

mutației N34S/SPINK1 în 14 studii a depistat o frecvență de la 9,1 la 24,7% [1]. Cea mai înaltă rată a mutației N34S (SPINK1) a fost remarcată la pacienții cu PCI din India – 46% [Chandak G.R. ș.a., 2002]. Alt studiu a dovedit prezența mutației N34S mai frecvent la bărbați decât la femei, fără o diferență statistic semnificativă a debutului bolii la pacienții cu și fără mutația N34S [2].

Există ipoteza că alela N34S/SPINK1 acționează ca un modificador al expresiei fenotipice a PC, iar în acest caz, la heterozigoții cu N34S/SPINK1 se cere prezența altor mutații genice pentru a dezvolta PC.

## Concluzii

1. Studiul efectuat a demonstrat prezența mutației N34S într-un număr mare la populația eterogenă a R. Moldova, preponderent la pacienții cu PC (78% versus 74% GC), mai frecvent în formă pseudotumorală (90,48%).

2. Forma homozigotă a mutației N34S prevalează la bolnavii cu PC versus GC, cu o diferență statistic semnificativă.

3. Expresia fenotipică a mutației N34S nu depinde de forma homozigotă sau heterozigotă, diferențele evidențiate nu au fost statistic semnificative.

4. Persoanele care au mutația N34S/SPINK1 în forma homozigotă au un risc relativ estimat de 5,47 ori mai mare de a dezvolta PC decât persoanele care nu au mutația respectivă.

## Bibliografie

1. Aoun E., Chang C.C., Greer J.B. et al. *Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis*. In: PLoS One, 2008; nr. 3(4), p. e2003.
2. Cichoż-Lach H., Michalak M., Lis M. et al. *The NS34 mutation of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) gene and alcoholic chronic pancreatitis*. 2012, nr. 122(6), p. 277-283.
3. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L. et al. *The prevalence of Cationic Tripsinogen (PRSS1) and Serine Pro-tease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis*. In: Dig. Dis. Sci., 2011; March; nr. 56(3), p. 894-901.
4. Masson E.J.M., Chen Audrézet M.-P., Cooper D.N., Férec C. *A Conservative Assessment of the Major Genetic Causes of Idiopathic Chronic Pancreatitis: Data from a Comprehensive Analysis of PRSS1, SPINK1, CTSC and CFTR Genes in 253 Young French Patients*. In: PLoS One, 2013; nr. 8(8), p. e73522.
5. Midha S., Khajuria R., Shastri S., Kabra M., Garg P.K. *Idiopathic chronic pancreatitis in India: phenotypic characterisation and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations*. In: Gut., 2010; nr. 59, p. 800-807.
6. Pelaez-Luna M., Robles-Diaz G., Canizales-Quinteros S., Tusié-Luna M.T. *PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis*.

In: World J. Gastroenterol., Sep 7, 2014; nr. 20(33), p. 11788-11792.

7. Rosendahl J., Landt O., Bernadova J. et al. *CFTR, SPINK1, CTSC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?* In: Gut, 2013, nr. 62, p. 582-592.
8. Sandhu B., Vitazka P., Ferreira-Gonzalez A. et al. *Presence of SPINK-1 variant alters the course of chronic pancreatitis*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2011, Jun; nr. 26(6), p. 965-969.
9. Wang G.P., Xu C.S. *Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor*. In: World J. Gastrointest. Pathophysiol., 2010, June 15; nr. 1(2), p. 85-90.
10. Wang W., Sun X.T., Weng X.L. et al. *Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study*. In: BMJ Open, 2013; nr. 3(9), p. e003150.
11. Witt H., Luck W., Becker M. et al. *Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis*. In: JAMA, 2001; nr. 285, p. 2716-17.
12. Muniraj T., Aslanian H., Farrell J., Jamidar P. *Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: Epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology and clinical features*. In: Disease - a-month, vol. 60, issue 12, december 2014, p. 530-550.

**Rodica Bugai**, asist. univ.,  
Disciplina Medicină Internă,  
Departamentul de Medicină Internă,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
Tel.: 069762166,  
E-mail: rodica.bugai@usmf.md

## DEPENDENȚA HEMODINAMICII DE INDICII SECRETIEI GASTRICE ȘI MOTILITĂȚII GASTRODUODENALE ÎN ULCEROGENEZĂ

**Eugen COBÎLEANSCHII**,  
USMF Nicolae Testemițanu, Clinica medicală nr. 6

### Summary

**Dependence on hemodynamic parameters of gastric secretion and motility in the development of gastroduodenal ulcer disease**

*Patients suffering from peptic ulcer disease marked hemodynamic changes are characterized by a decrease in systolic and stroke volumes, an increase in total peripheral vascular resistance. Hemodynamic changes are directly dependent on the phenomenon duodenostasis with severe hyperacidity, which in turn reduces the ability to regenerate the epithelium leads to the predominance of factors of aggression of defense mechanisms – there is ulceration.*

**Keywords:** ulcer, circulatory dynamics, Doppler, hyperchlorhydria, hypomotility

**Резюме****Зависимость гемодинамики от показателей желудочной секреции и гастродуоденальной моторики при развитии язвенной болезни**

У больных, страдающих язвенной болезнью, отмечаются гемодинамические изменения, характеризующиеся снижением систолического и ударного объемов, увеличением общего периферического сопротивления сосудов. Гемодинамические изменения находятся в прямой зависимости от явления дуоденостаза с выраженной гиперхлоридрией, которые в свою очередь снижая регенераторную способность эпителия приводят к преобладанию факторов агрессии над защитными механизмами – происходит образование язвы.

**Ключевые слова:** язва, гемодинамика, Допплер, гиперхлоридрия, гипомоторика

**Introducere**

Rolul primordial în ulcerogeneză este atribuit particularităților de funcționare a sistemului sangvin, menționând prezența unui sau a altui grad de alterare în sistemul vascular al gastroduodenului [2]. S-a depistat reformarea patului vascular al gastroduodenului, manifestarea pronunțată a acestor modificări fiind observată în regiunea zonei periulceroase și a fundului ulcerului [1, 5]. Există diverse versiuni referitoare la apariția modificărilor morfologice ale vaselor atât în regiunea ulcerului, cât și în zonele adiacente.

La bolnavii suferinzi de ulcer se înregistrează modificări ale hemodinamicii centrale prin majorarea debitului cardiac, datele fiind deseori contradictorii [1, 3, 5, 6]. Astfel, unii savanți au înregistrat diminuarea volumului sistolic, minut-volumului sangvin, majorarea rezistenței periferice generale și specifice [7], pe când alții descriu doar creșterea volumului sistolic și minut-volumului, pe fundal de reducere a rezistenței periferice specifice [5, 6]. Unele studii conțin dovezi de persistență a valorilor normale ale rezistenței periferice specifice la o jumătate din bolnavii cu ulcer, în altele oscilațiile acestor indici depind de vârsta pacienților [1, 3, 5, 6, 7].

Mulți savanți atribuie funcției motorii a stomacului și duodenului rolul de asigurare a activității fiziologice a sistemelor valvulare ale tractului gastrointestinal, de deosebire și permanența diferenței pH-ului mediului, de specificitate a componentelor chimici, fermentativi și microbieni și ca urmare – a protecției mucoasei. La dereglările motorii contribuie manifestările spastice, cu majorarea tensiunii gastrice și duodenale, caracteristice ulcerelor, mai ales în stadiul de acutizare a maladiei [2, 4].

Scopul studiului a fost stabilirea dependenței hemodinamicii centrale de indicii secreției gastrice și ai motilității gastroduodenale în declanșarea ulcerelor.

**Material și metode**

Pentru realizarea sarcinilor puse au fost examinați 68 de bolnavi cu ulcer în acutizare, internați pentru tratament în secția de boli interne nr. 1 (Gastrologie) a SCMS RM.

La investigarea pacienților au fost utilizate metode clinice tradiționale de examinare (acuzele, anamnesticul, diagnosticul de laborator). Concomitent cu metodele clinice standardizate de examinare, au fost utilizate următoarele metode speciale: videoesofagastroduodenoscopia, pH-metria, studierea hemodinamicii centrale prin metoda Doppler.

Toți pacienții au fost supuși scanării duplex în regim impuls-amplitudine prin utilizarea aparatului ASU-3000 plus CFM ultrasound Scanner, cu sondă 3,5 Mgt (30°-90°). Prin intermediul scanării duplex au fost apreciate permeabilitatea vaselor hepatice (vena portă și vena lienală) și vascularizarea parenchimului hepatic:

- *Viteza liniară a fluxului sangvin* – viteza deplasării particulelor sangvine de-a lungul vaselor. Se măsoară în cm/sec după formula  $V=L/t$ , unde  $L$  – un segment vascular,  $t$  – timpul deplasării particulelor sangvine. Viteza liniară medie oscilează între 15,0+4,4 cm/sec și 12,4+3,5 cm/sec.
- *Viteza de volum a circuitului* – cantitatea de sânge care circulă prin secțiunea transversală a vasului într-o unitate de timp. Ea este direct proporțională presiunii sangvine în vas și invers proporțională rezistenței fluxului sangvin în acest vas.
- Viteza liniară a fluxului sanguin și viteza de volum a circuitului sangvin sunt în legătură directă cu raportul  $Q=v \cdot \pi \cdot r^2$ .

Examinarea bolnavilor a fost efectuată în primele zile de internare în clinică, până la prescrierea tratamentului și după cura clasică de medicație antiulcer.

În funcție de valorile hemodinamice medii, pacienții au fost distribuiți în 2 loturi: 1 – lotul cu funcție hemodinamică *hiporeactivă*; 2 – lotul cu funcție hemodinamică *hiperreactivă*. Loturile au fost aproximativ similare după vârstă și sex.

**Rezultate și discuții**

Comparând tipurile motilității gastrice și duodenale, s-a depistat că diminuarea motilității și a tonusului duodenal în 100% cazuri era însoțită de hipochineză și hipotonus gastric. La aprecierea tipurilor dischineziilor și distoniilor gastrice, hipochineza și hipotonusul gastric nu s-au depistat la bolnavii cu anamnesticul maladiei până la 5 ani, la bolnavii cu decurgere lentă și la cei cu deformație moderată a bulbului duodenal.

La decurgerea severă a maladiei, procentajul hipochinezei și hipotonusului gastric a constituit 66,7%, iar odată cu creșterea duratei anamnesticeului ulceros, fracțiunea înregistrării hipochinezei și hipotonusului gastric de asemenea a crescut până la 37,2%, în comparație cu bolnavii cu durata maladiei până la 5 ani, ceea ce corespunde modificărilor analogice în duoden. Frecvența instalării hipochinezei și hipotonusului gastric la pacienții cu deformație severă a bulbului duodenal a constituit 63,9%, ceea ce depășea procentul hipotenziei duodenale (55,2%).

Analizând starea dischineziei gastroduodenale la bolnavii cu ulcer, s-a efectuat analiza indicilor hiperclorhidriei duodenului în funcție de manifestările clinice ale maladiei, durata acesteia și gradul de manifestare a deformației cicatrizante. După cum am demonstrat, primar în patogenia ulcerului se activează nu atât aciditatea gastrică majoră, cât dereglările asociate ale activității motilității gastroduodenale la producerea acidității, care duce la instalarea mediului acid abundent și de durată a conținutului duodenal. De aceea, făcând analiza, ne-am bazat pe indicii hiperclorhidriei duodenului.

Analiza a demonstrat că hiperclorhidria cea mai avansată a duodenului s-a depistat la bolnavii cu diminuarea activității motorii. Astfel, în cazul hipochinezei și hipotonusului duodenal, pH-ul bulbar a constituit  $6,7 \pm 0,2\%$ , iar activitatea acidă –  $68,5 \pm 1,8\%$ , ceea ce veridic este superior aceluși indici în caz de hiperchineză duodenală, care corespunzător au constituit  $7,4 \pm 0,3\%$  și  $59,2 \pm 2,7\%$  ( $p < 0,1$ ;  $p < 0,01$ ). În acest caz a fost menționat că la pacienții cu manifestări de hipochineză și hipotonus duodenal au fost menționați indici mult mai inferiori ai circuitului hepatic comparativ cu indicii asemănători în cazul tipului hiperkinetic.

Astfel, dacă minut-volumul sangvin la persoanele sănătoase îl considerăm de 100%, atunci, corespunzător, la bolnavii cu ulcer cu activitate hipomotorie și aciditate ridicată volumul sangvin care afluează spre ficat se diminuează până la 66,9%, pe când în caz de hipermotorică și creștere neînsemnată a acidității, volumul sangvin care afluează spre ficat într-un minut a constituit 75,3%. Modificările refluxului sangvin de asemenea purtau un caracter de creștere și erau direct proporționale cu majorarea acidității duodenului.

Modificările cele mai pronunțate ale refluxului sangvin din ficat ( $77,22 \pm 02,04\%$ ), care predominau asupra modificărilor afluxului sangvin spre organ, au fost depistate la bolnavii cu aciditate înaltă și hipomotorică duodenală. La pacienții cu hiperchineză și hipertonus duodenal, procentul dereglărilor refluxului sangvin din ficat a constituit  $69,53 \pm 1,91\%$ .

Este semnificativ faptul că, în funcție de severitatea decurgerii maladiei, pH-ul bulbului duodenal

și aciditatea aveau aceleași modificări ca și în cazul hiperchinezei și hipochinezei, corespunzător: în decurgerea severă, pH-ul bulbar, ca și în hiperchineză, a constituit  $7,74 \pm 0,2\%$ ; aciditatea –  $42,1 \pm 1,4\%$ ; în decurgerea severă, ca și în hipochineză –  $6,9 \pm 0,14\%$ , activitatea acidă –  $62,4 \pm 1,6\%$ .

Comparând indicii hemodinamicii centrale și a funcției secretor-motorii gastrice și duodenale, am stabilit că pe măsura creșterii modificărilor hemodinamice centrale la bolnavii cu ulcer se majorează activitatea acidă și dismotilitatea gastroduodenală. Astfel, la bolnavii cu variantă hipocinetică, care suferă de ulcer mai puțin de 5 ani, în lipsa modificărilor cicatrizante pronunțate ale bulbului duodenal și decurgere ușoară a maladiei, hipotenzie duodenogastrică nu s-a depistat la nici un bolnav. La pacienții cu ulcer duodenal cu tip hiperkinetic al hemodinamicii, pe măsura creșterii severității, duratei maladiei și gradului de manifestare a modificărilor cicatrizante ale bulbului duodenal, procentul diminuării motilității gastroduodenale a constituit, corespunzător: 63,1% și 67,4%; 30,5% și 28,7%; 56,1% și 63,2%.

Analizând indicii acidității duodenului la bolnavii cu ulcer în funcție de severitatea decurgerii, durata maladiei și gradul de manifestare a deformației cicatrizante a bulbului duodenal, s-a depistat că, paralel cu dereglările hemodinamicii centrale și motilității gastroduodenale, se modifică atât indicii pH-lui bulbului duodenal, cât și activitatea acidă a duodenului. S-a constatat că la bolnavii cu decurgere severă a maladiei și durata peste 5 ani, dereglări severe ale bulbului duodenal și variantă hiperkinetică a circuitului ( $IC - 3,92 \pm 0,31$  l/min/m<sup>2</sup>) s-a observat un grad avansat al acidității conținutului duodenal, care a constituit 67,9%, iar pH-ul bulbar –  $6,5 \pm 0,12$ . Contrar acestor rezultate, la bolnavii cu ulcer de formă ușoară și durata până la 5 ani, dereglări moderate ale bulbului duodenal și variantă eucinetică și hipocinetică a circuitului sangvin ( $IC - 2,41 \pm 0,17$ ;  $1,84 \pm 0,22$  l/min/m<sup>2</sup>), gradul acidității duodenului și pH-ul bulbului duodenal au constituit:  $57,4 \pm 1,9\%$  și  $58,5 \pm 1,1\%$ ;  $7,4 \pm 0,6$  și  $7,4 \pm 0,5$ .

Toate aceste modificări se află în interconexiune directă, formând un sistem care relevă nu numai procesele patologice, ci și cele compensatoare în organismul pacienților cu ulcer.

## Concluzii

1. La bolnavii cu ulcer se formează un sistem patologic pluricomponent, în care rolul premordial le revine duodenostazei, manifestării hiperclorhidriei, dereglării circuitului sangvin, care produc diminuarea capacității de regenerare a epitelului, predominarea factorilor de agresiune asupra celor de protecție, instalându-se starea ulcerogenă.

2. Pe măsura creșterii duratei și severității maladiilor, se amplifică manifestările hipomotorii gastroduodenale; totodată, pe măsura majorării duodenostazei, în multe cazuri se înregistrează hipotonus gastric, urmat de modificări ale hemodinamicii centrale.

3. Comparând modificările hemodinamicii centrale, activitatea secretor-motorie gastroduodenală, s-a evidențiat o conexiune evidentă între hemodinamică, secreția și motilitatea gastroduodenală.

4. La pacienții cu variantă hemodinamică hipercinetică s-a depistat diminuarea pronunțată a motilității gastroduodenului, aciditate înaltă a conținutului duodenal și totodată decăderea considerabilă a circuitului hepatic, caracterizată prin modificarea nu numai a afluxului sangvin spre ficat, ci și, în mare măsură, a refluxului sangvin din organ.

5. La pacienții cu tip hemodinamic hipocinetic, diminuarea minut-volumului cardiac, creșterea rezistenței periferice totale erau însoțite de predominarea reducerii afluxului sangvin spre ficat asupra refluxului din ficat și stare spastico-atonică a vaselor porțiunii terminale, totodată asociate cu creșterea motilității gastroduodenale.

6. Devieri esențiale în circuitul periferic și în funcția secretor-motorie nu s-au depistat la bolnavi cu tip eucinetic al hemodinamicii centrale, care relevă decurgerea mai favorabilă a procesului patologic la pacienții cu ulcer.

7. Staza sangvină care se dezvoltă și progresează, dilatarea vaselor, inducerea cantității sporite de sânge, diminuarea venoasă recurentă produce reacția necesară de compensare pentru menținerea circuitului sangvin – deschiderea multiplă a șunturilor, rezultând scăderea rezistenței periferice, creșterea recurenței venoase și majorarea minut-volumului cardiac.

## Bibliografie

1. Badea R.I., Ducea S.M., Mircea P.A., Stamatian F. *Tratat de ultrasonografie clinică*, vol. I, București: Editura Medicală, 2004.
2. Cobileanschi E. *Hemodinamica centrală, circuitul hepatic și microhemocirculația la bolnavii cu boala ulceroasă și schimbările lor în procesul tratamentului*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 1999.
3. Ducea S.M. *Noțiuni de semiologie a tehnicilor ultrasonografice Doppler în condiții patologice. Ultrasonografie vasculară*, București: Editura Medicală, 2004.
4. Dumbrava Vlada-Tatiana *Bolile ficatului: scheme și tabele*. Chișinău, 2003.
5. Pop T.A., Mosteanu O., Badea R., Socaciu M., Lupușor M. *Domeniu Value of Doppler ultrasonography in the depiction of changes in hepatic hemodynamics*. În: Științe medicale. 2008. Revista/Publicație: Medical Ultrasonography.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. *Ультразвуковая оценка периферической венозной системы в норме и при*

*различных патологических процессах*. Учеб.-метод. Пособие. Москва, 2004, 40 с.

7. Чуриков Д.А., Кириенко А.И. *Ультразвуковая диагностика болезней вен*. Москва, 2006, 96 с.

**Eugen Cobileanschi**, dr. șt. med., conf. univ.,  
Clinica medicală nr. 6,  
Departamentul *Medicină Internă*,  
USMF *Nicolae Testemițanu*  
Tel. 079481954  
E-mail: eugencobileanschi@gmail.com

## DINAMICA FRECVENȚEI ȘI SPECTRULUI PATOLOGIEI HEPATICE LA PACIENȚII CU COLITĂ ULCERATIVĂ PE PARCURS DE 15 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Alina JUCOV, Svetlana ȚURCAN**,  
USMF *Nicolae Testemițanu*,  
Departamentul *Medicină Internă*

### Summary

**Dynamics of frequency and spectrum of liver pathology in ulcerative colitis in Republic of Moldova during 15 years**

*Ulcerative Colitis (UC) is a systemic disease associated with a significant number of extraintestinal manifestations (EIM). Hepatic manifestations are not uncommon in IBD. The aim of the study was to compare the frequency and spectrum of liver pathology in patients with UC in cohort from 1998-2000 (cohort I) and 2014- 2015 (cohort II) in Moldova – the region with very unfavorable indices of morbidity and mortality from liver diseases.*

*The study was open prospective and included 129 patients with UC (52% female, age of 18-65 years) in cohort I and 230 patients (56% female, age of 18-67 years) in cohort II. Liver diseases were diagnosed in 24,8% (32) of cases in the first cohort: steatosis – 8,5% (11); chronic viral HBV infection – 7,0% (9); chronic hepatitis C – 2,3% (3); reactive and drug induced hepatitis – 6,2% (8); primary sclerosing cholangitis – 0,8% (1); bacterial cholangitis – 0,8% (1); chronic viral B cirrhosis 0,8% (1). In the second cohort diseases of the liver were observed in 26,5% (61) of cases: steatosis – 7,0% (16), chronic viral HBV infection – 8,3% (19), inclusive chronic hepatitis B HBV- DNA positive – 2,2% (5); chronic viral hepatitis C – 3,9% (9); reactive hepatitis – 3,0% (7); drug induced hepatitis – 0,4% (1); autoimmune hepatitis – 0,4% (1); primary sclerosing cholangitis – 0,4% (1); primary biliary cirrhosis – 0,4% (1); chronic viral C cirrhosis – 0,9% (2). No significant changes were observed in the frequency and spectrum of liver diseases in UC for the past 15 years.*

**Keywords:** *ulcerative colitis, liver disorders, hepatitis B and C*