

ROLUL PEROXIDĂRII LIPIDELOR ÎN PATOGENEZĂ PERITONITEI BACTERIENE SPONTANE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Vlada-Tatiana Dumbrava, Maria Sturza

Catedră de Medicină Internă Nr.4 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The role of lipids peroxidation in the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis

The spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is one of the most frequent infectious complications in patients with hepatic cirrhosis, constituting a third from all bacterial infections of this group of patients. In the last years, the problem of evolving SBP in patients with hepatic cirrhosis was explained via the implication of free-radical reactions. The processes of lipid peroxidation are taking part at different stages of SBP pathogenesis; both at the level of intestine, where bacterial translocation takes place, and at the level of ascitic fluid. Changes in the markers of the oxidative state or of the natural defense system suggest a new therapeutic approach i.e. the adjuvant antioxidant therapy.

Rezumat

Peritonită bacteriană spontană (PBS) este cea mai frecventă complicație infecțioasă la pacienții cu ciroză hepatică, constituind o treime din toate infecțiile bacteriene la acest grup de pacienți. În ultimii ani problema dezvoltării PBS la pacienții cu ciroză hepatică a fost explicată și cu implicarea proceselor de peroxidare lipidică. Procesele peroxidării lipidice participă la diferite etape ale patogenezei SPB, atât la nivel de intestine, unde are loc translocarea bacteriilor, cât și la nivel de lichid ascitic. Schimbările parametrilor stării oxidative sau ale sistemului de protecție naturală sugerează o nouă abordare terapeutică, terapia antioxidantă adjuvantă.

Actualitatea

Ciroza hepatică (CH) reprezintă stadiul final al multor maladii cronice ale ficatului. În Republica Moldova mortalitatea prin bolile tractului gastrointestinal, inclusiv prin CH, se situează pe locul 3 printre cauzele de deces. Pacienții cu ciroză hepatică prezintă o susceptibilitate sporită la infecții și în 32-34% din cazuri dezvoltă infecții bacteriene care, la o pătrime din cazuri, induc decesul pacienților¹.

Peritonita bacteriană spontană (PBS) reprezintă infectarea primară a lichidului ascitic la pacienții cu ciroza hepatică în absența sursei intraabdominale de infecție. PBS este cea mai frecventă complicație infecțioasă la pacienții cu ciroză hepatică, constituind o treime din toate infecțiile bacteriene la acest grup de pacienți². În ultimii ani problema dezvoltării PBS la pacienții cu ciroză hepatică a fost explicată și cu implicarea proceselor de peroxidare lipidică. În acest articol voi încerca să expun unele momente ale acestei probleme și să indic necesitatea aplicării ei practice.

Patogeneza PBS este multiplanară și discutată pînă în prezent. Au fost identificate grupe de pacienți care au un risc sporit privind dezvoltarea primului episod de PBS. Acești factori de risc sunt: ciroza hepatică decompensată, stadiul Child-Pugh C; hemoragia gastrointestinală, episod de PBS în antecedente; proteină în lichidul ascitic <1 g/100 ml; hiperbilirubinemia > 25 μmol/l, sursa iatrogenă a bacteriemiei (instalarea cateterului intravenos), reducerea fracției C₃ a complementului în lichidul ascitic. Studiile din ultimii ani demonstrează, că sursa principală de bacterii care provoacă infecțiile la pacienții cu ciroza hepatică este intestinul. Schimbările hemodinamice, care sunt prezente în ciroza hepatică, influențează motorica intestinală, permeabilitatea intestinală. În ciroza hepatică este prezentă hiperactivitatea sistemului nervos simpatic, ceea ce micșorează motilitatea intestinală și duce la staza bacteriilor și creșterea lor în exces. În paralel, prezența hipertensiunii portale duce la formarea edemului stratului intestinal submucos și la dispariția integrității protective a barierei mucosale. Aceste efecte rezultă în disbalanța florei intestinale cu creșterea în exces a florei Gram-negative care produce endotoxine

care, la rândul lor, induc alterarea mucoasei intestinale. Translocarea bacteriilor din intestine este promovată de diferiți factori, și anume: de deficitul imunității celulare și umorale la pacienții cu ciroză hepatică, prezența șunturilor porto-sistemice. Translocarea bacteriilor se petrece prin penetrarea enterocitelor sau între ele. Translocarea bacteriilor a fost estimată ca mecanism principal al patogenezei SBP. Radicalii liberi ai oxigenului joacă un rol important în alterarea epiteliului intestinal, care poate altera funcția de barieră intestinală și poate facilita translocarea bacteriilor.

Stresul oxidativ și patologia ficatului.

Radicalii liberi ai oxigenului, care joacă un rol important în organismul viu, sunt generați din oxigen. Radicali liberi primari sunt produse univalente sau bivalente ale oxigenului, O_2^- și H_2O_2 . S-a constatat că cei mai toxici metaboliți, care sunt formați din medicamente sau preparate chimice, sunt radicalii liberi reactivi cu un electron impar care pot altera țesuturile și celulele organismului. Ei reacționează cu macromoleculele și membranele adiacente și formează radicali liberi noi în reacții în lanț.

Radicalii liberi ai oxigenului se formează în diferite părți ale celulelor ficatului în timpul homeostazei. Balanța dintre reacțiile peroxidice și sistemul antioxidant este foarte importantă pentru funcționarea normală a ficatului. În procesele patologice aceasta balanță este alterată. În multe patologii hepatice reacțiile necontrolate de peroxidare lipidică joacă un rol special³. Un studiu efectuat de *Iu. Lupașco, V. Dumbrava, E. Berliba, V. Gratii* a demonstrat prezența stresului oxidativ la pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală B și C și evoluția activității oxidării peroxidice a lipidelor și sistemului antioxidant după tratamentul antiviral⁴.

Stresul oxidativ joacă un rol important în patogeneza maladiilor toxice ale ficatului și în alte alterări ale ficatului⁵. Creșterea semnificativă a nivelului plasmatic de peroxidare lipidică și micșorarea glutationului redus și a activității superoxidismutazei au fost observate la pacienții cu ciroză hepatică⁶. Produsele peroxidării lipidelor pot fi secretate în concentrații semnificative în bilă și procesul de peroxidare poate fi prelungit în vezica biliară sau în tractul gastrointestinal⁷.

Stresul oxidativ la nivel intestinal.

Stresul oxidativ în intestin poate să se dezvolte sau prin generarea speciilor reactive ai oxigenului în mucoasa intestinală sau prin intermediul substanțelor inductoare care au fost generate în ficat și transportate în intestin prin bilă. Xantin oxidaza(XO) este prezentă în mucoasa intestinală și superoxidele generate de către ea pot contribui la alterarea intestinală indusă de radicalii liberi.⁸ Una din cele mai importante consecvențe ale stresului oxidativ este peroxidarea lipidică, care rezultă în generare a dienelor conjugate și a malondialdehidei prin oxidarea lipidelor membranare³ și aceste produse de peroxidare lipidică sunt mărite în intestinul șobolanilor cu ciroză hepatică⁷. În studiul efectuat de *Ramachandran et al.*⁷ s-a demonstrat că la șobolanii cu ciroză hepatică este prezentă o generare sporită de radicalii liberi prin sistemul xantin-XO, care rezultă în alterarea peroxidativă a mucoasei intestinale. Lipidele sunt constituenți importanți ai mucoasei intestinale și orice alterare a lor poate afecta funcția membranară. Putem concluziona că stresul oxidativ are loc în enterocite în ciroza hepatică și poate fi responsabil de alterări structurale și funcționale la nivelul intestinal și împreună cu așa factori ca hipertensiunea portală, dereglările motilității intestinale, contribuie la creșterea permeabilității peretelui intestinal cu translocarea bacteriană din lumenul intestinal⁹.

Stresul oxidativ la nivelul lichidului ascitic.

Microorganismele nimeresc din intestine în ganglionii limfatici regionali, apoi în circulația sistemică, cauzând bacteriemie și în final pătrund și în lichidul ascitic.

Procesele peroxidării lipidelor sunt implicate în patogeneza PBS și la alt nivel- în lichidul ascitic unde nimeresc microorganismele și provoacă raspunsul imun.

Prima linie de apărare contra infecției în lichidul ascitic îl constituie neutrofilele și macrofagele¹⁰. Neutrofilele activate și macrofagele peritoneale generează radicalii liberi¹¹ și în cadrul răspunsului imun se activează procesul de generare a speciilor reactive ale oxigenului (SRO)-radicalul anion superoxid O_2^{0-} , peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil OH^0 și radicalul atomar singlet 1O_2 în imunocite, care poate fi descris ca un proces universal de alterare

oxidativă – peroxidarea lipidelor (POL)⁶. Majorarea numărului de neutrofile și parametrilor stresului oxidativ, observate în lichidul ascitic la pacienții cu SBP, sugerează faptul că anume macrofage și neurofile sunt sursa importantă de radicalii liberi. Producerea de specii reactive ai oxigenului (SRO) de către neutrofile este îndreptată la distrucția agenților patogeni¹². După datele lui E. Dowling et al. producerea excesivă de SRO se petrece în focarele de infecție locală, și anume SRO împreună cu leucotrienele și izoprostanele formează simptomele de inflamație locală¹³. J. Yeun și Kaysen au dovedit că inflamația activează stresul oxidativ, care se definește prin disbalanța dintre sistemele oxidante și antioxidante în favoarea primelor¹⁴.

Informația despre stresul oxidativ în lichidul ascitic este foarte restrânsă. Dar aceasta problemă este importantă, având în vedere că interacțiunea oxidului nitric și a superoxidului poate rezulta în producția a speciilor reactive foarte distructive, precum este peroxynitrită¹⁵.

Într-un studiu efectuat de Sathish Kumar Natarajan et al., în care s-a studiat stresul oxidativ în lichidul ascitic la pacienții cu ciroză hepatică în dependență de tratament antibacterian, s-a stabilit creșterea parametrilor peroxidării lipidelor în lichidul ascitic în PBS cu micșorarea acestor parametri după tratamentul antibacterian⁹. Un alt studiu similar, efectuat de Park et al., nu a demonstrat vre-o schimbare semnificativă în nivelul nitraților în lichidul ascitic la pacienții cu SBP după tratamentul cu antibiotici¹⁶.

Terapia antioxidantă adjuvantă

Schimbările parametrilor stării oxidative sau ale sistemului de protecție naturală sugerează o nouă abordare terapeutică, terapia antioxidantă adjuvantă.

Este cunoscut faptul că pentru profilaxia PBS se folosesc chinolonele care reduc rata translocării bacteriilor în ciroza experimentală¹⁷. Dar, frecvent întâlnită, rezistența enterobacteriilor față de fluorchinolone au condus la căutarea alternativei pentru antibiotici. Raportul lui Chiva et al. relatează despre administrarea orală, la 3 grupe de șobolani cu ciroză hepatică indusă de carbon tetraclorid (CCl₄), a *Lactobacillus johnsoni* La1 cu preparatele antioxidante (vitamina C, glutamat), antioxidantilor sau a apei¹⁸. Preparatele antioxidante sau în combinație cu *L. Johnsoni* La1 au suprasat translocarea bacteriilor în ganglionii limfatici și au redus numărul enterobacteriilor în ileum și cecum, precum și nivelul intestinal al malondialdehidei. Autorul a raportat despre abilitatea preparatelor antioxidante a vitaminei C și glutamatului de a micșora translocarea bacteriilor, încărcătura bacterială enterică și stresul oxidativ în peretele intestinal la șobolani cu ciroză hepatică. Dar mecanismul, prin care preparatele antioxidante reduc încărcătura bacterială enterică, rămâne speculativ și necesită studii suplimentare.

Studiu efectuat de *Lupașco Iu.* a relevat posibilitatea preparatului Ursosalk de a influența pozitiv procesele de peroxidare a lipidelor, micșorând nivelul dialdehidei malonice și majorând activitatea sistemului antioxidant¹⁹.

Cercetările științifice în acest domeniu continuă.

Concluzii

- Procesele peroxidării lipidelor participă la diferite etape de patogeneză ale PBS, și anume în translocarea bacteriilor din intestin și la dezvoltarea inflamației în lichidul ascitic.
- Este necesară studierea ulterioară a acestei probleme pentru efectuarea unui tratament mai efektiv și pentru o profilaxie a unei astfel de complicații ale cirozei hepatice precum PBS, ținând cont de toate mecanismele patogenetice pentru atingerea celor mai bune rezultate.
- La moment există unele realizări în domeniul dat care susțin rezultatele pozitive ale utilizării preparatelor antioxidante în prevenirea translocării bacteriilor din intestine și, prin urmare, și a probabilității dezvoltării PBS, ceea ce, în combinație cu alte metode de tratament și profilaxie ale PBS, vor genera cele mai bune rezultate.

Bibliografie

1. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al.: Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002, 35:140-148.

2. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005;42:585- 592
3. A. O. Буеверов. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.- 2002 –N 4 – С. 21-25.
4. Iu. Lupaşco, V. Dumbrava, E. Berliba, V. Gratii. Evaluarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor și sistemului antioxidant la pacienții cu hepatite cronice virale B și C tratați cu Infergen. // *Anale științifice Volumul II, Aspecte clinico-terapeutice*. Chișinău 2003.
5. Feher J, Lengyel G, Blazovics A. Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1998; 228: 38–46.
6. Nalini G, Hariprasad C, Narayanan VA. Oxidative stress in alcoholic liver disease. *Indian J.Med. Res.* 1999; 110:2003.
7. Anup Ramachandaran, Ramamoorthy Prabhu, Simmy Thomas, Reddy J.B., Pulimood A., Balasubramanian K.A. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology*, 2002;35;3:622-629
8. Anup R, Aparna V, Pulimood A, Balasubramanian KA. Surgical stress and the small intestine: role of oxygen free radicals. *Surgery* 1999;125:560-569.
9. Satish Kumar Natarajan, Mukhopadhyaya A, Ramachandran A, Amalanathan S, Kurian G, Balasubramanian K A. Spontaneous bacterial peritonitis results in oxidative and nitrosative stress in ascitic fluid. *J. Of Gastroenterology and hepatology* 2007;22: 177-181
10. DeLeo FR, Allen LA, Apicella m, Nauseef WM. NADPH oxidase activation and assembly during phagocytosis. *J. Immunol.*1999;163:6732-40
11. Morales-Ruiz m , Ros J et al. Nitric oxid production by peritoneal macrophages of cirrhotic rats: a host response against bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 2056-64
12. Babior BM Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;109:33– 44. q2000 by Excerpta Medica, Inc.
13. Dowling EJ, Winrow VR, Merry P & Blake DR Oxidants, joint inflammation and anti-inflammatory strategies. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2000;264, 463±474.
14. Yeun, J.Y. and Kaysen, G.A. 2000. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponine as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr. Opin. Nephrol.Hypertens.*, 9:621–30.
15. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and ugly. *Am. J. Physilologz*, 1996; 271: C1424-37.
16. Park Park YS, Chon CY, Kim H et all [Changes ascites nitric oxide according to the treatment in cirrhotic patients with spontaneous bacterial perritonitis]. *Korean J. Hepatol.* 2004; 10:207-15 (in Korean).
17. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Vinado B, Perez J, Cabre E, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology* 1996;23:781–787.
18. Chiva M, Soriano G, Rochat I, Peralta C, Rochat F, Llovet T, et al. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002;37:456–462.
19. Lupaşco Iu. Dinamica proceselor de peroxidare a lipidelor în rezultatul tratamentului cu Ursosalk. *Romanian Journal of Gastroenterology*. September 2004, Volume 13, suppliment 1. P. 276-277;