

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Hemoragiile digestive superioare non-variceale: factori care influențează evoluția, cu referire specială la rolul Helicobacter pylori

TEZĂ DE DOCTORAT

CONDUCATOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. VERE CRISTIN CONSTANTIN

STUDENT - DOCTORAND:

OBLEAGĂ VASILE COSMIN

CRAIOVA

2017

CUPRINS

Introducere	6
<u>Partea generală.</u>	
Stadiul cunoașterii.....	9
Cap. I. Hemoragia digestivă superioară. Date generale.....	10
I. 1. 1. Definiții.....	10
I. 1. 2. Epidemiologie	11
I. 1. 3. Etiopatogenie.....	11
I. 1. 4. Fiziopatogenie.....	14
I. 1. 5. Clasificarea HDS.....	16
I. 2. Diagnostic.....	17
I. 2. 1. Diagnostic clinic și paraclinic.....	17
I. 2. 2. Diagnostic endoscopic.....	21
I. 3. Principii generale de tratament în HDS non-variceală.....	21
I. 3. 1. Tratamentul general.....	22
I. 3. 2. Tratamentul medicamentos.....	24
I. 3. 3. Tratamentul endoscopic.....	25
I. 3. 4. Tratamentul chirurgical.....	34
I. 4. Diagnosticul diferențial al HDS non-variceale.....	34
Cap. II. Helicobacter pylori. Generalități	36
II. 1.1. Istoric	36
II. 1. 2. Morfologie.....	36
II. 1. 3. Distribuție geografică.....	37
II. 2. 1. Helicobacter pylori. Tipuri de boli digestive.....	38
II. 2. 2. Helicobacter pylori și afecțiunile extradigestive.....	41
II. 3. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori.....	41
II. 4. 1. Tratamentul infecției cu Helicobacter pylori.....	43
II. 4. 2. Controlul terapiei.....	43
II. 4. 3. Cauzele eșecului terapeutic.....	44
II. 4. 4. Evaluarea pacienților cu Helicobacter pylori rezistent la tratament.....	46

<u>Partea specială.</u>	50
Cap. III. Motivație și obiective.....	52
Cap. IV. Material și metodă.....	65
Cap. V. Rezultatele studiului clinico-endoscopic al HDS non-variceale.....	65
V. 1. Date demografice	67
V. 2. Evaluarea clinică	69
V. 3. Examenе biologice și de laborator în HDS non-variceală.....	69
V. 3. 1. Hemoglobina și hematocritul.....	71
V. 3. 2. Ureea și creatinina serică.....	72
V. 3. 3. Timpii de coagulare.....	73
V. 4. Efectul AINS și anticoagulantelor orale asupra evoluției HDS non-variceale.....	75
V. 5. Tratamentul HDS non-variceale.....	75
V. 5. 1. Terapia endoscopică.....	80
V. 5. 2. Tratamentul chirurgical.....	85
V. 6. Evaluarea necesarului transfuzional.....	87
V. 7. 1. Durata de spitalizare a pacienților cu HDS non-variceală.....	88
V. 7. 2. Mortalitatea în HDS non-variceale.....	90
Cap. VI. Rezultatele analizei lotului în funcție de statusul H. pylori.....	90
VI. 1. Diagnosticul neinvaziv al H. pylori.....	93
VI. 2. Diagnosticul histologic al H. pylori.....	95
VI. 3. Diagnosticul endoscopic și histologic al gastritei atrofice H. pylori-pozitive.....	99
VI. 4. Diagnosticul imunohistochimic al H. pylori.....	102
VI. 5. Date demografice și factori ce influențează declanșarea unei HDS la pacienții H. pylori-pozitivi.....	107
VI. 6. Endoscopia digestivă superioară la pacienții cu leziuni hemoragice H. pylori.....	111
VI. 7. Tratamentului chirurgical al pacienților cu leziuni hemoragice H. pylori.....	112
VI. 8. Mortalitatea generală în cazul pacienților cu leziuni hemoragice H. pylori.....	113
Cap. VII. Discuții.....	132
Cap. VIII. Concluzii	135
BIBLIOGRAFIE.....	

Cuvinte cheie: hemoragie digestivă superioară non-variceală, Helicobacter pylori, tratament, evoluție, factorii care influențează evoluția.

INTRODUCERE

Hemoragia digestivă superioară reprezintă hemoragia ce provine din segmentele digestive situate între joncțiunea faringo-esofagiană și cea duodenojejunală (delimitată de ligamentul lui Treitz). HDS se exteriorizează prin hematemeză, melenemeză, melenă sau, în cazuri grave prin hematochezie.

În ultimii ani se constată o creștere a incidenței hemoragiilor digestive superioare ca urmare a creșterii consumului de medicamente antiinflamatoare și a prevalenței ridicate (64%) a infecției cu *Helicobacter pylori*. În cazul HDS având ca etiologie leziuni provocate de *H. pylori*, cunoașterea exactă a factorilor care influențează evoluția poate reduce semnificativ continuarea sângerării sau apariția resângerărilor. În plus, majoritatea studiilor sunt orientate către implicarea infecției cu *H. pylori* în asanarea unor procese ce au ca punct final apariția neoplaziei, fără a evalua impactul bacteriei în declanșarea unor episoade hemoragice acute a unor leziunii gastroduodenale *H. pylori*-pozitive cu potențial hemoragic.

Scopul principal al lucrării are ca obiectiv analiza factorilor care pot determina o evoluție nefavorabilă a HDS non-variceale (continuarea sau reluarea sângerării), datorate unor leziunii provocate de infecția cu *H. pylori*. Evaluarea factorilor care determină un prognostic nefavorabil în cazul HDS, indiferent de etiologie; aprecierea unor relații între infecția cu *H. pylori* și consumul de alcool, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau agent antiagregant/anticoagulant oral; elaborarea unui algoritm de diagnostic real și de urmarire invazivă și non-invazivă cât și estimarea costurilor spitalizării pacienților cu HDS non-varicelă *H. pylori*-pozitivi sunt obiective secundare.

Capitolul I

Stadiul cunoașterii

Hemoragia digestivă superioară. Date generale

Frecvența HDS în populație este destul de greu de determinat, dar în continuă creștere în ultimii ani. Se apreciază că rata de spitalizare pentru sângerarea digestivă non-variceală este de 82,4/100.000. Incidența HDS este mai mare la pacienți cu vârsta peste 60 de ani, iar mortalitatea prin HDS este de circa 8-14% din cazuri.

Diagnosticul pozitiv în cazul hemoragiilor digestive superioare se stabilește prin anamneză și examen clinic obiectiv în aproximativ 90% din cazuri. La ora actuală endoscopia

digestivă superioară pune cu certitudine diagnosticul de hemoragie, apreciază sediul, gravitatea, situația ei (dacă este oprită sau activă) și în multe cazuri poate furniza indicații prognostice asupra riscului de resângerare.

Tratamentul primar pentru hemoragie în boala ulceroasă este terapia endoscopică, cu scopul de a stabili obligatoriu cauza hemoragiei, estimarea gravității hemoragiei și reducerea riscului de sângere recurentă. Intensitatea hemoragiei, repetarea ei, cauza care a produs pierderea de sânge, starea generală a bolnavului în momentul declanșării sângerării, promptitudinea și calitatea tratamentului aplicat sunt factori de care depinde supraviețuirea pacientului. Obiectivul principal al tratamentului este oprirea hemoragiei. Prin aceasta se realizează o serie de obiective secundare ca: reducerea necesarului de sânge pentru reechilibrare, reducerea numărului de zile de spitalizare în serviciul de terapie intensivă, reducerea mortalității. Resângerare apare la 10-30% dintre pacienții tratați endoscopic și o a doua încercare de control endoscopic este justificată.

Tratamentul chirurgical al oricărei leziuni hemoragice care se exteriorizează ca hemoragie digestivă superioară are o mortalitate de până la de 10 ori mai mare dacă este practică în urgență, față de aceeași intervenție practică în afara episodului hemoragic. Pacientul trebuie investigat endoscopic înainte de orice intervenție chirurgicală, aceasta având scopul de diagnostic și de localizare a leziunii hemoragice. Opțiunile de tratament pentru ulcerele hemoragice includ intervențiile conservatoare (sudură) și rezecție gastrică asociate cu procedurile de drenaj gastric. Fiecare opțiune chirurgicală specifică este asociată cu propria sa incidență în reparația ulcerului, sindromului postgastrectomie și a resângerării.

CAPITOLUL II.

Infecția cu *Helicobacter pylori*. Generalități.

În urmă cu aproximativ 20 de ani, Barry Marshall și Robin Warren au descris o bacterie din stomacul uman, cunoscută sub numele de *Helicobacter pylori*. *H. pylori* este o bacterie gram negativă, măsurând 2 până la 4 pm în lungime și 0,5 până la 1 pm în lățime.

În țările în curs de dezvoltare, mai mult de 80% din populație este *H. pylori*-pozitivă, chiar și la vârste tinere. Prevalența *H. pylori* în țările industrializate rămâne, în general, sub 40%. Infecția cu *H. pylori* reprezintă un factor cheie în etiologia diferitelor boli gastro-intestinale, variind de la gastrită cronică activă, fără simptome clinice, la ulcer gastro-

duodenal, adenocarcinom gastric și limfom gastric al țesutului limfoid asociat mucoasei. Ulcerul gastric și duodenal este puternic legat de prezența H. pylori.

Diagnostic infecției cu H. pylori se stabilește prin teste neinvazive și invazive. Metodele invazive sunt: metodele histologice („gold standard” în diagnosticul infecției cu H. pylori), culturile pentru H. pylori (alternativa pentru „gold standard”) și testul rapid la urează (în depistarea calitativă a H. pylori). Metode neinvazive sunt: testarea ureei în aerul respirat (o altă alternativă la „gold standard”), testarea antigenului în materiile fecale (sensibilitate mai mare de 90%) și serologia (cu o sensibilitate de 80-90%, nu se poate dovedi infecția în curs de evoluție din cauza memoriei imunologice).

Regimuri de eradicare a Helicobacter pylori cuprinde multiple scheme de tratament cu rezultate bune. În prezent, terapia triplă bazată pe inhibitori ai pompei de protoni este schema cea mai des folosită. Acest regim include utilizarea unui IPP în combinație cu amoxicilină și claritromicină. Tratamentul pentru H. pylori eșuează în aproximativ 20% dintre cazuri. Cauzele eșecului terapeutic sunt rezistența la antibiotice și necooperarea pacientului prin renunțarea la tratamentul.

STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL III.

Material și metodă

Având în vedere progresele realizate și menționate în probleme datorate HDS non-variceale care au ca etiologie leziuni determinate de Helicobacter pylori ne-am propus să realizăm un studiu retrospectiv pe o cazuistică a ultimilor ani (2014-2016). Studiul include un număr de 283 pacienți care s-au prezentat în Unitatea de Primiri Urgențe cu semne clinice de hemoragie digestivă superioară și au fost internați în Clinica ATI, Clinica de Gastroenterologie și în Clinica II Chirurgie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova, în intervalul 1 ianuarie 2014 – 31 decembrie 2016.

Diagnosticul pacienților cu hemoragie digestivă superioară non-variceala s-a stabilit atât pe baza examenului clinic obiectiv cât și prin explorarea endoscopică. Examenul endoscopic s-a efectuat conform ghidurilor în primele 16-24 ore de la internare. Pacienții instabili hemodinamic cu semne evidente de hemoragie digestivă superioară activă, care au ramas în continuare instabili după tratamentul specific, au fost supuși intervenției chirurgicale de urgență în scop de hemostază.

Diagnosticul infecției cu *H. pylori* a fost stabilit prin metode neinvazive (detectarea antigenului specific în materiile fecale), histologice (colorații HE și Giemsa) și imunohistochimice. Eradicarea cu succes a infecției cu *H. pylori* a fost definită ca rezultate negative la testarea antigenului în materiile fecale după terapia specifică.

Evoluția pacienților a fost analizată prin prisma următorilor parametrii: mortalitatea intraspitalicească și la distanță, rata de resângerare, necesitatea tratamentului chirurgical și tipul, unitățile de sânge transfuzat, durata de spitalizare. Conform acestor idei, partea specială a lucrării este structurată în mai multe capitole, corespunzând două studii:

- studiu clinico-endoscopic al pacienților cu HDS non-variceală;
- studiul pacienților cu HDS non-variceale *H. pylori*-pozitivi, din punct de vedere evolutiv, endoscopic, morfologic și imunohistochimic (IHC).

În acest studiu, pentru terapia endoscopică și pentru recoltarea materialului bioptic s-au folosit două tipuri de aparate de endoscopie: PENTAX EG-290 și EVIS EXERA III OLYMPUS. Pentru analiza datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu add-on-ul XLSTAT 2014 pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

CAPITOLUL V

Rezultatele studiului clinico-endoscopic al HDS non-variceale

În grupul evaluat pe parcursul celor 3 ani de studiu, incidența hemoragiilor digestive superioare non-variceale pe sexe este mai mare pentru persoanele de sex masculin față de cel de sex feminin, respectiv 198 (76,15%) bărbați și 62 (23,85%) femei. Melena a fost constată la 38,46% din pacienții incluși în studiu. Asocierea hematemeză/melenă a fost evidențiată la 24,62% din pacienții studiați. Hematemeza - emeză cu aspect de sânge și melanemeza - aspect de „zaț de cafea”, au fost evidențiate ca semn primar al modului de exteriorizare al HDS în câte 10,77% din cazuri. Precizăm că a fost luat în calcul semnul sau semnele clinice constestate în camera de gardă la primul consult medical, iar hematemeza a fost însoțită de melenă în toate cazurile.

Pacienții cu hemoragie digestivă superioară gravă au avut alura ventriculară peste 100 bătăi/minut, iar în cazul șocului hipovolemic s-a constatat o creștere a acestui parametru invers proporțional cu tensiunea arterială. Trebuie menționat că alura ventriculară a fost normală

(sub 100 b/min) la un grup de pacienții cu șoc hipovolemic. Acești pacienți au relatat că sunt sub tratament cu agent beta-blocant.

În studiul nostru am constatat o asociere semnificativă între valoarea INR-ului și mortalitate, independentă de valoarea celorlalți parametri folosiți în scorul AIMS65. Scorul AIMS 65 este un scor de risc folosit în evaluare hemoragilor digestive superioare care poate prezice mortalitatea, durata de spitalizare și costul tratamentului la acești pacienți. Acest sistem de notare este compus din vârstă, nivelul albuminei serice, tensiunea arterială sistolică, raport internațional normalizat - INR și prezența/absența stării de conștiență.

Administrarea de AINS - ca factor de risc - a fost luată în considerare la pacienții care au primit aceste medicamente mai mult de 5 zile. Astfel că, 84 de pacienți (32,31%) incluși în studiu au afirmat că au primit AINS timp de mai mult de 5 zile. Încă 12 pacienți (4,62%) au luat AINS fără indicația unui medic, deși erau sub tratament cu un agent antiplachetar sau a unui anticoagulant oral pentru afecțiuni cardiovasculare. Totodată am constat că AINS este principala cauză de producere a hemoragiei de la nivelul unui ulcer peptic la pacienți tineri, cu vârsta sub 50 de ani.

Din totalul de 260 de pacienți incluși în studiu (după excluderea celor 27 de pacienți cu ulcer peptic hemoragic, dar și cu varice esofagiene), evaluarea endoscopică s-a realizat la 212 pacienți (81.54%). Nu a fost efectuată această procedură la pacienții instabili hemodinamici și la pacienții care au refuzat endoscopia digestivă superioară, respectiv 48 din cazuri (18.46%).

Principalele cauze de HDS non-variceale evidențiate endoscopic au fost: ulcerul gastric și duodenal (cronic și acut): 156 de cazuri; gastroduodenitele hemoragice: 40 de cazuri; ulcerul peptic postoperator (ulcerul anastomotic): 4 cazuri și alte leziuni: 12 cazuri (cancerul gastric, polipi gastrici, etc). Hemostaza endoscopică s-a efectuat la 96 de pacienți (45,3%) cu leziuni hemoragice încadrate în clasa Forrest Ia, Ib, IIa și IIb. Repetarea endoscopiei pentru reluarea hemoragiei la pacienții la care s-au folosit tehnici endoscopice s-a efectuat la 10 pacienți (4,7%), respectiv pentru 3 leziuni din clasa Ia Forest, 3 pacienți din clasa Ib, 2 din clasa IIa și 2 din IIb. Dintre aceștia, 5 au necesitat intervenție chirurgicală de urgență în scop de hemostază. La 116 pacienți (54,7%) cu leziuni hemoragice ce fac parte din clasa Forest IIc și III nu au fost folosite tehnici de hemostază. În cazul acestor pacienți am

repetat endoscopia datorită resângerării la 8 bolnavi (4,81%), respectiv la 6 s-a efectuat hemostază endoscopică, iar 2 pacienți au necesitat intervenție chirurgicală.

Din cei 34 de pacienți (13.08%) la care s-a intervenit chirurgical, doar 16 pacienți au beneficiat de evaluare endoscopică. Tipul de intervenție chirurgicală a fost ales intraoperator și s-a practicat: hemostază „in situ”, rezecție gastrică cu gastroduodenoanastomoză sau gastrojejunoanastomoză, gastrectomie subtotală sau totală și duodenopancreatectomie cefalică sau totală. Mortalitate generală la pacienții operați a fost de 23,5% (8 pacienți).

În ceea ce privește necesarul transfuzional s-a constata că la pacienții cu HDS non-variceală la care s-a intervenit chirurgical, acesta este mai mare față de pacienții la care tehnicile de hemostază endoscopică au oprit hemoragia (3,94 /unitați sânge integral față de 1,82 /unitați sânge integral). Spitalizarea pacienților cu HDS non-variceală a fost în medie de 5 zile, cu un interval între 3 și 90 zile. Cei care au beneficiat de o tehnică de hemostaza eficientă au rămas internați între 3 și 5 zile, iar cei care au suferit intervenții chirurgicale fără rezecții au rămas internați între 7 și 10 zile; pacienții cu rezecții gastrice (fără complicații postoperatorii) au fost internați între 10 și 12 zile. Prezența complicațiilor postoperatorii (fistula postoperatorie: anastomotică sau pancreatică), au prelungit semnificativ durata de internare.

CAPITOLUL VI

Rezultatele analizei lotului în funcție de statusul H. pylori.

Testarea pentru Helicobacter pylori s-a efectuat la 166 (63.85%) de pacienți care s-au prezentat în camera de gardă cu semne clinice de HDS non-variceală, fără alt episod de hemoragie în antecedente. Toți pacienții incluși în studiu și-au exprimat consimțământul scris pentru monitorizare și tratament.

Diagnosticul rapid, reechilibrarea hidro-electrolitică/volemică și hemostaza endoscopică sau chirurgicală au reprezentat etape primordiale în managementul pacientului cu HDS. Testarea pentru Helicobacter pylori s-a efectuat după realizarea hemostazei. Testarea neinvazivă s-a realizat prin detectarea antigenului specific în materiile fecale prin metoda imunocromatografică. Testul are o acuratețe de peste 90% atât pentru diagnostic, cât și pentru confirmarea eradicării infecției după tratament.

La prima evaluare neinvazivă, imediat după episodul hemoragic, din cei 166 de pacienți testați prin detectarea antigenului H. pylori din materiile fecale, 90 dintre ei (54,21%) au fost pozitivi, iar restul de 76 de pacienții (45,78%) au fost negativi. La 30 de zile de la externare, toți cei 166 de pacienții au fost retestați prin aceeași metodă, iar rezultatele au fost următoarele:

- din cei 76 de pacienții inițial negativi au rămas negativi 70 (92,1%), iar 6 pacienți (7,9%) au devenit pozitivi (examenul histologic și IHC confirmă pozitivitatea pentru H. pylori).
- din cei 90 de pacienții inițial pozitivi care au primit tratament specific, au rămas pozitivi 20, iar 70 de pacienți au devenit negativi.

Având în vedere posibilitatea unor rezultate fals-negative la testarea invazivă, am decis că la bolnavi incluși în studiu să prelevam endobiopsii, astfel încât să documentăm histologic diagnosticul infecției H. pylori. Biopsia endoscopică a fost obținută din mucoasa gastrică din 5 locuri diferite, conform Updated Sidney System.

Rezultatele au fost următoarele: 2 pacienți din lotul subiecților H. pylori-negativi au devenit pozitivi prin evidențierea directă a acestei bacterii. La alți 4 pacienții a fost nevoie de IHC pentru diagnosticul final, astfel la doi pacienți a fost stabilit diagnosticul de metaplazie intestinală, la unul a fost confirmat carcinomul gastric, iar la altul limfomul gastric al țesutului limfoid asociat mucoasei (MALT). Deși examinarea histologică a patologiei poduse de H. pylori este foarte fidelă în furnizarea de date privind gradul de atrofie, metapazie sau carcinom, adugarea examinării IHC aduce un plus de informații și stabilește diagnosticul corect în toate cazurile. Toți pacienții au primit tratament cu: omeprazol 20 mg de două ori pe zi, amoxicilină 1 g de două ori pe zi și claritromicină 500 mg de două ori pe zi

Am constatat o frecvență crescută a leziunilor hemoragice în rândul bărbaților din lotul pacienților H. pylori-pozitivi în comparație cu grupul bărbaților din lotul pacienților H. pylori-negativi (80,04% vs 70,83%). Prezența leziunilor hemoragice datorate H. pylori crește în lotul studiat direct proporțional cu vârsta până la 50 de ani, apoi descrește ușor la vârstele înaintate. De precizat că prevalența infecției H. pylori este mult mai mare în rândul populației în comparație cu grupul studiat, având în vedere că diagnosticul de infecție cu H. pylori la acești pacienți, se stabilește într-o fază a complicațiilor hemoragice.

Principalele cauze ale leziunilor hemoragice la pacienții tineri (sub 50 de ani) sunt infecția cu *H. pylori* și consumul de AINS. După vârsta de 50 de ani, locul AINS este luat de consumul de agenți antiplachetari sau anticoagulant oral. În lotul pacienților *H. pylori*-pozitivi 56,5% din bolnavi sub 50 de ani au afirmat că au consumat AINS mai mult de 5 zile, față de doar 16,6% din pacienții peste 50 de ani *H. pylori*-negativi. Terapiile cu agenți antiplachetari sau anticoagulant oral au fost cauze directe ale HDS la 45% din pacienții cu leziuni gastro-duodenale *H. pylori*-pozitivi cu vârsta peste 50 de ani.

Consumul cronic de alcool pare să aibă un efect similar AINS, astfel că a fost considerat determinat al hemoragiei la pacienți cu leziuni *H. pylori*-pozitivi în aproximativ 14,29% din cazuri. În studiul nostru, 18,18% din pacienții *H. pylori*-pozitivi, consumatori de alcool au devenit negativi după tratamentul specific, în timp ce 40% din totalul acestor pacienți au rămas pozitivi după terapia specifică.

Agresivitatea și rezistența bacteriană la antibioterapie se corelează pozitiv cu o rată crescută a sângerărilor active. Evaluarea pacienților cu sângerare activă la examinarea endoscopică a evidențiat că rata sângerărilor este mare la pacienții *H. pylori*-pozitivi care s-au negativat după terapia specifică (18,18%) față de cei cu leziuni *H. pylori*-negativi (15,79%) și mult mai mare la pacienții rezistenți la tratament (40%).

În majoritatea studiilor s-a constatat că leziunile hemoragice sunt unice numai în 60% din cazurile de HDS non-variceale; din aceasta cauză este obligatoriu evidențierea întregului segment superior digestiv pentru confirmarea leziunii hemoragice unice. Aceste studii cuprind în evaluarea hemoragilor digestive superioare non-variceale, leziuni hemoragice independente de prezența *H. pylori*. Studiul nostru ia în considerare pacienți *H. pylori*-pozitiv și am constatat că frecvența leziunilor hemoragice asociate este mai mare în cazul lotului de pacienții *H. pylori*-negativi. Din totalul pacienților *H. pylori*-pozitivi, doar 19,15% au avut leziuni hemoragice gastrointestinale asociate, în comparație cu 33,33% din pacienți *H. pylori*-negativi.

Aproximativ 16% din pacienții cu hemoragie digestivă superioară non-variceală și *H. pylori*-pozitivi au necesitat intervenție chirurgicală pentru oprirea sângerării. În lotul pacienților *H. pylori*-negativi, necesitate intervenției chirurgicale a fost mai redusă, respectiv 9,7% din pacienții au fost supuși unei intervenții chirurgicale (sătură sau rezecție).

Necesitatea unei intervenții chirurgicale în scop de hemostază, este mai frecventă în cazul pacienților cu hemoragie digestivă superioară H. pylori-pozitivi.

În ceea ce privește tipul de intervenție chirurgicală, în cazul pacienților H. pylori-pozitivi am constatat că fost nevoie de rezecție gastrică în mai multe cazuri, comparativ cu lotul pacienților cu leziuni hemoragice H. pylori-negativi. Totodată, complicațiile postoperatorii apar mai frecvent la pacienții la care s-a practicat rezecție (gastrectomii, duodenopancreatectomii), față de pacienții la care s-a practicat sutură. Astfel, prezența H. pylori contribuie semnificativ la creșterea duratei de spitalizare și a costurilor de tratament ai acestor pacienți.

Mortalitatea la distanță este influențată de apariția resîngerării, iar în cazul pacienților cu HDS non-variceală datorată unei leziuni H. pylori-pozitivă, incluși în studiu, aceasta este mai mică comparativ cu pacienții H. pylori-negativi. Am considerat această diferență datorită supravegherii stricte a terapiei în cazul pacienților H. pylori-pozitivi și datorită informării pacientului cu privire la boala sa și la evoluția acesteia fără tratament.

CAPITOLUL VIII

Concluzii

1. În grupul studiat, vârsta medie a pacienților cu HDS non-variceală a fost de 62,4 ani. Maximul incidenței a fost atins pe grupa de vârstă 60-79 ani (46,12%) și s-a constatat o frecvență crescută a HDS la bărbați în comparație cu femeile (76,15% vs 23,85%). Creșterea incidenței HDS non-variceală a fost asociată cu consumului de AINS, alcool, anticoagulante orale, agenți antiplachetari și de prevalența ridicată a infecției cu H. pylori.

2. Ponderea bolnavilor cu HDS non-variceală care au provenit din mediul rural a fost mai mare comparativ cu persoanele provenite din mediul urban (63,85% vs 36,15%). Peste 60% din pacienții proveniți din mediul rural cu vârsta peste 25 de ani, diagnosticați cu HDS au fost la prima evaluare medicală, deși simptomatologia clinică de ulcer peptic a debutat cu mult timp în urmă. Factorii implicați în înregistrarea acestor diferențe sunt legați de educația medicală deficitară și accesibilitate redusă la servicii medicale.

3. Cea mai frecventă manifestare clinică a HDS non-variceale a fost melena (38,46%). Pacienții cu hemetemeză sau melanemeză s-au prezentat precoce la medic în comparație cu pacienții cu melenă sau hematochezie, iar asocierea hematemezei cu hematochezia (4,62%) a

reprezentat factor clinic de prognostic negativ. Toți pacienții cu această asociere de semne clinice au necesitat intervenție chirurgicală.

4. Tahicardia a fost înregistrată la majoritatea pacienților cu șoc hemoragic. Deși nu sunt studii care precizează efectul beta-blocantelor asupra frecvenței cardiace la pacienții cu hemoragie digestivă, în studiul nostru agenții beta-blocanți au influențat semnificativ frecvența cardiacă. Considerăm că sistemele de scor prognostic Blatchford și Rockall trebuie ajustate după acest paramentru.

5. Diagnosticul de HDS a fost stabilit prin anamneză și examen clinic la majoritatea pacienților (95%), iar endoscopia digestivă superioară a tranșat diagnosticul, confirmând originea non-variceală. Hemostaza endoscopică s-a efectuat la 45,3% din pacienți.

6. Tehnicile endoscopice folosite pentru oprirea sângerării au fost: injectarea de adrenalină, aplicarea de clipuri și electrocuagularea. Resângerarea s-a corelat cu tipul leziunii hemoragice, fiind mai frecventă în cazul leziunilor încadrate în clasa Forrest Ia și Ib. La 7% din pacienții la care a eșuat hemostaza endoscopică a fost nevoie de intervenție chirurgicală. În comparație cu hemostaza chirurgicală, hemostaza endoscopică a redus semnificativ necesarul transfuzional (1,86 unități sânge integral față de 3,94 unități sânge integral) și durata spitalizării (3 zile față de 10 zile). Aproximativ 14% din pacienții care aveau anticoagulant oral sau agent antiagregant în ambulator au repetat episodul de HDS la reintroducerea medicației orale, deși a fost realizată hemostaza.

7. Tratamentul chirurgical al HDS non-variceale a fost necesar la 34 de pacienți (13,08%). Cea mai frecventă complicație legată de intervenția chirurgicală, atunci când s-a practicat o tehnică de rezecție a fost fistula postoperatorie, iar apariția acesteia a prelungit semnificativ durata de spitalizare.

8. În studiul nostru, mortalitatea generală datorată HDS non-variceale a fost de 16,15%, iar în cazul pacienților operați a fost de 23,5%. Mortalitatea s-a corelat direct cu vârsta peste 60 de ani, comorbiditățile severe, transfuzia de sânge egală sau mai mare de 4 unități, coagulopatiile, valoarea hemoglobinei și hematocritului la internare.

9. În lotul studiat, din cei 166 pacienți cu HDS non-variceală testați pentru *H. pylori*, 56,8% au fost pozitivi, iar 43,2% au fost negativi. Testarea neinvazivă prin detectarea antigenului specific *H. pylori* în materiile fecale are o sensibilitate crescută (90%) în

diagnosticul și în evaluarea post-terapie a infecției. Deși testarea neinvazivă are avantajul disponibilității și accesibilității, metodele histologice și imunohistochimice reprezintă cele mai specifice modalități de detecție a acestei bacterii.

10. La pacienții cu leziuni hemoragice H. pylori-pozitivi, evaluarea histologică a constatat leziuni asociate ca : gastrita acută (31% din pacienți), gastrita atrofică (51%), metaplazia intestinală (14%) și cancerul gastric (3 pacienți), iar adaugarea examinării IHC a stabilit diagnosticul corect la încă 4 cazuri: metaplazie intestinală (2 cazuri), carcinom gastric (1 caz) și MALT (1 caz). Evaluarea IHC de rutină este limitată datorită costului ridicat și necesității unui personal specializat.

11. Prevalența leziunilor hemoragice determinate de H. pylori, a fost crescută în segmentul de vârstă tânără (30-50 de ani), atingând un alt vârf în segmentul de vârstă 70-79 ani. Date din literatură raportează rezultate similare.

12. Am constatat o frecvență crescută a leziunilor hemoragice în rândul bărbaților din lotul pacienților H. pylori-pozitivi în comparație cu grupul bărbaților din lotul pacienților H. pylori-negativi (80,04% versus 70,83%). Infecția cu H. pylori pare să acționeze convergent cu alți factori în favorizarea declanșării hemoragiilor digestive.

13. Persistența infecției H. pylori la pacienții cu rezeccii gastrice în antecedente (4,1%) predispune în continuare la o complicație hemoragică sau neoplazică. În acest context sunt necesare investigații suplimentare pentru a clarifica rolul H. pylori în reparația ulcerului sau a cancerului de bont gastric.

14. În grupul de vârstă sub 50 ani, consumul de AINS și infecția cu H. pylori au avut un efect cumulativ în provocarea leziunilor hemoragice. După vârsta de 50 de ani, locul AINS este luat de terapiile cu agenți antiplachetari sau anticoagulante orale. La pacienții cu vârstă peste 50 de ani, cărora le sunt recomandate acest tip de terapie, pe lângă efectuarea unei endoscopii digestive superioare este necesară și testarea neinvazivă pentru H. pylori.

15. În studiul nostru, rezistența la tratament a fost de 22,2% (asemănătoare cu a altor studii). Toți pacienții rezistenți la terapia de prima linie au fost reevaluați endoscopic și au primit terapie de linia a doua. Agresivitatea și rezistența H. pylori la antibioterapie se corelează pozitiv cu o rată crescută a sângerărilor active sau a resângerărilor.

16. Leziunile hemoragice acute (ulcer gastric acut, ulcer duodenal acut sau gastroduodenita hemoragică) au fost decelate mai frecvent în grupul pacienților H. pylori-pozitivi față de cei H. pylori-negativi (69 cazuri vs 43 cazuri).

17. Necesitatea unei intervenții chirurgicale în scop de hemostază a fost mai frecventă în cazul pacienților cu HDS H. pylori-pozitivi în comparație cu cei H. pylori-negativi (16% vs 9,7%).

18. În cazul pacienților cu leziuni hemoragice H. pylori-pozitivi a fost frecvent nevoie de rezecție gastrică pentru obținerea hemostazei. Leziunile hemoragice H. pylori-pozitive contribuie semnificativ la creșterea duratei de spitalizare și a costurilor de tratament, iar profilaxia resângerării și a cancerului gastric prin eradicarea acestei bacterii pentru trebuie să devină tratamentul standard în practica medicală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Obleagă CV, CC Vere, ID Vlcea, MC Ciorgă, E Moraru, CS Mirea. Helicobacter pylori: types of diseases, diagnosis, treatment and causes of therapeutic failure. Journal of Mind and Medical Sciences. 2016; 3 (2): 156-161.

2. Johannes G. Kusters, Arnoud H. M. van Vliet and Ernst J. Kuipers Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Clin. Microbiol. 2006; 19 (3): 449-4901 .

3. Sik B, M Kim, BT Li, A Engel, JS Samra, S Clarke, ID Norton, AE Li. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014; 5 (4): 467-478.

4. Mokhtare M, Bozorgi V, Agah S, Nikkhah M, Faghihi A, Boghratian A, Shalhaf N, Khanlari A, Seifmanesh H. Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. Clin Exp Gastroenterol. 2016; 9: 337-343.

5. Maurice Cerulli et al; Upper Gastrointestinal Bleeding Treatment & Management; Updated: 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/187857-treatment>.

6. ASGE Standards of Practice Committee. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest endosc.* 2009; 70 (6): 1060-1070.

7. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47 (10): 1-46.

8. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical Guideline. Edinburgh (Scotland). 2008; SIGN publication; 105.

9. Barbara Braden. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ.* 2012; 344: 828.

10. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, Lee HS, Lee HE, Lee BH, Uhm MS, Park YS, Lee DH, Jung HC, Song IS. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(5):1364-75

11. Kinga Cristina Slăvescu, Costică Șarban, Alexandru Pîrvan, Dan Gheban, Camelia Mărgescu, Nicolae Miu. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with gastritis and peptic ulcer disease in north-western and central Romania. *Clujul Medical.* 2012;85:3

12. Tao Mao, Yan Wang, Fan Yin, Qingxi Zhao, Lin Yang, Xueli Ding, Zibin Tian. Association of endoscopic features of gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection in chinese patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 6539639.

