice primare și repetate, bazată pe evaluarea vizuală a stigmatelor hemoragice în baza ulcerului acut gastroduodenal în asociere cu terapia conservativă individualizată este de o eficacitate înaltă, permite stoparea definitivă a hemoragiei prin metode non-chirurgicale în 95,61% cazuri, precum și evitarea mortalității condiționate de epizodul hemoragiei din UAHGD.

### RECOMADĂRILE PRACTICE

1. Este necesară determinarea individuală a dozelor optimale ale preparatelor antiselectorii la bolnavii cu UAHGD pentru obținerea nivelului pH-lui în corpul gastric  $\geq 4$  pe parcursul a mai mult de 80% din timpul nictemeral, conform rezultatelor pH-metriei intragastrice prin monitorizare.

2. În cazul inaccesibilității pH-metriei intragastrice prin monitorizare pentru tratamentul hemoragiei din ulcerul acut gastroduodenal este rațională utilizarea dozelor inițiale ale preparatelor antiselectorii de 1,5–2 ori mai mari decât cele standard, în deosebi la bolnavii cu stări critice, în perioada acută a bolii traumatice și pe fonul insuficienței poliorganice. Este necesară sporirea dozei remediilor acid-supresorii pe contul majorării frecvenței prizelor.

3. Depistarea contaminării mucoasei gastroduodenale cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu UAHGD este necesar de a se efectua în baza utilizării asociate a testelor serologice, ureazice prin biopsie și histologice, ceea ce sporește veridicitatea diagnosticării și reduce probabilitatea rezultatelor fals-pozitive.

4. În complexul de măsuri curative la bolnavii cu UAHGD și rezultate pozitive ale testelor la contaminarea cu *Helicobacter pylori* este recomandată includerea preparatelor de eradicare a acestora. Alegerea unei scheme de eradicare medicamentoasă a *Helicobacter pylori* (terapia mono-, bi- sau tricomponentă) trebuie efectuată în conformitate cu gradul de contaminare bacteriană a mucoasei gastrice (ușoară, moderată sau pronunțată), apreciat conform rezultatelor examenului morfometric al gastrobiopstatelor.

5. În scopul prevenirii dezvoltării UAHGD la bolnavii obligați să consume permanent aspirina sau RAINS pentru tratamentul și profilaxia maladiilor cardio-vasculare și degenerative, este necesară examinarea acestora la contaminarea cu *Helicobacter pylori* și, la necesitate, eradicarea bacteriilor din mucoasa gastroduodenală.

6. Drept indicație către hemostaza endoscopică trebuie să fie evaluarea vizuală a stigmatelor hemoragiei în baza ulcerului acut gastroduodenal. La declanșarea recidivei hemoragice din ulcerul acut este optimală terapia endoscopică repetată, caracterizată prin eficacitate înaltă. În cazul UAHGD este necesar de a da preferință metodelor endoscopice de hemostază mai accesibile prin injectare, utilizând în calitate de agent hemostatic de bază adrenalina, trombina sau asocierea acestora.

7. Tratamentul chirurgical la bolnavii cu UAHGD este indicat doar în cazul hemoragiei active sau recidivei masive a hemoragiei în cazul ineficienței tratamentului conservativ și hemostazei endoscopice. Este necesar de a da preferință intervențiilor chirurgicale minimale organomenajante, care permit obținerea hemostazei definitive și se deosebesc prin traumatism relativ redus și număr scăzut de complicații postoperatorii.

### LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Gh.Mocanu, Gh.Ghidirim, E.Guțu. Tratamentul etiopatogenetic a bolnavilor cu ulcere acute gastroduodenale hemoragice. *Anale științifice. Chișinău. 2005, No. 6 (4), p. 68-72*
2. E.Guțu, Gh.Mocanu. The efficacy of antiselector therapy in gastroduodenal peptic ulcer bleeding in routine use of endoscopic haemostasis. *Cercetări experimentale & Medico-Chirurgicale. Timișoara. 2005, No. 1-2 (12), p. 3-4*
3. Gh.Mocanu. *Helicobacter pylori* la bolnavii cu ulcere acute gastroduodenale hemoragice. *Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Anale Științifice. Chișinău. 2005, p. 126-129*
4. Gh.Mocanu, Gh.Ghidirim, E.Guțu, A.Dolghii, A.Cerbadji. Modificările morfologice ale mucoasei gastrice la bolnavii cu ulcere acute gastroduodenale hemoragice. *IMSP SCM "Sfântul Arhangel Mihail" 55 ani de asistență medicală în Republica Moldova. Chișinău. 2006, p. 193-199*
5. Gh.Mocanu, Gh.Ghidirim, E.Guțu, A.Dolghii. Studiul histopatologic a ulcerărilor acute gastroduodenale hemoragice. *Al XXIII-lea Congres Național de chirurgie. Rezumate. Oradea. 2006, p. 30*
6. Gh.Mocanu. Aciditatea gastrică la bolnavii cu ulcere acute gastroduodenale hemoragice. *Al XXIII-lea Congres Național de chirurgie. Rezumate. Oradea. 2006, p. 30-31*
7. Gh.Ghidirim, Gh.Mocanu, A.Dolghii, A.Cerbadji, E.Guțu. Eradicarea *Helicobacter pylori* în ulcerele gastroduodenale acute hemoragice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău. 2006, No. 3(7), p. 64-69*

8. Gh.Mocanu. Actualități în etiopatogeneza, tratamentul și profilaxia ulcerațiilor acute gastroduodenale hemoragice. Curierul Medical. Chișinău. 2006, Nr. 4 p. 57-62

9. Gh.Mocanu, E. Guțu, E. Cernețchi. Eficacitatea terapiei antisecretozii combinate cu hemostaza endoscopică prin injecție în ulcerele gastroduodenale acute hemoragice. Anale științifice. Chișinău. 2006, No 7 (4), p. 50-53

#### SUMMARY

##### **”Acute gastroduodenal bleeding ulcer: etiopathogenetical, clinico-endoscopic features, and treatment”**

The aim of the study was to increase the efficiency of treatment in acute gastroduodenal bleeding ulcer, following investigation of their etiopathogenetical, clinical and endoscopic features.

The study is based on analysis of clinical, endoscopic and laboratory data, and also on evaluation of treatment results of 114 patients with acute gastroduodenal bleeding ulcer. It was proved, that severity of hemorrhage from acute mucosal lesion, characterized by clinical, endoscopic and laboratory criteria, depends directly on etiology and morphological features of acute gastroduodenal bleeding ulcer. It was shown, that the high gastric acidity in association with disturbance of intragastric protective mechanisms determines development of acute gastroduodenal bleeding ulcers, as well as a higher severity of initial blood loss and negative evolution of bleeding episode, decreasing the efficiency of antisecretory and endoscopic treatment. It was shown; that the main predispose background for development of acute gastroduodenal bleeding ulcers in case of exogenous injuries (aspirin, NSAIDs and ethanol) is presented by active chronic gastritis, first of all conditioned by infection of H.pylori. The prospective study is proved a low efficiency of standard doses of antisecretory drugs for maintenance of high stable intragastric pH level in patients with acute gastroduodenal bleeding ulcers. It was established, that only individual increase of the antisecretory drugs doses, approximately in 1,5-2 folds comparative with standard ones, based on results of 24-hours monitoring intragastric pH-metry, allows to obtain the stable suppression of gastric acidity and to optimize the processes of spontaneous hemostasis in acute gastroduodenal ulcer. During the study the high efficiency and safety of wide use of human thrombin and adrenalin injection for endoscopic hemostasis in acute gastroduodenal bleeding ulcer was proved. It was established, that the factors, which can decrease success of endoscopic therapy are active bleeding, major initial blood loss and large diameter of the ulcer. So, this study determined and described the most characteristic clinical, endoscopic, laboratory and morphological features of acute gastroduodenal bleeding ulcer, established their relationship with etiology of disease, and elaborated the effective methods of treatment, based mainly on the large use of endoscopic hemostasis and individual protocols of antisecretory therapy and H.pylori eradication.

**Key words:** acute gastroduodenal ulcer – hemorrhage – etiology – pathogenesis – antisecretory treatment – surgery

#### РЕЗЮМЕ

##### **”Острые кровотокающие гастроуденальные язвы: этиопатогенетические, клинко-эндоскопические особенности и лечение”**

Целью настоящего исследования являлось повышение эффективности лечения больных с острыми кровотокающими гастроуденальными язвами на основании исследования их этиопатогенетических и клинко-эндоскопических особенностей.

В основу работы положены итоги клинческого, лабораторного и эндоскопического обследования, а также результаты лечения 114 больных с кровотокаением из острой гастроуденальной язвы. Доказано, что тяжесть кровотокаения из острых язв, характеризующаяся клинко-лабораторными и эндоскопическими критериями, прямо коррелирует с этиологией и морфологическими особенностями ОКГДЯ. Установлено, что высокий уровень кислотной продукции желудка наряду с нарушением защитных внутригастральных механизмов обуславливает не только сам факт развития ОКГДЯ, но и определяет большую тяжесть начальной кровопотери и оказывает неблагоприятное влияние на эволюцию эпизода кровотокаения, снижая эффективность антисекреторной и эндоскопической терапии. Доказано, что основным предрасполагающим фоном для развития ОКГДЯ при воздействии экзогенных факторов (аспирин, НСПВС и алкоголь), является хронический активный гастрит, в значительной степени обусловленный инфекцией H.pylori. Установлено, что лишь индивидуальное, на основании результатов мониторинговой рН-метрии повышение примерно в 1,5-2 раза по сравнению со стандартными доз кислотно-супрессорных средств, позволяет добиться стойкого подавления кислотности и оптимизировать процессы спонтанного гемостаза в острой гастроуденальной язве. Доказана высокая эффективность и безопасность широкого применения инъекционного эндоскопического гемостаза с использованием адреналина и тромбина в остановке кровотокаения из ОКГДЯ. Установлено, что факторами, способными потенциально снизить успех эндоскопической терапии являются активное кровотокаение, тяжелая начальная кровопотеря и значительный диаметр язвенного дефекта. Таким образом, проведенное исследование позволило выявить и описать наиболее характерные клинко-лабораторные, эндоскопические и морфологические особенности ОКГДЯ, установить их связь с этиологией заболевания и разработать способы повышения эффективности лечения данных больных, основанные в

первую очередь на широком применении эндоскопического гемостаза и индивидуализации схем антисекреторной и противохеликобактерной терапии.

**Ключевые слова:** острая гастродуоденальная язва – кровотечение – этиология – патогенез – антисекреторная терапия – эндоскопический гемостаз – хирургическое лечение

"  
"  
"

" ..... " " " " "  
..... у у у ђ сѓт ѓесрђ w ѓѓѓ c wѓт ѓѓ