

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

SĂNĂTATE PUBLICĂ,
ECONOMIE
ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

5(56)/2014

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 30.10.2013, revista este inclusă în categoria **B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Cofondatori:

Centrul Național de Sănătate Publică
Centrul Național de Management în Sănătate

Colegiul de redacție Editorial Board

Redactor-șef Editor in Chief

CONSTANTIN EȚCO

Membri Members

Ion Bahnarel – redactor-șef adjunct
Dumitru Tintiuc – redactor-șef adjunct
Mihai Pâslă, Mihai Magdei,
Mihai Ciocanu, Mihai Moroșanu
Secretar Secretary
Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Ion Ababii
Grigore Belostecinic
Mircea Buga
Igor Denisov (Moscova)
Eugen Diug
Emil Anton (Iași)
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Stela Gheorghiuță
Ștefan Gheorghiuță
Victor Ghicavâi
Gheorghe Ghidirim
Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu
Constantin Iavorschi
Oleg Lozan
Ion Mereuță
Ion Moldovanu
Benoit Nautre (Franța)
Nicolai Opopol
Gheorghe Paladii
Valeriu Pantea
Iurie Pânzaru
Natalia Polunina (Moscova)
Mihai Popovici
Viorel Prisacari

Editorial council

Yousif Rahim (Italia)
Andrei Roșca
Valeriu Rudic
Victor Savin
Constantin Spânu
Ion Șalaru
Boris Topor
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbâră
Teodor Țârdea
Brigitha Vlaicu (Timișoara)
Ana Volneavschi
Victor Vove

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of.11, Chișinău
tel./fax 22.85.87, e-mail: epigraf@mtc.md

Redactor literar – *Larisa Erșov*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Asistență computerizată – *Irina Nicov*
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat pe adresa: www.public-health.md, www.cnspl.md

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare 194^a (blocul 4, et. 4)
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (3732) 22-63-56, 20-52-15. Fax: 24-23-44
E-mail: economiemanagement@yahoo.com

MATERIALELE
CONFERINȚEI NAȚIONALE
DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE CU PARTICIPARE
INTERNAȚIONALĂ

20 IUNIE 2014

SPONSORI DE AUR



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

**PRO.MED.CS
Praha a. s.**

SPONSORI DE ARGINT



Abbott
A Promise for Life



SODIMED

SPONSORI DE BRONZ



**euro
Lifecare**



We Innovate Healthcare

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

SPONSORI



VitaPharm[®]



BOSNALIJEK

ESCULAP FARM

Gedeon Richter

LaborMed

Vinamex

Worwag

Synevo

Med Expert

CUPRINS

JUBILEE

| | |
|--|---|
| Ilustrul medic Serghei Matcovschi. Omagiu la 60 de ani..... | 8 |
|--|---|

BOLILE TUBULUI DIGESTIV

| | |
|--|----|
| SVETLANA ȚURCAN, SILVIA BÂRCA, RAISA TANASE, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, DIANA VÂRLAN, VERONICA CUMPĂȚĂ Eficacitatea remediului prokinetic <i>itoprid</i> în tratamentul dereglărilor funcționale gastrointestinale | 10 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| EUGEN TCACIUC, SERGIU MATCOVSCHI, VASILE TOMA, ANGELA TCACIUC, ELENA TOMA, IRINA MATCOVSCHI Prokinetic Itomed în gastrita cronică de reflux | 12 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| INA ROMANCIUC Rolul alexitimiei în apariția tulburărilor funcționale gastrointestinale | 15 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| ALEXEI SOFRONI, ELENA SALINSCHI, RAISA TĂNASE, SILVIA BÂRCA Gastrita cronică produsă de <i>Helicobacter pylori</i> (tip B): particularități clinice, de diagnostic și tratament | 20 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| GHENADIE BEZU, ION ȚÎBÎRNĂ, LILIANA GÎRBU, LILIA VOZNEAC, ECATERINA ȘCEPILOVA Particularități clinico-evolutive și paraclinice ale ulcerului gastric și duodenal în asociere cu pancreatita cronică..... | 22 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| SVETLANA ȚURCAN Particularități clinico-paraclinice și abordări noi în diagnosticul și tratamentul colitei ulceroase | 25 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| ELINA BERLIBA, VLADA DUMBRAVA, MARINA FLOREA, SVETLANA ȚURCAN, ANGELA PELTEC, RAISA TANASE Colita ulceroasă: aspecte clinico-paraclinice..... | 33 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| ALINA JUCOV, SVETLANA ȚURCAN Colita ulceroasă și infecția cu citomegalovirus..... | 37 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| VERA ONU, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, LIUDMILA RUSSU, MARINA CASAPCIUC, IRAIDA SEREBREANSCHI, NATALIA PISCIALNICOVA Particularități clinice și paraclinice ale urticariei cronice recidivante, asociate cu patologia gastroduodenală | 39 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| VERA ONU, DIANA HAPUN, ELINA BERLIBA, ANATOLIE GRIBINIUC, MARINA CASAPCIUC, IRAIDA SEREBRIANSCHI, NATALIA PISCIALINICOVA Particularitățile clinico-paraclinice ale urticariei cronice recidivante în asociere cu infecția <i>Helicobacter pylori</i> | 42 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| VICTOR BOTNARU, VICTORIA BROCOVSCHII, CRISTINA TOMA, SVETLANA CEMÎRTAN, ALEXANDRU CORLĂTEANU Sindromul alergiei orale – formă de manifestare digestivă a alergiei alimentare..... | 46 |
|--|----|

BOLILE FICATULUI

| | |
|---|----|
| IULIANNA LUPAȘCO Aspecte de diagnostic al hepatitelor cronice și bolilor cronice difuze ale ficatului, determinate prin examenul profilactic al populației sănătoase | 49 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| IULIANNA LUPAȘCO Diagnosticul hepatitelor cronice și altor forme de boli cronice difuze ale ficatului, determinate prin examen profilactic al populației sănătoase..... | 56 |
|--|----|

CONTENTS

ANNIVERSARIES

| | |
|---|---|
| Illustrious doctor Serghei Matcovschi. A tribute to the 60th anniversary | 8 |
|---|---|

DIGESTIVE TRACT DISEASES

| | |
|--|----|
| SVETLANA ȚURCAN, SILVIA BÂRCA, RAISA TANASE, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, DIANA VÂRLAN, VERONICA CUMPĂȚĂ Effectiveness of prokinetic <i>itopride</i> remedy in treating functional gastrointestinal disorders..... | 10 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| EUGEN TCACIUC, SERGIU MATCOVSCHI, VASILE TOMA, ANGELA TCACIUC, ELENA TOMA, IRINA MATCOVSCHI Prokinetic Itomed in chronic reflux gastritis..... | 12 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| INA ROMANCIUC The alexithymia role in functional gastrointestinal disorders..... | 15 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| ALEXEI SOFRONI, ELENA SALINSCHI, RAISA TĂNASE, SILVIA BÂRCA Chronic gastritis caused by <i>Helicobacter pylori</i> (type B): clinical features, diagnosis and treatment | 20 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| GHENADIE BEZU, ION ȚÎBÎRNĂ, LILIANA GÎRBU, LILIA VOZNEAC, ECATERINA ȘCEPILOVA Clinical features, course and paraclinical data of gastric and duodenal ulcers with concomitant chronic pancreatitis ... | 22 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| SVETLANA ȚURCAN Clinical and laboratory features and new approaches to diagnosis and treatment of ulcerative colitis..... | 25 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| ELINA BERLIBA, VLADA DUMBRAVA, MARINA FLOREA, SVETLANA ȚURCAN, ANGELA PELTEC, RAISA TANASE Ulcerative colitis: clinical and paraclinical features | 33 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| ALINA JUCOV, SVETLANA ȚURCAN Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection | 37 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| VERA ONU, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, LIUDMILA RUSSU, MARINA CASAPCIUC, IRAIDA SEREBREANSCHI, NATALIA PISCIALNICOVA Clinical and paraclinical particularities in recurrent chronic urticaria associated with gastroduodenal pathology..... | 39 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| VERA ONU, DIANA HAPUN, ELINA BERLIBA, ANATOLIE GRIBINIUC, MARINA CASAPCIUC, IRAIDA SEREBRIANSCHI, NATALIA PISCIALINICOVA Clinical and paraclinical features of relapsed chronic urticaria associated with <i>Helicobacter pylori</i> infection..... | 42 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| VICTOR BOTNARU, VICTORIA BROCOVSCHII, CRISTINA TOMA, SVETLANA CEMÎRTAN, ALEXANDRU CORLĂTEANU Oral allergy syndrome – a manifestation of alimentary allergy | 46 |
|---|----|

LIVER DISEASES

| | |
|---|----|
| IULIANNA LUPAȘCO Diagnostic aspects of chronic hepatitis and other forms of chronic diffuse liver diseases in preventive examination of healthy individuals..... | 49 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| IULIANNA LUPAȘCO Diagnosis of chronic hepatitis and other forms of chronic diffuse liver diseases in preventive examination of healthy people | 56 |
|--|----|

| | |
|--|--|
| ANGELA PELTEC, DIANA SCHIPOR, VLADA DUMBRAVA, ELINA BERLIBA, LUDMILA TOFAN, SVETLANA TURCAN, NICOLAE PROCA, CALINA BUGOR Scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozei hepatice.....63 | ANGELA PELTEC, DIANA SCHIPOR, VLADA DUMBRAVA, ELINA BERLIBA, LUDMILA TOFAN, SVETLANA TURCAN, NICOLAE PROCA, CALINA BUGOR Ultrasonographic score for noninvasive diagnostic of fatty liver.....63 |
| GHEORGHE HAREA Hemodinamica portală la bolnavii cu hepatită cronică virală C, asociată cu steatoză hepatică.....67 | GHEORGHE HAREA The portal hemodynamic in patients with chronic hepatitis C, in association with hepatic steatosis67 |
| TATIANA RABA Tratamentul antiviral cu interferon alfa 2b pegilat și ribavirină în hepatita cronică virală C la copii în Republica Moldova.....73 | TATIANA RABA Treatment of chronic hepatitis C at children in Moldova pegylated the alpha 2b interferon and ribavirin73 |
| VICTOR BOTNARU, OXANA MUNTEANU, DOINA RUSU, LEONID ONEA Pneumonita interstițială indusă de terapia antivirală cu interferon.....76 | VICTOR BOTNARU, OXANA MUNTEANU, DOINA RUSU, LEONID ONEA Interstitial pneumonitis caused by antiviral therapy with interferon76 |
| ADELA ȚURCANU Efectul aditiv sau de interferență dintre VHC și HSV I, II la pacienții cu hepatită cronică virală C, asociată cu infecția herpetică79 | ADELA ȚURCANU The “aditive” or “interference” effect of the VHC with the HSV type I, II in patients with chronic hepatitis C?79 |
| NICOLAE PROCA, DIANA DANILESCU, MARIA COJUHARU, CALINA BUGOR, TATIANA BURDA Particularități clinice și paraclinice în ciroza biliară primară.....82 | NICOLAE PROCA, DIANA DANILESCU, MARIA COJUHARU, CALINA BUGOR, TATIANA BURDA Clinical and paraclinical particularities in primary biliary cirrhosis.....82 |
| ELINA BERLIBA, VLADA DUMBRAVA, ELMIRA ȘUMUTOVSCHI, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, MARIA COJUHARI, ANTONINA OSMAN Tratamentul imunosupresiv în hepatita autoimună85 | ELINA BERLIBA, VLADA DUMBRAVA, ELMIRA ȘUMUTOVSCHI, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, MARIA COJUHARI, ANTONINA OSMAN Immunosuppressive treatment of autoimmune hepatitis.....85 |
| ADELA ȚURCANU Diagnosticul fenotipic sau genotipic al hemocromatozei?88 | ADELA ȚURCANU Phenotypic or genotypic diagnosis of hemochromatosis?88 |
| LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, VLADA-TATIANA DUMBRAVĂ, LUDMILA RĂILEANU, ADELA ȚURCANU, IURIE MOSCALU, MARIANA OUȘ-CEBOTAR Boala wilson, stare heterozigotă. Caz clinic92 | LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, VLADA-TATIANA DUMBRAVĂ, LUDMILA RĂILEANU, ADELA ȚURCANU, IURIE MOSCALU, MARIANA OUȘ-CEBOTAR Wilson's disease, heterozygous state. Clinical case92 |
| INA ROMANCIUC Simptomele dispeptice și de reflux pot fi un rezultat al depresiei nosogene somatizate la pacienții cu hepatite cronice virale?97 | INA ROMANCIUC Can dyspeptic and reflux symptoms be a somatic expression of nozogenic depression in persons diagnosed with chronic viral hepatitis?97 |
| ELENA CHIRVAS Dereglările statutului imun la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția ocultă cu virusul hepatic B..... 100 | ELENA CHIRVAS Disorders of immune status in patients with asthma combined with occult hepatitis B virus infection..... 100 |
| IURIE MOSCALU, CALINA BUGOR, ELENA COVALSCHI Ciroza hepatică de etiologie virală B, C, B+D, B+C: manifestări clinice și de laborator 104 | IURIE MOSCALU, CALINA BUGOR, ELENA COVALSCHI Liver cirrhosis viral ethiology B, C, B+D, B+C: clinical and laboratory manifestation 104 |
| VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IURIE MOSCALU, VICTORIA NAȘCO, SERGIU POPA, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, IULIANNA LUPAȘCO, NICOLAE PROCA Evoluția tratamentului antiviral la pacienții cu ciroze hepatice de etiologie virală 108 | VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IURIE MOSCALU, VICTORIA NAȘCO, SERGIU POPA, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, IULIANNA LUPAȘCO, NICOLAE PROCA Evolution of antiviral treatment in patient with liver cirrhosis viral ethiology 108 |
| CAROLINA ȚĂMBALĂ Evaluarea mijloacelor de diagnostic imagistic în hipertensiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică..... 112 | CAROLINA ȚĂMBALĂ Evaluation of imaging diagnostic tools in portal hypertension in patients with liver cirrhosis..... 112 |
| LUDMILA CONDRAȚCHI Encefalopatia hepatică: unele principii de diagnostic și tratament 117 | LUDMILA CONDRAȚCHI Hepatic encephalopathy: some of principles of diagnosis and treatment 117 |
| VLADIMIR CAZACOV, VLADIMIR HOTINEANU, VLADA DUMBRAVA, EUGENIU DARII, MARIA COJUHARI, KALINA BUGOR Semnificații clinice și prognostice privind ascita și peritonita bacteriană din ciroza hepatică... 121 | VLADIMIR CAZACOV, VLADIMIR HOTINEANU, VLADA DUMBRAVA, EUGENIU DARII, MARIA COJUHARI, KALINA BUGOR Clinical and prognostical significances on ascit-peritonitis in liver cirrhosis..... 121 |

| | | | |
|--|-----|--|-----|
| EUGENIU DARIU, VLADIMIR HOTINEANU, VLADIMIR CAZACOV Impactul chirurgical asupra calității vieții pacienților hepatici, operați pentru hipertensiune portală..... | 125 | EUGENIU DARIU, VLADIMIR HOTINEANU, VLADIMIR CAZACOV Surgical impact on quality of life of hepatic patients operated for portal hypertension..... | 125 |
| LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, VLADIMIR CAZACOV, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, MARIA COJUHARI, VALERIA ALEXA Evaluarea manifestărilor clinico-paraclinice la pacienții cu ciroză hepatică după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie | 128 | LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, VLADIMIR CAZACOV, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, MARIA COJUHARI, VALERIA ALEXA Evaluation of the clinical and paraclinical manifestations in patients with liver cirrhosis after surgical treatment by azygo-portal devascularization and splenectomy..... | 128 |
| VLADA-TATIANA DUMBRAVĂ, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, NATALIA TARAN, ALINA TOCAN, MARIA COJUHARI, LIUDMILA BARDIER Sindromul Budd-Chiari | 133 | VLADA-TATIANA DUMBRAVĂ, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, NATALIA TARAN, ALINA TOCAN, MARIA COJUHARI, LIUDMILA BARDIER Budd-Chiari syndrome | 133 |
| NATALIA TARAN, V.-T. DUMBRAVA, LIUDMILA TOFAN-SCU- TARU Hepatocarcinomul celular: răspândire, factori de risc și opțiuni de tratament..... | 138 | NATALIA TARAN, V.-T. DUMBRAVA, LIUDMILA TOFAN-SCU- TARU Hepatocellular carcinoma: spreading, risk factors and treatment options | 138 |
| VLADIMIR HOTINEANU, ADRIAN HOTINEANU, GRIGORE IVANCOV, SERGHEI BURGOCI, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, VICTOR COJOCARU, ELENA MORARU, DUMITRU TALPĂ Primul transplant hepatic ortotopic de la donator aflat în moarte cerebrală în Republica Moldova | 142 | VLADIMIR HOTINEANU, ADRIAN HOTINEANU, GRIGORE IVANCOV, SERGHEI BURGOCI, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, VICTOR COJOCARU, ELENA MORARU, DUMITRU TALPĂ The first orthotopic liver transplantation from brain-dead donor | 142 |
| ANGELA PELTEC, ADRIAN HOTINEANU, VLADIMIR HOTINEANU, VLAD BRAȘOVEANU, VLADA DUMBRAVA, NATALIA TARAN, GRIGORII IVANCOV Steatoza hepatică nonalcoolică și transplantul hepatic: controverse, rezultate și progrese | 149 | ANGELA PELTEC, ADRIAN HOTINEANU, VLADIMIR HOTINEANU, VLAD BRAȘOVEANU, VLADA DUMBRAVA, NATALIA TARAN, GRIGORII IVANCOV Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation: controversies, results and progress | 149 |
| VLADIMIR CAZACOV, VLADIMIR HOTINEANU, MARIUS RAICA, V.-T. DUMBRAVA, ADRIAN HOTINEANU, EUGENIU DARIU, VICTOR JUC Aspecte histopatologice ale cirozei hepatice și splenopatiei portale de interes chirurgical..... | 153 | VLADIMIR CAZACOV, VLADIMIR HOTINEANU, MARIUS RAICA, V.-T. DUMBRAVA, ADRIAN HOTINEANU, EUGENIU DARIU, VICTOR JUC Features of the morphological picture of the liver and spleen in patients with chronic liver cirrhosis operated on portal genesis splenopathy | 153 |
| BOLILE TRACTULUI BILIAR ȘI ALE PANCREASULUI | | DISEASES OF THE BILIARY TRACT AND PANCREAS | |
| RODICA BUGAI Estimarea polimorfismului genelor PRSS1, SPINK1, GFTR la pacienții cu pancreatită cronică pseudotumorală din Republica Moldova | 157 | RODICA BUGAI The estimation of PRSS1, SPINK1, CFTR genes polymorphism in pseudotumoral chronic pancreatitis patients of the Republic of Moldova | 157 |
| N. B. GUBERGRITS, V. YA. KOLKINA Noi posibilități de tratament al pancreatitei cronice cu preparatul <i>Liveria IC</i> | 160 | N. B. GUBERGRITS, V. YA. KOLKINA New possibilities of chronic pancreatitis treatment using drug <i>Liveria IC</i> | 160 |
| U. M. ZAKHARCHUK, L. S. BABINETS, S. R. PIDRUCHNA Efectul diabetului zaharat asupra evoluției clinice a pancreatitei cronice conform clasificării M-ANNHEIM..... | 162 | U. M. ZAKHARCHUK, L. S. BABINETS, S. R. PIDRUCHNA The effect of the presence of diabetes mellitus on clinical course of chronic pancreatitis by M-ANNHEIM scoring system | 162 |
| ALEXANDRU FERDOHLEB Tratamentul chirurgical al leziunilor și stricturilor căilor biliare magistrale..... | 165 | ALEXANDRU FERDOHLEB Surgical treatment of lesions and strictures of the main biliary ducts..... | 165 |

ILUSTRUL MEDIC
SERGHEI MATCOVSCHI

Omagiu la 60 de ani



Domnul Serghei Matcovschi, savant, pedagog și clinician ilustru, este o persoană cu calități sufletești deosebite. Omagiatul s-a născut la data de 20 iunie, anul 1954, în satul Șipca, raionul Rezina, într-o familie de medici, iar în anul 1959 familia se mută la Chișinău. Serghei a moștenit pasiunea pentru medicină de la părinții săi: tatăl, Constantin Matcovschi, a fost specialist renumit în domeniul farmaceuticii, autor al compendiului de medicamente, al multor inovații originale în domeniul farmacologiei. Prin efortul lui Constantin Matcovschi, la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău a fost creată Facultatea *Farmacie*, el devenind primul decan al facultății, iar mai târziu a preluat funcția de prorector. Mama lui Serghei Matcovschi, Anastasia Matcovschi, a fost un clinicist de valoare, activând în domeniul neurologiei. Ambii părinți i-au oferit micului Serghei multă dragoste și căldură sufletească.

În anul 1961, Serghei Matcovschi devine elev la Școala numărul 1 din orașul Chișinău (astăzi Liceul Teoretic *Gheorghe Asachi*), specializată în predarea intensivă a limbii și literaturii franceze, unde tânărul s-a pătruns de tradițiile și cultura Franței. Serghei citea cu pasiune clasicii francezi în original. Cu toate acestea, decide să îmbrățișeze profesia de medic și, în anul 1971, este înmatriculat la Facultatea *Medicină Generală* a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Domnul Serghei Matcovschi găsește mereu cuvinte calde și pline de respect pentru pedagogii săi, care au contribuit la formarea lui ca medic și savant – profesorii A. Izvorean, Gh. Mușet, docentul N. Migali etc.

În perioada de studenție a continuat prietenia din copilărie a lui Serghei Matcovschi cu Andrei Testemițanu, feciorul lui Nicolae Testemițanu, ei păstrând această prietenie până în prezent. După absolvirea cu eminentă a Institutului de Medicină din Chișinău în anul 1977, tânărul medic pleacă la Leningrad (astăzi Sankt Petersburg), unde face studii prin secundariat clinic (ordinatură) în Institutul Unional de Cercetări Științifice în Pneumologie. După întoarcerea la Chișinău, în 1979 își începe activitatea la Institutul de Cercetări Științifice în Pneumologie al Ministerului Sănătății din Moldova.

Perioada 1981-1985 o petrece din nou la Leningrad, la același institut, pentru a studia în doctoratură (aspiratură), și muncește asupra tezei cu tema *Caracteristica și particularitățile hemodinamicii pulmonare la bolnavii cu bronșită cronică obstructivă*, pe care o susține cu succes în anul 1985. Revenind la Chișinău, Serghei Matcovschi activează ca asistent (anii 1985-1994) la Catedra *Medicină Internă*, condusă de profesorul M. Bocicariov. În anul 1994, domnului Serghei Matcovschi i-a fost conferit titlul de conferențiar universitar la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* și în perioada 1994-1996 dumnealui este șef de catedră la Universitatea Liberă Internațională din RM. În 1996, Serghei Matcovschi revine la USMF *Nicolae Testemițanu* și până în anul 2000 activează pe post de profesor, iar din 2000 până în 2010 – șef al Catedrei *Medicină Internă* nr. 5. Din 2010 și până în prezent este director al Departamentului *Medicină Internă – Sinteze Clinice* al USMF *N. Testemițanu*.

Profesorul Serghei Matcovschi își perfecționează în permanență nivelul său profesional – a efectuat numeroase stagieri în Germania, România, Georgia, Rusia. Domnul profesor este un savant ilustru, care a publicat mai mult de 240 de articole științifice, dintre care 16 peste hotare; este autor al unor invenții și inovații; a publicat o monografie, 4 compendiumuri, 14 recomandări metodice. Sub conducerea lui S. Matcovschi au fost susținute 8 teze de doctor în medicină, iar în prezent sunt

la etapa de lucru încă 4 teze de doctor și 2 teze de doctor habilitat.

Activitățile domnului Serghei Matcovschi sunt variate și multilaterale, inclusiv lucrul de organizare științifico-metodic. Dumnealui este: membru al Comisiei de experți *Boli interne* a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare din RM; expert la Agenția Medicamentului din RM; președinte al Comisiei metodice *Boli interne* a USMF N. Testemițanu; vicepreședinte al Comisiei de atestare a medicilor-interniști a Ministerului Sănătății din RM; președinte al Seminarului științific de profil *Ftiziopneumologie și Diagnostic de laborator, imunologie și alergologie* al MS din RM; membru al Societății interniștilor din RM; membru al Consiliului Științific și al Senatului USMF *Nicolae Testemițanu*; membru al Consiliului de Experți al MS din RM; membru al Comitetului Național de Etică al Ministerului Sănătății din RM etc.

Performanțele domnului profesor Serghei Matcovschi depășesc limitele țării noastre. Domnia Sa este deținător al titlurilor onorifice: membru al Academiei Internaționale de Științe pentru Natură și Societate din Federația Rusă (din 1996); membru al Academiei Ruse de Științe Naturale (din anul 2002); membru al Academiei Europene de Științe Naturale (din anul 2002).

Meritele profesorului Serghei Matcovschi au fost apreciate în Moldova și în alte țări, dumnealui fiind menționat cu distincții și diplome de onoare la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. De asemenea, este deținător al distincțiilor: Medalia *P. Ehrlich*, decernată de Asociația savanților în științe naturale și obștești din Hanovra la 26.11.2002; Medalia *Robert Koch*, decernată de Academia Europeană de Științe Naturale din Hanovra la 30.09.2005.

Domnul profesor Serghei Matcovschi este cunoscut ca savant ilustru, posedă experiență didactică bogată și arta medicinei, dar este și o persoană cu calități umane deosebite. Profesorul Matcovschi este

renumit prin inteligență și atitudine respectuoasă în relațiile cu colegii, studenții și cu pacienții săi; se deosebește prin modestie, care se combină cu simțul demnității personale și cu capacitatea de a-și apăra punctul său de vedere. Pretutindeni în sfera sa de activitate (în clinică, la seminare, în cadrul comisiilor), domnul profesor este înconjurat de un microclimat psihologic specific.

Serghei Matcovschi este un bun familist și educator al generației tinere. Fiul său, Constantin, după absolvirea USMF *Nicolae Testemițanu*, a devenit asistent la Catedra *Farmacologie și Farmacologie Clinică* a universității noastre.

În perioada 1985-1994, subsemnata (profesor Vlada-Tatiana Dumbrava) am avut onoarea să lucrez cu domnul Serghei Matcovschi în același colectiv al catedrei de la USMF *Nicolae Testemițanu*. Mi-au rămas în memorie acei 9 ani, pe care mi-i amintesc cu căldură și mult respect pentru profesorul Matcovschi. Colaborarea noastră profesională continuă până în prezent și în majoritatea cazurilor ne reușește să găsim soluții constructive pentru problemele de serviciu. Sper că și pe viitor vom avea o colaborare rodnică.

În numele colectivului Clinicii *Medicină Internă* nr. 4, al cercetătorilor din Laboratorul *Gastroenterologie*, al membrilor Asociației Medicale de Gastroenterologie și Hepatologie *Hepateg*, vă aducem sincere felicitări cu ocazia frumosului jubileu. Vă dorim multă sănătate, prosperare, realizări importante și o cale senină în viață.

La mulți ani!

Vlada-Tatiana Dumbrava,
președintele Asociației Medicale
de Gastroenterologie și Hepatologie,
d.h.m., prof. univ.,
Liliana Groppa,
președintele Societății Interniștilor
din Republica Moldova, d.h.m., prof. univ.

EFICACITATEA REMEDIULUI PROCHINETIC ITOPRID ÎN TRATAMENTUL DEREGLĂRIILOR FUNCȚIONALE GASTROINTESTINALE

Svetlana ȚURCAN, Silvia BÂRCA, Raisa TANASE,
Liudmila TOFAN-SCUTARU, Diana VÂRLAN,
Veronica CUMPĂȚĂ,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Effectiveness of prokinetic itopride remedy in treating functional gastrointestinal disorders

Treatment of functional dyspepsia (FD) is the unresolved issue of modern gastroenterology. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of itopride in treatment of FD associated with chronic constipation (CC). Twenty four patients with FD and CC were treated with 150 mg of itopride divided into three doses over 4 weeks. Patients' condition was evaluated after treatment and 4 weeks after its completion. Itopride had a significant therapeutic effect on symptoms of FD and on the CC. Side effects were not registered.

Keywords: functional dyspepsia, itopride

Резюме

Эффективность итоприда в лечении функциональной диспепсии

Лечение функциональной диспепсии (ФД) остается неразрешенным вопросом современной гастроэнтерологии. Целью исследования было изучение эффективности итоприда в лечении ФД, ассоциированной с хроническим запором (ХЗ). 24 пациента с ФД и ХЗ принимали 150 мг итоприда в три приема на протяжении 4 недель. Состояние пациентов оценивали после лечения и через 4 недели после его окончания. Итоприд оказывал значительный терапевтический эффект как на симптомы ФД, так и на ХЗ. Побочные эффекты не были зарегистрированы.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, итоприд

Introducere

Dereglările funcționale gastrointestinale (DFGI) reprezintă un spectru larg de patologii cu diverse simptome digestive, care nu pot fi explicate prin modificări structurale, sistemice sau metabolice [1]. În caz de DFGI, simptomele bolii nu sunt cauzate de maladii organice, care pot fi diagnosticate prin metode paraclinice moderne: endoscopice, radiologice, de laborator etc. În patogeneza DFGI un rol major îl au dereglările de motilitate a tractului gastrointestinal și de sensibilitate viscerală.

Una dintre cele mai frecvente maladii funcționale este dispepsia funcțională (DF). Conform

criteriilor internaționale (*Roma III*, 2006), DF se definește ca prezența simptomelor în regiunea gastroduodenală (durere sau arsură epigastrică, plenitudinea postprandială, sațietate timpurie), în absența bolilor organice, sistemice sau metabolice, capabile să explice aceste simptome [2]. DF, în funcție de simptomul predominant, poate fi divizată în sindrom de durere epigastrală (durere sau arsură în regiunea epigastrică) și sindrom de distres postprandial (plenitudinea postprandială, sațietate timpurie). Însă această divizare este condițională, deoarece la majoritatea pacienților se depistează varianta asociată de simptome.

Dispepsia funcțională se asociază frecvent cu alte DFGI, în special cu dereglările funcționale intestinale: sindrom de intestin iritabil, constipație funcțională etc. Constipația funcțională, conform criteriilor *Roma III*, reprezintă o formă de constipație cronică, care nu este asociată cu crampe intestinale și care nu este cauzată de boli organice sau metabolice.

O importanță majoră în patogeneza DF o au dereglările de motilitate a stomacului și duodenului: reducerea tonusului și chineticii regiunii antrale, cu perturbarea funcției de evacuare, dereglările de acomodare și discoordonarea gastroduodenală. Acest fapt argumentează utilizarea largă a prokineticelor în tratamentul DF. Metaanaliza a 14 cercetări care au inclus mai mult de 1000 de pacienți cu DF a demonstrat eficacitatea înaltă a acestor medicamente [3]. La momentul actual, din grupul prokineticelor cel mai frecvent se utilizează antagoniștii receptorilor dopaminici (metoclopramid, domperidon) și un medicament nou, cu mecanism dublu de acțiune – **itoprid** (hidrocloridă de itoprid).

Metoclopramidul și domperidonul majorează tonusul sfincterului esofagian inferior, accelerează evacuarea gastrică și duodenală, ameliorează coordonarea gastroduodenală, au efect antiemetic. Metoclopramidul, trecând bariera hematoencefalică, acționează la nivelul receptorilor centrali și are efecte adverse semnificative: cefalee, amețeli, somnolență, anxietate, depresie, dereglări extrapiramidale (hipertonus muscular, hiperchinezie, spasme), efect hormonal negativ (hiperprolactinemie, galactoree, dereglări menstruale, ginecomastie). Efectele secundare se înregistrează frecvent (până la 10-20%), ceea ce limitează utilizarea de lungă durată a medicamentului, în special în practica pediatrică și geriatrică [4].

Metoclopramidul și domperidonul nu acționează la nivel de intestin și nu pot influența activitatea peristaltică a colonului, deoarece în intestin receptori dopaminici practic lipsesc.

Itopridul are proprietăți de antagonist al D2-receptorilor dopaminici periferici și de blocator

al acetilcolinesterazei. Blocarea D2-receptorilor ameliorează motilitatea esofagului, stomacului și duodenului, majorează tonusul sfincterului inferior esofagian și al regiunii pilorice. Paralel, medicamentul, prin blocarea acetilcolinesterazei, prelungește acțiunea acetilcolinei endogene și sporește activitatea peristaltică a intestinului. Astfel, itopridul este unicul prokinetic-antagonist D2 care stimulează motilitatea intestinală. Efectele prokinetice ale itopridului au fost demonstrate în studii experimentale și clinice [5, 6].

Itopridul se absoarbe rapid și complet în intestin, biodisponibilitatea lui este de 60%, alimentația nu acționează semnificativ asupra absorbției medicamentului. Preparatul se metabolizează în ficat sub acțiunea monooxidazei flavin-dependente. Acest fapt reprezintă un avantaj important al medicamentului, condiționând lipsa interacțiunii cu alte remedii care sunt metabolizate de enzimele sistemului de citocrom P450. Un alt avantaj major se referă la trecerea minimală prin bariera hematoencefalică, ceea ce condiționează lipsa efectelor secundare centrale extrapiramidale și neuroendocrine semnificative.

Astfel, itopridul, conform caracteristicilor farmacologice, poate fi un medicament optim pentru tratamentul DF asociate cu CF. Însă în diverse surse bibliografice (*PubMed, MedLine, Disercat*), noi n-am găsit cercetări corespunzătoare.

Scopul studiului a fost evaluarea eficacității clinice a medicamentului itoprid în tratamentul DF asociate cu CF.

Material și metode

În studiul prospectiv pilot au fost incluși 24 de pacienți (19 femei și 5 bărbați), în vârstă de 18-56 de ani, cu simptome de DF și CF, care corespund criteriilor *Roma III*. Pentru excluderea bolilor organice, la toți pacienți s-a efectuat fibro-gastroduodenoscopia, USG organelor abdominale, hemoleucograma, probele biochimice (ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, lipaza, ureea, creatinina, glucoza, colesterolul), urograma, coprocitograma. Infecția *H. pylori* a fost exclusă prin metoda serologică sau, după indicație, prin depistarea Ag bacterian în materiile fecale.

Criterii de excludere: prezența datelor anamnestice sau a simptomelor clinico-paraclinice a patologiei organice sau metabolice, care pot explica dispepsia și constipația, semnele „de alarmă” (pierderea ponderală inexplicabilă, voma recurentă, disfagia progresivă, hemoragiile gastrointestinale, febra etc.), administrarea aspirinei, AINS, steroizilor, infecția *H. pylori*, semnele endoscopice ale patologiei organice, rezultatele anormale ale testelor de laborator.

La 2 (8,3 %) pacienți a fost diagnosticat sindrom de durere epigastrală, la 14 (58,3 %) – sindrom de

distres postprandial și la 8 (33,4 %) – asocierea sindroamelor numite.

Toți pacienții au folosit itoprid (*Itomed[®], ProMed Pharma, Praga*) în doză nictimală de 150 mg, divizată în 3 prize, timp de 4 săptămâni. Simptomele clinice au fost evaluate până la tratament, după terapie și peste 4 săptămâni după finalizarea tratamentului. Severitatea simptomelor clinice a fost evaluată de către pacienți utilizând scorul de la 0 până la 4. Pentru cuantificarea expresivității durerii și/sau dispepsiei, în chestionar au fost incluse întrebări despre faptul cât de frecvent apărea durerea/arsură epigastrică și, respectiv, plenitudinea postprandială/sașietate timpurie pe parcursul ultimelor 4 săptămâni. Scorul de evaluare a conținut 5 variante de răspuns: *în fiecare zi* (4 puncte), *mai frecvent decât o zi pe săptămână* (3), *o zi pe săptămână* (2), *2-3 ore pe lună* (1), *niciodată* (0).

Pentru evaluarea expresivității constipației, a fost pusă întrebarea cu privire la faptul cât de frecvent au avut scaun mai rar decât 3 ori pe săptămână, pe parcursul ultimelor 4 săptămâni. Variantele de răspunsuri au fost: *totdeauna* (4 puncte), *în majoritatea timpului* (3), *frecvent* (2), *uneori* (1), *niciodată* (0).

Rezultate și discuții

22 de pacienți au terminat studiul, iar peste 4 săptămâni după finalizarea tratamentului a fost evaluată starea la 21 de pacienți. Dinamica simptomelor DF și CF în decursul studiului este reflectată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Dinamica simptomelor DF și CF pe parcursul studiului

| Simptom | Expresivitatea medie a simptomului în puncte | | | p I/II | p I/III |
|---|--|----------------------------|--------------------------------|--------|---------|
| | I. Până la tratament n=24 | II. După tratament n=22 | III. Peste 4 săptămâni n=21 | | |
| Durere sau arsură epigastrică | 3,40 ± 0,70 | 1,20 ± 0,63 | 1,10 ± 0,74 | <0,001 | <0,001 |
| Plenitudine postprandială și/sau sașietate timpurie | 3,55 ± 0,67 | 1,68 ± 0,48 | 1,00 ± 0,75 | <0,001 | <0,001 |
| Constipație cronică | 3,79 ± 0,41 | 2,21 ± 1,02 | 2,33 ± 1,05 | <0,001 | <0,001 |

Durerea sau arsura epigastrică s-a ameliorat semnificativ după tratamentul efectuat: de la 3,40±0,70 puncte până la 1,20±0,63 (p <0,001) și până la 1,10±0,74 peste 4 săptămâni după finalizarea tratamentului. Plenitudinea postprandială și/sau sașietatea timpurie au avut o dinamică similară, cu

ameliorarea semnificativă după tratament ($p < 0,001$) și peste 4 săptămâni de la sfârșitul terapiei ($p < 0,001$). Expresivitatea constipației s-a micșorat după tratamentul efectuat de la $3,79 \pm 0,41$ puncte până la $2,21 \pm 1,02$ ($p < 0,001$) și s-a menținut la nivelul mediu de $2,33 \pm 1,05$ puncte peste 4 săptămâni ($p < 0,001$).

Disparația simptomelor dispepsiei a fost înregistrată la 9 pacienți (40,9%) după tratament și la 7 pacienți (33,3%) peste 4 săptămâni după finalizarea lui (tabelul 2). Lipsa efectului în tratamentul dispepsiei s-a observat numai la 1 pacient (4,5%) după terapia efectuată și la 3 pacienți (14,3%) – peste 4 săptămâni. Rezultatul tratamentului constipației a fost mai puțin semnificativ: lipsă de efect la finalizarea lui au raportat 5 pacienți (22,7%) și peste 4 săptămâni – 8 bolnavi (38,1%).

Tabelul 2

Evoluția DF și CF pe parcursul studiului

| Parametru | Numărul absolut și cel relativ al pacienților | |
|---|---|---------------------------|
| | După tratament n=22 | Peste 4 săptămâni n=21 |
| Disparația simptomelor dispepsiei | 9 (40,9%) | 7 (33,3%) |
| Ameliorarea simptomelor dispepsiei | 12 (54,6%) | 11 (52,4%) |
| Lipsa efectului în tratamentul dispepsiei | 1 (4,5%) | 3 (14,3%) |
| Disparația simptomelor constipației | 5 (22,7%) | 4 (19,0%) |
| Ameliorarea simptomelor constipației | 12 (54,6%) | 9 (42,9%) |
| Lipsa efectului în tratamentul constipației | 5 (22,7%) | 8 (38,1%) |

Efecte adverse semnificative nu au fost înregistrate în timpul studiului. Cercetările *post marketing*, efectuate cu includerea a mai mult de 10 mil. de pacienți, nu au demonstrat niciun caz de majorare a intervalului Q-T [7].

Concluzii

1. Itopridul reprezintă un medicament eficient în tratamentul dispepsiei funcționale asociate cu constipația cronică.
2. Avantajul semnificativ al itopridului constă în efectul prokinetic semnificativ pe parcursul întregului tract digestiv și inofensivitatea înaltă.

Bibliografie

1. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. *Functional gastroduodenal disorders*. In: *Gastroenterology*, 2006, vol. 130, p. 1466–1479.
2. Drossman D. *The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process*. In: *Gastroenterology*, 2006, vol. 130 (5), p. 1377-1390.
3. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. *Systemic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetiks, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, vol. 17, p. 1215–1227.
4. Karamanolis G., Tack J. *Promotility medications – now and in the future*. In: *Dig. Dis.*, 2006, vol. 24, p. 297–307.
5. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F. et al. *Stimulatory Action of Itopride Hydrochloride on Colonic Motor Activity in Vitro and in Vivo*. In: *The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, vol. 306 (2), p. 787-793.
6. Hoffmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. *A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia*. In: *New England Journal of Medicine*, 2006, vol. 23 (354), p. 832-840.

7. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group. In: *Gastroenterology Today*, 2004, vol. 8, p. 1-8.

Svetlana Țurcan, dr. hab. med., conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF *Nicolae Testemițanu*
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 403519, 205539; mob.: 079436554
e-mail: veisa@mail.ru

PROCHINETICUL ITOMED ÎN GASTRITA CRONICĂ DE REFLUX

**Eugen TCACIUC¹, Sergiu MATCOVSCHI¹,
Vasile TOMA¹, Angela TCACIUC¹,
Elena TOMA², Irina MATCOVSCHI²,**

¹ USMF *Nicolae Testemițanu*, Clinica medicală
nr. 1, Departamentul *Medicină Internă*,

² Asociația Medicală Teritorială Botanică,
mun. Chișinău

Summary

Prokinetic Itomed in chronic reflux gastritis

We have evaluated effect's administration of Itopride (Itomed®; ProMed CS Praha a.s.) in patients with chronic reflux gastritis. The results of our study have indicated that Itopride has a beneficial effect on epigastric pain and feeling of fullness in epigastric zone. It should be noted that itopride has very good tolerance.

Keywords: *reflux gastritis, prokinetics, itomed*

Резюме

Прокинетики итомед при хроническом рефлюксном гастрите

Мы исследовали эффективность назначения итоприда (Itomed®, ProMed CS Praha a.s.) у пациентов с хроническим рефлюксным гастритом. Результаты нашего исследования показали, что итоприд обладает благоприятным влиянием на боли и чувство переполнения в эпигастриальной области. Следует отметить, что итоприд имеет очень хорошую переносимость.

Ключевые слова: *рефлюксный гастрит, прокинетики, итоприд*

Introducere

Prochineticele sunt medicamente care stimulează motilitatea gastrointestinală. Ele combat simptomatice grețurile și voma, având efect antiemetic. Prochineticele, prin

diferite mecanisme, acționând la diverse nivele, modifică activitatea propulsivă a tractului gastrointestinal în așa fel încât are loc accelerarea tranzitului bolului alimentar prin el. Este considerat că primul medicament din această grupă a fost ghimbirul (*Zingiber officinale*), care se folosea în medicina tradițională chineză în caz de senzație de greutate în epigastru, vomă. Posedă proprietăți slabe antagoniste față de receptorii serotoninici 5-HT₃.

Conform mecanismului de acțiune, prokineticele sunt clasificate în felul următor:

1. Blocantele receptorilor dopaminici:

A) neselectivi (*metoclopramidă*)

B) selectivi de generația I-a (*domperidonă*)

C) selectivi de generația a II-a (*itoprid hidroclohid*)

2. Agoniști ai receptorilor 5-HT₄ (*tegaserod*)

3. Antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ (*ondansetron, tropisetron, alosetron, silansetron*).

Itopridul este un prokinetic de generație nouă [1]. Mecanismul de acțiune se deosebește de celelalte prokinetice, și anume: pe de o parte, **blochează receptorii D₂-dopaminergici**, iar pe de altă parte, posedă **activitate anticolinesterazică**. În linii generale, itopridul este indicat în tratamentul următoarelor boli: dispepsie funcțională, gastrită de reflux duodenogastric, gastropareză diabetică, boala de reflux gastroesofagian și în sindromul intestinului iritat cu predominarea constipațiilor [2, 3].

Gastrita cronică de reflux duodenogastric se caracterizează prin inflamația mucoasei gastrice, cauzată de regurgitarea conținutului duodenal (jejunal) în stomac (sinonime: gastrită biliară de reflux, gastrită alcalină de reflux, gastrită de reflux enterogastric). În condițiile stomacului anatomic normal, refluxul duodenogastric apare din cauza tulburărilor de motilitate la nivelul tubului digestiv superior. În cazul stomacului operat, gastrita cronică a bontului gastric apare la majoritatea pacienților. Refluxul duodenal (intestinal) este cauza principală a gastritei de reflux și are o triplă origine: biliară, pancreatică și intestinală.

Substanțele care refluează în stomac sunt următoarele: acizii biliari, lizolecitina și enzimele pancreatice. Acizii biliari acționează ca adevărați „detergenți”, îndepărtând stratul de mucus de pe suprafața epitelului gastric. Mucoasa antrală este mai sensibilă decât mucoasa corpului gastric. Lizolecitina, de asemenea, modifică proprietățile reologice ale mucusului gastric. Tripsina provoacă proteoliza glicoproteinelor din mucusul gastric.

Tabloul clinic este dominat de următoarele simptome: durere epigastrică postalimentară refractară la mijloace atisecretorii, senzație de plenitudine în epigastru, grețuri, vărsături, senzație de amar în gură.

Tratamentul este bazat pe următoarele principii: prevenirea refluxului gastric (prokinetice), neutralizarea substanțelor de reflux (colesteramină, antiacide ce conțin aluminiu, acid ursodeoxicolic), proteinele din lapte și zer, fibrele vegetale naturale (au capacitatea de a fixa acizii biliari).

Scopul studiului nostru a fost să apreciem eficacitatea utilizării itopridului (*Itomed*[®], *ProMed CS*, Praha a.s.) în tratamentul gastritei cronice de reflux duodenogastric.

Material și metode

În studiu au fost incluși 40 de pacienți cu gastrită cronică tip C: lotul 1, sau 20 pacienți, au folosit tab. itomed 50 mg de 3 ori pe zi, cu 30 min înainte de mese + tab. pantoprazol 40 mg/zi; lotul 2, 20 pacienți, au utilizat numai tab. pantoprazol 40 mg/zi. Durata terapiei – 20 de zile. În lotul 1 au fost 11 bărbați și 9 femei, vârsta medie – 44,6±2,3 ani, iar în lotul 2 – 12 bărbați și 8 femei, vârsta medie fiind de 42,6±3,1 ani.

Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor clinice, endoscopice și histologice din biopsatul prelevat în timpul endoscopiei. Pacienții cu infecția *Helicobacter pylori* asociată și cei care au folosit recent preparate AINS au fost excluși din studiu.

Inițial și peste 20 de zile de tratament au fost estimate durerea și senzația de plenitudine în epigastru. Intensitatea acestor simptome a fost apreciată utilizându-se o scală adaptată pentru actualul studiu și prezentată în *tabelul 1*, care variază de la 0 până la 3 puncte. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost apreciată în baza modificării acestor simptome.

Tabelul 1

Estimarea durerii epigastrice și a senzației de plenitudine în epigastru

| Simptome | Puncte | | | |
|--------------------------------------|---------|--------|----------|------------|
| | Absentă | Ușoară | Moderată | Pronunțată |
| Durere epigastrică | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Senzație de plenitudine în epigastru | 0 | 1 | 2 | 3 |

Rezultate

Starea pacienților incluși în studiu a fost estimată peste 20 de zile de tratament. În *tabelul 2* este prezentată dinamica sindromului algic la bolnavii cercetați.

Tabelul 2

Dinamica durerii epigastrice la finele tratamentului

| Lotul | Durere epigastrică | | | |
|--|--------------------|--------------------|------------|--------|
| | Inițial | La finele terapiei | Dinamica | p |
| Lotul 1, n=20 | 2,3±0,07 | 0,6±0,01 | - 1,7±0,04 | <0,001 |
| Lotul 2, n=20 | 2,2±0,06 | 0,9±0,01 | - 1,3±0,03 | <0,001 |
| Diferența dintre dinamica intensității durerii epigastrice între loturile 1 și 2 la finele tratamentului | | | | <0,05 |

După cum se vede din tabelul 2, atât în lotul 1, cât și în lotul 2 durerea epigastrică s-a ameliorat semnificativ la finele tratamentului ($p < 0,001$). Însă la pacienții care au folosit itoprid descreșterea intensității durerii a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cei care au utilizat numai pantoprazol ($p < 0,05$).

În tabelul 3 este reprezentată dinamica comparativă a senzației de plenitudine în epigastru în loturile 1 și 2 la finele tratamentului.

Tabelul 3

Dinamica senzației de plenitudine în epigastru la finele tratamentului

| Lotul | Senzația de plenitudine în epigastru | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|------------|--------|
| | Inițial | La finele terapiei | Dinamica | p |
| Lotul. 1, n=20 | 2,6±0,07 | 0,3±0,01 | - 2,3±0,05 | <0,001 |
| Lotul. 2, n=20 | 2,5±0,05 | 0,8±0,01 | - 1,7±0,04 | <0,001 |
| Diferența dintre dinamica senzației de plenitudine în epigastru între loturile 1 și 2 la finele tratamentului | | | | <0,01 |

Ambele metode terapeutice au micșorat semnificativ statistic senzația de plenitudine în epigastru ($p < 0,001$). Însă, după cum se vede în tabelul 3, administrarea asociată a itopridului a redus semnificativ mai mult senzația de plenitudine în epigastru, comparativ cu lotul-martor, în care a fost administrat numai pantoprazolul ($p < 0,01$).

Este important de menționat că nu au fost înregistrate reacții adverse la utilizarea itopridului.

Discuții

Este bine cunoscut faptul că itopridul acționează asupra motilității gastrointestinale prin mecanism dublu [4]. Prin blocarea receptorilor D_2 -dopaminici se obține creșterea activității adenilatciclazei în celulele musculaturii netede a esofagului, stomacului, duodenului, creșterea cantității de AMP-c și a suportului energetic al celulei, sporirea activității motorii și a tonusului musculaturii esofagului, stomacului și duodenului. Iar prin blocarea colinesterazei se realizează majorarea perioadei de înjumătățire a activității acetilcolinei endogene, se potențează acțiunea acetilcolinei în celulele musculaturii netede, inclusiv a intestinului subțire și gros, creșterea activității motorii și tonusului musculaturii intestinului subțire și celui gros.

Grație mecanismului dublu de acțiune, itopridul influențează pozitiv tonusul sfincterului esofagian inferior, sporește activitatea motorică și de evacuare a stomacului, contribuie la dispariția refluxului duodenogastric, crește tonusul veziculei biliare [5, 6]. Itopridul penetrează într-o cantitate foarte mică bariera hematoencefalică. Preparatul nu influențează intervalul Q-T; nu interacționează cu medicamentele ce se metabolizează prin sistemul

citocromului P450, inclusiv cu inhibitorii pompei de protoni, care frecvent trebuie să fie indicați paralel cu prokineticele.

În studiul nostru, asocierea itopridului la terapia cu pantoprazol în gastrita cronică de tip C a avut eficacitate înaltă comparativ cu administrarea în monoterapie a pantoprazolului, acționând atât asupra durerii epigastrice, cât și asupra senzației de plenitudine în epigastru.

Concluzii

Asocierea itopridului (Itomed® ProMed CS, Praha a.s.) la terapia cu antisecretoare s-a dovedit de o eficacitate superioară față de monoterapia cu antisecretoare în gastrita cronică tip C, contribuind semnificativ la diminuarea sindromului algic, dar îndeosebi a senzației de plenitudine în epigastru.

Tolerabilitatea itopridului este foarte bună.

Bibliografie

1. Cho K.J., Cho W., Cha K.H., Park J., Kim M.S., Kim J.S., Hwang S.J. *Pharmacokinetic and bioequivalence study of itopride HCl in healthy volunteers*. In: *Arzneimittelforschung*, 2010; nr. 60(3), p. 137-140.
2. Choung R.S., Talley N.J., Peterson J., Camilleri M., Burton D., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers*. In: *Neurogastroenterol. Motil.*, 2007, Mar.; nr. 19(3), p. 180-187.
3. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. *Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2012, Dec. 28; nr. 18(48), p. 7371-7377.
4. Nonaka T., Kessoku T., Ogawa Y., Yanagisawa S., Shiba T., Sahaguchi T., Atsukawa K. et al. *Does postprandial itopride intake affect the rate of gastric emptying? A crossover study using the continuous real time ^{13}C breath test (BreathID system)*. In: *Hepatogastroenterology*, 2011, Jan.-Feb.; nr. 58(105), p. 224-228.
5. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., Boecxstaens V., Farré R., Gasbarrini A., Tack J. *The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, Jan; nr. 33(1), p. 99-105.
6. Venkatesh V., Kulkarni K.P. *Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial)*. In: *J. Indian Med. Assoc.*, 2008, Dec.; nr. 106(12), p. 814-815.

Eugen Tcaciuc, dr. conf. univ.,
Clinica medicală nr. 1,
Departamentul *Medicină Internă*,
USMF *Nicolae Testemițanu*
Chișinău, bul. Ștefan cel Mare și Sfânt 165,
tel: 022205726; mob.: 079440342
e-mail: eugentcaciuc@yahoo.com

ROLUL ALEXITIMIEI ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR FUNCȚIONALE GASTROINTESTINALE

Ina ROMANCIUC,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

The alexithymia role in functional gastrointestinal disorders

Patients with functional gastrointestinal disorders (FGID) represent a difficult contingent from a diagnostic and therapeutic point of view. The FGID symptoms result from the interaction of pathophysiological mechanisms with psychological factors. Emotional problems in persons with alexithymia may be expressed at somatic level (the process of somatization) and led to poor quality of life. Alexithymia is the psychological construct, specific for psychosomatic patients, and have been defined as the difficulty in recognition and description of emotions.

FGIDs treatment should be carried out taking into account the psychological characteristics of the patient, including the correction of alexithymia.

Keywords: *functional gastrointestinal disorders, alexithymia, somatization*

Резюме

Роль алекситимии в развитии функциональных желудочно-кишечных расстройств

Пациенты с функциональными желудочно-кишечными расстройствами (ФЖКР) представляют сложный контингент с диагностической и терапевтической точек зрения. Симптомы ФЖКР являются результатом взаимодействия патофизиологических механизмов с психологическими факторами, которые у алекситимичных лиц могут находить соматическое выражение (процесс соматизации) и обуславливают снижение качества жизни. Алекситимия, психологический конструкт, характерный для психосоматических больных, была определена как сложность в распознавании и описании собственных и чужих эмоций. Лечение ФЖКР должно проводиться с учетом психологических характеристик пациента, в том числе, проводя коррекцию алекситимии.

Ключевые слова: *функциональные желудочно-кишечные расстройства, алекситимия, соматизация*

Introducere

În practica medicului-gastroenterolog, pacienții cu tulburări funcționale ale tractului gastrointestinal (TFGI) constituie un contingent dificil, atât sub aspect de diagnostic, cât și de tratament. Diagnosticul TFGI necesită excluderea unei serii de patologii organi-

ce, pacienții fiind supuși multiplelor intervenții de diagnostic, fapt ce determină aspectul economic al acestor patologii. Problemele tratamentului TFGI sunt condiționate de implicarea mai multor mecanisme patogene în apariția simptomelor clinice (factorii psihosociali, hipersensibilitatea viscerală, tulburările de motilitate).

Variațiile psihosociale sunt determinative ale statutului global, ale calității vieții legate de sănătate. Au fost găsite trăsături de caracter comune pacientului psihosomatic (alexitimia), care, posibil, fundamentează procesele de somatizare a emoției, cu apariția ulterioară a simptomelor. Abordarea pacientului cu TFGI trebuie să fie integrativă și să fie luată în considerație determinantele biologice, psihologice și sociale ale individului (modelul biopsihosocial).

Tulburările funcționale gastrointestinale

Conceptul tulburărilor funcționale definește acele simptome sau complexe de simptome, în lipsa unei maladii structurale (organice), capabile să explice apariția, caracterul și intensitatea acestor simptome.

Problema TFGI devine tot mai actuală în societatea postindustrială, caracterizată prin creșterea vertiginosă a tempoului vieții, prin perturbări sociale și economice, aflux informațional excesiv, limitarea contactelor emoționale. Pe parcursul istoriei găsim referințe despre acest grup de maladii, definite în trecut ca „nevroze de organe”, uneori abordate ca manifestări psihiatrice și rămase în umbra atenției științei medicale din acea perioadă, iar pacienții cu TFGI cădeau sub stigma psihiatrică. Numai în secolul XX încep investigațiile sistematice asupra patologiei funcționale, ultimele 3 decenii fiind remarcabile prin atenția științifică îndreptată spre acest grup de tulburări. Acest interes se concretizează într-o colaborare internațională (clinicieni, fiziologi, psihiatri, farmacologi etc.), prin elaborarea și publicarea criteriilor de diagnostic pentru TFGI în 1992 (criteriile *Roma I*). Ulterior, definiția și criteriile au fost revizuite în 1999 (criteriile *Roma II*), apoi în 2006 (criteriile *Roma III*).

Clasificarea TFGI conform criteriilor *Roma* este un sistem bazat pe simptome (dureroase sau nedureroase), cu localizare în diferite segmente ale tractului gastrointestinal (TGI), pentru care nu există explicație structurală detectabilă prin examene instrumentale de rutină (inclusiv endoscopice).

Tulburările somatoforme

Totodată, TFGI deseori corespund și criteriilor altei clasificări medicale – clasificării pentru tulburări

somatoforme (rubrică a compartimentului psihiatric din ICD-10 și a DSM-IV) [1]. În aceste clasificări psihiatrice, tulburările somatoforme (cu subclasificări) se referă, de asemenea, la simptomele somatice (dure-roase sau nedure-roase) fără substrat organic capabil să le explice și tendința de a le atribui unei maladii fizice și de a apela la examinări medicale repetate și la ajutor medical.

Multe cercetări recente, consacrate tulburărilor somatoforme, demonstrează importanța lor clinică și costuri în creștere [2]. Aceste stări sunt răspândite mai ales în medicina primară. Deși există unele particularități cultural-specifice ale manifestărilor, totuși tulburările somatoforme sunt astăzi acceptate ca simptome somatice inexplicabile medical și reprezintă un fenomen universal [3].

În contextul tulburărilor somatoforme, simptomele somatice pot fi abordate sub trei aspecte principale [4]:

1) ca o „mască somatică” a unei tulburări psihiatrice;

2) ca un grup de tulburări psihiatrice specifice (grupul de tulburări somatoforme propriu-zis);

3) ca un stil de comportament vizavi de sănătate și de boală („comportament malativ”).

În tulburările somatoforme se observă o discordanță între senzațiile somatice și interpretarea lor psihosocială, între viziunea subiectivă și cea obiectivă asupra sănătății și stării de boală.

Primele două dintre situațiile prezentate trebuie examinate sub aspect psihiatric, pe când somatizarea ca „comportament malativ” trebuie să fie pusă în atenția medicilor preocupați de problema TFGL. Această abordare consideră somatizarea ca un proces compus din trei aspecte: subiectiv, cognitiv și comportamental [5]. Fiecare individ sănătos permanent percepe anumite senzații de proveniență fiziologică, însă această informație senzitivă este supusă „filtrării”. Orice senzație fizică poate fi percepută sau nu, dacă persoana este sau nu este preocupată de aceasta. Perceperea unei senzații anormale sau jenante reprezintă aspectul subiectiv. Interpretarea eronată (de exemplu, ca un semn de boală gravă) este aspectul cognitiv, iar acțiunea rezultantă (căutarea ajutorului medical) – aspectul comportamental. Procesele care conduc spre a considera senzațiile fizice ca niște simptome sunt niște procese complexe, influențate de educație, de nivelul de stres psihosocial și de statutul fiziologic.

Comportamentul pacientului somatizant nu corespunde schemei convenționale care stă la baza relației medic – pacient obișnuite (medicul așteaptă ca acuzele să fie în raport cu leziunea organică sau,

în caz contrar, să-și exprime suferința emoțională). În conceperea medicului este ca pacientul să accepte punctul de vedere și explicațiile medicului, iar în continuare să urmeze prescripțiile și tratamentul propus. Relația medic – pacient în cazurile tulburărilor somatoforme (inclusiv TFGL) este dificilă, generând frustrări importante reciproce.

În acest mod urmărim interferența a două sisteme de clasificare în medicină – psihiatrică și internistică –, atunci când vorbim despre pacientul cu TFGL.

Modelul biopsihosocial

Logica acestei interferențe derivă din modelul biopsihosocial al bolii, iar pacientul nu mai poate fi abordat de pe poziția dualismului între corp și psihic. Modelul biopsihosocial în TFGL [6] este expresia abordării integratoare, psihosomatice în medicină. De pe pozițiile acestui model, psihicul și corpul sunt privite ca niște componente ale sistemului unic, dezechilibrul căruia poate produce boli.

Viziunea biopsihosocială de orientare psihosomatică este un model integrator de gândire medicală. În mileniul nou, omul bolnav nu mai poate fi abordat dihotomic, separând psihicul de somatic, la fel cum nu poate fi susținută în continuare dihotomia dintre știință și umanism. Astfel, promovarea deprinderilor umaniste și empatică devine o cerință pentru lucrul științific în aria clinică [7]. Medicul, ca un cercetător, trebuie să activeze în paralel în 2 direcții (moduri): observațional și relațional. Modul *observațional* aparține culegerii datelor în mod clasic – empiric-analitic, cu accent de măsurare precisă și descriere clară. Modul *relațional* necesită atenție către arealul uman, în care limbajul, simbolurile, gândurile și emoțiile reprezintă modalități de organizare a experienței personale. Numai dialogul dintre medic și pacient ar putea clarifica ce semnifică ele pentru pacient și ce ar putea însemna acestea din punct de vedere al sistemelor ierarhiei naturale (procese biochimice, fiziologice, psihologice, sociale) [5].

Cercetările care au intenția să pună o bază științifică abordării psihosomatice în TFGL sunt orientate spre căutarea trăsăturilor comune pentru acești pacienți. Raportul consacrat aspectelor psihosociale ale TFGL al comitetului *Roma III* (2006) a fost elaborat pe baza revizuirii și evaluării publicațiilor cercetărilor în domeniu. Comitetul a acceptat existența asocierii cu TFGL a factorilor psihologici, a traumei psihologice din copilărie, a stresurilor recente. Se spune că variațiile psihosociale sunt determinative ale statutului global, ale calității vieții legate de sănătate. În opinia experților, TFGL rezultă din interacțiunile existente

între componentele biologică, psihologică și socială. Deci, cunoașterea aspectelor psihosociale ale TFGI este fundamentală și critică pentru înțelegere, evaluare și tratament [8].

Alexitimia

Prin observații empirice au fost găsite anumite trăsături de caracter comune pentru pacienții cu tulburări somatoforme, inclusiv TFGI. Încă în 1948, Ruesch a descris un fenomen comun pentru pacienții psihosomatici: dificultăți de imaginație și de exprimare verbală și simbolică a emoțiilor. În 1972, Sifneos definește acest fenomen *alexitimie*, care presupune „dificultăți în a folosi un limbaj adecvat în exprimarea și descrierea emoțiilor și a le diferenția pe acestea de senzațiile corporale; insuficiența fanteziei și gândire utilitară” [9].

Sub aspect etimologic, noțiunea de *alexitimie* derivă din cuvintele grecești *lexis* și *thymos* și se traduce ca “fără cuvinte pentru emoții” – lipsa limbajului pentru descrierea emoțiilor.

După introducerea acestei noțiuni s-a observat că, în comparație cu persoanele sănătoase, dar și comparativ cu nevroticii:

- pacienții psihosomatici manifestă o incompetență emoțională;
- le vine greu să-și identifice și să verbalizeze propriile emoții, precum și să recunoască emoțiile altor persoane;
- confundă emoțiile cu senzațiile corporale;
- au o fantezie săracă;
- au gândire utilitară, deficitară pentru simbolism, axată pe evenimentele externe în defavoarea trăirilor din interior.

Cercetând alexitimia, este necesar de a cuprinde procese variate – de prelucrare emoțională, particularitățile fiziologice, psihoneurologice, psihologice, trăsăturile de personalitate individuale, condițiile de diagnostic. Alexitimia are rădăcini psihologice și medicale.

Inițial, alexitimia era concepută ca un construct de personalitate stabil, caracterizat prin dificultatea de identificare și verbalizare a emoțiilor, gândire externalizată și diminuarea capacităților de fantezie imaginată [10]. Ulterior, alexitimia a fost supusă numeroaselor cercetări în diferite grupuri populaționale, la diferite categorii de bolnavi (somatici, psihici, psihosomatici). Ca reflectare a interesului crescând asupra acestui construct, alexitimia a fost aleasă ca temă preferențială la a 11-a Conferință Europeană de Cercetări în Psihosomatică în 1976.

Taylor, în 2000, comentează: „Din 1980 și până în 2000, numărul de articole consacrate acestei teme a crescut de la 120 până peste 700” [11]. Astfel că în

prezent conceptul de alexitimie este privit mai larg – nu doar ca o trăsătură de caracter stabilă [12], dar poate fi și secundară, dependentă de starea morbidă depresivă [13].

Alexitimia este în vizorul mai multor domenii de cercetare: psihosomatică, psihoterapie, psihofiziologie, neurobiologie, psihologie cognitivă și comportamentală etc. Inițial legată de maladiile psihosomatice clasice și răspuns nesatisfăcător la psihoterapia de orientare psihodinamică, în prezent alexitimia se consideră asociată cu un spectru larg de boli somatice, inclusiv cu TFGI [12].

Deși asocierea alexitimiei cu maladiile psihosomatice (precum și cu TFGI) a fost deja demonstrată, mecanismele de apariție, consolidare a acestui construct personal, precum și modalitatea de interferență cu simptomele somatice sunt în continuă cercetare. S-a opinat că *limitarea înțelegerii emoționale și prelucrării cognitive a emoțiilor*, observate în alexitimie, conduce spre o focusare individuală a lor, *amplificând aspectul somatic al reacțiilor emoționale și dezvoltarea comportamentului maladiv* [14]. Aceasta poate explica asociațiile aparente între alexitimie și tulburările psihiatrice cu prezentare somatică și chiar cu bolile somatice. S-a arătat că pacienții alexitimici, în comparație cu cei nealexitimici, sunt mai capabili să psihologizeze senzațiile corporale [15]. Alexitimia poate reflecta exprimarea suferințelor emoționale exclusiv în termeni somatici. Aceasta poate sugera legătura între alexitimie și prezentarea somatizată a distresului emoțional [16].

Studiul efectuat de P. Porcelli et al. (2004) a arătat că pacienții cu TFGI care nu răspund la intervențiile terapeutice standard în 82,2% cazuri sunt alexitimici, iar în 72,5% corespundeau criteriilor de somatizare, concluzionând că clinicienții pot ameliora rezultatele tratamentului TFGI prin relevarea simptomelor psihosomatice specifice (alexitimia, somatizarea, grija de sănătate) cu abordări terapeutice speciale (psihoterapie /psihofarmacologie) [17].

A fost arătată influența alexitimiei asupra persistenței simptomelor dispeptice după colecistectomie, a fost presupus rolul predictiv al alexitimiei și s-a propus testarea și corecția psihologică preoperatorie, pentru a obține rezolvarea mai eficientă a simptomelor în perioada postoperatorie [18].

Având în vedere că alexitimia, ca trăsătură de caracter, e considerată factor de vulnerabilitate pentru tulburările psihosomatice și ponderea ei mare printre pacienții cu TFGI, s-au făcut încercări de a folosi această caracteristică în calitate de criteriu de predicție a rezultatelor endoscopice. S-a presupus că scorurile alexitimice mari ar putea exclude necesitatea efectuării FGDS și reduce cheltuielile

de diagnostic în căutarea substratului organic al simptomelor gastrointestinale. Însă, numai 21% dintre pacienții supuși endoscopiei superioare au fost alexitimici (studiu efectuat asupra 1141 persoane adresate consecutiv timp de 2 ani la FGDS). Chiar dacă simptomele gastrointestinale la acești bolnavi erau mai frecvente și mai exprimate, determinarea alexitimiei nu a fost propusă ca metodă cu valoare suplimentară de precizie a rezultatelor endoscopice [14]. Nivelarea valorii predictive a acestui fenomen se explică prin faptul că alexitimia poate fi și secundară, apărută pe fundalul unui spectru larg de situații clinice (depresia, tulburările psihosomatice secundare maladiei somatice cronice etc.).

După cum s-a menționat anterior, *alexitimia este un construct de personalitate ipotetic, care presupune dificultăți în identificarea emoțiilor și desrierea lor, reducerea vieții imaginare și tendința spre gândire externalizată.*

Inteligența emoțională

Prin definiție, alexitimia este în legătură inversă cu alt fenomen – *intelența emoțională* (IE). Există unele controverse referitor la evaluarea și validitatea IE, iar ideea IE este încă în apelare, necesitând lucrări suplimentare asupra proprietăților ei psihometrice și validității ei predictive. În prezent, IE este caracterizată de către cercetători ca o abilitate, cu implicarea prelucrării cognitive a informației emoționale, care poate fi măsurată prin teste psihometrice performante. Ca alternativă se propune abordarea IE ca o tendință dispozițională, cum ar fi personalitatea apreciată prin autoanchetare.

Acest concept presupune multiple niveluri ale procesului de reglare emoțională. Temperamentul, achiziționarea deprinderilor bazate pe reguli și reglarea emoțională sunt surse potențiale ale diferențelor individuale. Au fost revizuite studii empirice care demonstrează mecanisme multiple legate de aceste niveluri. Temperamentul este condiționat genetic, dar se dezvoltă sub influența mediului (patternul educațional, relația copil – îngrijitor). Deprinderile legate de limbaj sunt guvernate de procesele de fortificare și modelare prin discuții cu părinții și sub influența factorilor de cultură. Abilitățile cognitive pot, de asemenea, influența diferențele individuale emoționale. Pentru dezvoltarea armonioasă a persoanei este importantă competența emoțională, dezvoltarea aptitudinilor mai sofisticate de reglare emoțională, cu competențe tot mai diferențiate [19].

Influența majoră a factorilor educaționali și de mediu în dezvoltarea inteligenței emoționale a fost arătată prin rezultatele unui studiu efectuat în

Canada (n=500) și Scoția (n=204). Au fost obținute diferențe de asociere între inteligența emoțională și alți factori, comparativ cu asocierea aceluiași factori cu particularitățile de personalitate. Astfel, IE este asociată mai mult cu beneficiul social și este în corelație negativă cu alexitimia, pe când tipul de personalitate este în legătură mai mare cu satisfacția de viață, cu consumul de alcool, cu statutul de sănătate și cu numărul de consultații medicale [20].

Cercetările efectuate la Centrul de Neuropsihologie (Swinburne) s-au soldat cu elaborarea unui model al IE bazat pe date empirice, care presupune 5 trăsături comune ale constructului de IE [21]:

1. *Recunoașterea și expresia emoțională* – abilitatea de a percepe și a exprima fiecare emoție.

2. *Înțelegerea emoțiilor din exterior* – abilitatea de a percepe și înțelege emoțiile altora.

3. *Cogniția directă emoțională* – gradul în care emoțiile și informația emoțională sunt incorporate în cugetare și în luarea deciziilor.

4. *Managementul emoțional* – abilitatea de a dirija emoțiile pozitive și negative proprii și pe ale altora.

5. *Control emoțional* – abilitatea de a controla eficient stările emoționale puternice de tipul angoașei, anxietății, frustrației.

Într-un studiu recent [22] au fost prezentate argumente pentru necesitatea și beneficiul intervențiilor psihologice de creștere a inteligenței emoționale în TFGI. A fost examinată alexitimia, variabilele demografice și severitatea simptomelor gastrointestinale la 237 persoane, dintre care 129 cu TFGI. Rezultatele au arătat scoruri de alexitimie mai înalte și simptome somatice mai severe în TFGI comparativ cu grupul de persoane sănătoase. De asemenea, nivelul de educație mai înalt a fost asociat cu riscuri pentru alexitimie mai scăzute. S-a propus ca tratamentul să fie ajutat de măsuri psihoeducaționale spre creșterea abilităților de identificare și descriere a emoțiilor [22].

Deci, problema TFGI este o problemă complexă de ordin medico-biologic și psihosocial. Iar abordarea pacientului cu TFGI necesită viziune psihosomatică integrativă, o complianță medic – pacient adecvată și abilități empatică. Cu toate că spectrul simptomelor TFGI este foarte larg, iar mecanismele de inițiere și dezvoltare a bolii sunt complexe, tulburărilor de sensibilitate, de motilitate și factorilor psihocomportamentali le revine rolul de frunte. Anumite dificultăți de prelucrare emoțională, manifestate prin alexitimie, sunt considerate factori de vulnerabilitate și totodată o trăsătură caracteristică pentru pacientul psihosomatic (inclusiv cu TFGI).

Multe aspecte ale alexitimiei urmează a fi rezolvate. Mai continuă discuțiile referitor la natura acestui fenomen: încă nu există răspunsuri unanime dacă aceasta este o trăsătură de caracter primară sau achiziționată, în ce măsură este condiționată genetic sau social; în ce măsură alexitimia depinde de particularitățile sociale, etnice și culturale ale societății; dacă existența alexitimiei *per se* este suficientă pentru ca simptomele psihosomatice să apară.

Concluzii

1. Alexitimia este o trăsătură de caracter (psihologică) frecventă la persoanele cu TFGI.

2. Simptomele TFGI rezultă din interacțiunea mecanismelor patofiziologice cu problemele emoționale, care la persoanele alexitimice își găsesc o expresie somatică (somatizare).

3. În TFGI alexitimia poate fi și secundară, dependentă de starea depresivă.

4. Ameliorarea calității vieții bolnavilor cu TFGI poate fi facilitată de abordări terapeutice care să ia în considerație specificul psihologic al pacienților, orientate spre aspectul comunicativ și cel educațional.

5. Soluționarea aspectelor patogenetice și de corecție a alexitimiei, posibil, va constitui un pas spre rezolvarea altei probleme majore a medicinei interne – tratamentul tulburărilor funcționale gastrointestinale.

Bibliografie

- Dumitrascu D.L. *Irritable Bowel Syndrome: A Functional Digestive Disorder or a Somatoform Disorder?* In: Dumitrașcu D.L., Hoțoleanu C. *Neurosciences: clinical applications of recent knowledge*, Cluj: Ed. Med. Univ. Iuliu Hațieganu, 2008, p. 210-221.
- Barsky A.J., Orav E.J., Bates D.W. *Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity*. In: *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005, nr. 62(8), p. 903-910
- Janca A., Isaac M., Ventouras Y. *Towards better understanding and management of somatoform disorders*. In: *Int. Rev. Psychiatry*, 2006, nr. 18(1), p. 5-12.
- Cathébras P., Rousset H. *Le concept de somatisation est-il utile au clinicien?* In: *Ann. Med. Interne*, 1993, nr. 144, p. 157-160.
- Lipowski Z.J. *Somatization: a borderland between medicine and psychiatry*. In: *CMAJ*, 1986, nr. 135, p. 609-615.
- Drossman D.A. *The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process*. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 130, p. 1377-1390.
- Ryff C.D., Singer B.H. *Biopsychosocial Challenges of the New Millennium*. In: *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2000, nr. 69(4), p. 170-177.
- Levy R.L., Oldenk W., Naliboff B.D. et al. *Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders*. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 13 (5), p. 1447-1458.
- Sifneos P.E. *The prevalence of "alexithymic" characteristics in psychosomatic patients*. In: *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1973, nr. 22(2-6), p. 255-266.
- Taylor G.J., Bagby R.M. *Measurement of Alexithymia*. In: *Psychiatric Clinics of North America*, 1988, nr. 11(3), p. 351-366.
- Taylor G.J. *Recent developments in alexithymia theory and research*. In: *Canadian Journal of Psychiatry*, 2000, nr. 45, p. 134-142.
- Picardi A., Toni A., Caroppo E. *Stability of Alexithymia and its Relationships with the „Big Five” Factors, Temperament, Character, and Attachment Style*. In: *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2005; nr. 74, p. 371-378.
- Saarijarvi S., Salminen J.K., Toikka T. *Temporal stability of Alexithymia Over a Five-Year Period in Outpatients with Major Depression*. In: *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2006, nr. 75(2), p. 107-112.
- van Kerkhoven L., van Rossum L., van Oijen M. et al. *Alexithymia is associated with gastrointestinal symptoms, but does not predict endoscopy outcome in patients with gastrointestinal symptoms*. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, nr. 40, p. 195-199.
- Duddu V., Isaac M.K., Chaturvedi S.K. *Alexithymia in somatoform and depressive disorders*. In: *J. Psychosom. Res.*, 2003, nr. 54(5), p. 435-438.
- Kirmayer L.J., Robbins J.M. *Cognitive and Social Correlates of the Toronto Alexithymia Scale*. In: *Psychosomatics*, 1993, nr. 34(1), p. 41-52.
- Porcelli P., De Carne M., Todarello O. *Prediction of treatment outcome of patients with functional gastrointestinal disorders by the diagnostic criteria for psychosomatic research*. In: *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2004, nr. 73, p. 166-173.
- Porcelli P., Lorusso D., Taylor G.J., Bagby R.M. *The influence of alexithymia on persistent symptoms of dyspepsia after laparoscopic cholecystectomy*. In: *Int. J. Psychiatry Med.*, 2007; nr. 37(2), p. 173-184.
- Zeidner M., Matthews G., Roberts R.D. et al. *Development of Emotional intelligence: Towards a Multi-Level Investment Model*. In: *Human Development*, 2003, nr. 46, p. 69-96.
- Austin E.J., Saklofske D.H., Egan V. *Personality, well-being and health correlates of trait emotional intelligence*. In: *Personality and Individual Differences*, 2005, nr. 38(3), p. 547-558.
- Palmer B.R., Stough C. *Multi-Rater or 360-degree Emotional Intelligence Assessment*. In: *Europe's Journal of Psychology*, may 01, 2005, p. 1-9.
- Mazaheri M., Afshar H., Weinland S. et al. *Alexithymia and functional gastrointestinal disorders (FGID)*. In: *Med. Arh.*, 2012; nr. 66(1), p. 28-32.

Ina Romanciuc,

Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chisinau, str. N. Testemițanu 29
Tel.: 022 205539; mob.: 069 053013
e-mail: romanciuc.ina@gmail.com

GASTRITA CRONICĂ PRODUSĂ DE *HELICOBACTER PYLORI* (TIP B): PARTICULARITĂȚI CLINICE, DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Alexei SOFRONI¹, Elena SALINSCHI¹,
Raisa TĂNASE², Silvia BÂRCA²,

¹ Departamentul Medicină Internă,
Clinica medicală nr. 4, USMF N. Testemițanu,

² Spitalul Clinic Republican

Summary

Chronic gastritis caused by *Helicobacter pylori* (type B): clinical features, diagnosis and treatment

The aim of the study was assessment of clinical features, diagnosis and treatment of chronic gastritis due to *Helicobacter pylori* (type B). We have analyzed 70 medical files of patients hospitalized in Gastroenterology department of the Clinical Republican Hospital during 2010-2012. In order to detect *Helicobacter pylori* we used: histopathology, rapid urease test or serological test. In the analyzed study group, was observed that chronic gastritis caused by *Helicobacter pylori* affects most commonly patients between 40-60 years, male gender and rural population. Chronic gastritis type B is found more often in the early stage of the disease while the most common symptom is abdominal pain. It was observed a acutization of gastritis more often in September – March. In 30% of patients *Helicobacter pylori* gastritis progress to ulcer; more often (90%) in duoden. At one fifth of patients, prevailed extradigestive conditions of cardiovascular and autoimmune diseases. The combination of antibiotics with PPI which were used as a first-line therapy is the triple therapy PPI + amoxicillin + clarithromycin, and the most used PPI was omeprazole.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis

Резюме

Хронический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori* (тип B): клинические особенности, диагностика и лечение

Цель исследования – оценка клинических особенностей и методов лечения при хроническом гастрите, вызванном *Helicobacter pylori* (тип B). Было проведено ретроспективное исследование 70-ти пациентов из отделения гастроэнтерологии, Республиканской клинической больницы с 2010 по 2012 год. С целью обнаружения *Helicobacter pylori* проводили: гистологическое исследование, быстрый уреазный тест в биоптате или серологические исследования. В результате нашего исследования было замечено, что хронический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, встречается чаще в возрасте от 40 до 60 лет, чаще у мужчин и жителей сельской местности. Хронический гастрит типа B обнаруживается чаще в начальной стадии болезни, самый частый симптом – это боль в области живота. Во время исследований мы заметили,

что инфекция *Helicobacter pylori* встречается чаще в холодное время года (сентябрь – март). У 30% пациентов с хроническим гастритом *Helicobacter pylori* вызвал гастродуоденальную язву, из которых 90% составляет язва двенадцатиперстной кишки. У 1/5 диагностировали сопутствующую патологию с преобладанием кардиологических и аутоиммунных поражений. Наиболее распространенной комбинацией антибиотиков и ИППН первой линии терапии были ИППН + амоксицилин + кларитромицин, а самый часто используемый ИППН – омепразол.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит тип B

Introducere

Se estimează că 60% din populația lumii este infectată cu *Helicobacter pylori*. Prevalența infecției la populația din țările slab dezvoltate economic este de 70-90%, iar în țările dezvoltate alcătuiește mai puțin de 40%. În Republica Moldova, prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* este de 74% [2, 3]. În ultimul timp se studiază tendința evoluției gastritei cronice tip B spre unele manifestări gastrointestinale (ulcerul gastric și duodenal, limfomul gastric MALT și cancerul gastric distal) [11]. Studiile recente arată că infecția cu *Helicobacter pylori* poate să se asocieze și cu unele afecțiuni extradigestive, cel mai frecvent fiind întâlnite afecțiunile cardiovasculare (cardiopatia ischemică [1], ateroscleroza, sindromul Raynaud, dislipidemia) și afecțiunile autoimune (tiroidita autoimună, hepatita autoimună, sclerodermia) [6].

Material și metode

Au fost analizate 70 de fișe ale pacienților internați în secția Gastroenterologie a IMSP SCR, în perioada 2010-2012. Cu scopul depistării *Helicobacter pylori*, am utilizat metodele: examenul histopatologic, testul rapid la urează, testul serologic.

La 31 pacienți a fost studiat gradul de colonizare a mucoasei gastrice, dintre care prevalează densitatea +++ - (18 pacienți, 58,07%), ce denotă faptul că evoluția bolii este destul de rapidă și necesită tratament cât mai timpuriu.

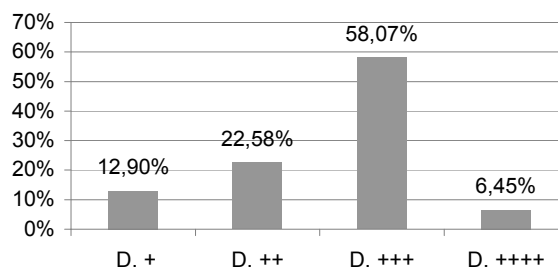


Figura 1. Gradul de colonizare a mucoasei gastrice

În urma FEGDS, efectuată la 69 pacienți, s-a observat predominarea gastritei eritematoase în proporție de 80%.

Tabelul 1

Tipul de gastrită diagnosticată în urma examenului endoscopic

| G. eritematoasă | | G. superficială | | G. erozivă | | G. hiperplazică foliculară | |
|-----------------|------|-----------------|-------|------------|------|----------------------------|------|
| Nr. abs. | % | Nr. abs. | % | Nr. abs. | % | Nr. abs. | % |
| 55 | 79,7 | 7 | 10,15 | 6 | 8,79 | 1 | 1,45 |

La 31 de pacienți au fost studiate și modificările citologice la nivelul mucoasei gastrice, unde prevalează epitelium prismatic cu schimbări reactive la 12 pacienți (38,71%) și hiperplazie moderată a epiteliumului la alții 12 (38,71%).

Tabelul 2

Modificări citologice determinate la nivelul mucoasei gastrice

| Epitelium prismatic cu schimbări reactive | | Hipertrofia moderată a epiteliumului | | Distrofie | | Infiltrate limfoide | | Aglomerare leucocitară | | Fără modificări | |
|---|-------|--------------------------------------|-------|-----------|-------|---------------------|------|------------------------|------|-----------------|-------|
| Nr. abs. | % | Nr. abs. | % | Nr. abs. | % | Nr. abs. | % | Nr. abs. | % | Nr. abs. | % |
| 12 | 38,71 | 12 | 38,71 | 5 | 16,13 | 4 | 12,9 | 1 | 3,23 | 6 | 19,35 |

Rezultate și discuții

A fost studiată prevalența pe grupe de vârstă, unde predomină pacienții de 41-60 de ani (51,43%), fapt concordant cu alte rapoarte, unde grupul 47±10 ani este categoria predominantă de bolnavi cu gastrită cronică tip B [3].

În urma repartizării pe sexe, am constatat că prevalează bărbații (55,72% sau 39 pacienți); raportul femei:bărbați = 1:1,25.

S-a observat o prevalență a gastritei cronice tip B în mediul rural (58,57% sau 41 pacienți) față de mediul urban, fapt ce poate fi explicat prin folosirea apei potabile necalitative, contactul strâns între membrii comunității, condițiile de trai nesatisfăcătoare și contactului cu animalele (ovine) care sunt potențiale surse de transmitere a *Helicobacter pylori* [2, 4, 5, 8].

Conform manifestărilor clinice, constatăm o prevalență a durerii epigastrice la 90%, balonare abdominală (54,28%), pirozis (41,43%), greață (40%), eructații acide (17,14%), vomă (7%). Conform clasificării stadiilor bolii – timpuriu și tardiv –, am depistat 41 pacienți (58,57%) în stadiul timpuriu al bolii și 29 (41,43%) în stadiul tardiv.

A fost determinată o acutizare a gastritei cronice tip B în lunile reci ale anului (septembrie – martie), cu prevalență maximă în lunile noiembrie și februarie și prevalență minimă în iulie – august, ceea ce corespunde cu unele ipoteze din literatura de specialitate care susțin că infecția cu *HP* e mai rară în timpul cald, datorită consumului larg de legume și fructe care conțin vitamina C și antioxidanți ce scad riscul de infectare cu *HP*, în comparație cu timpul rece, când aceste produse sunt deficitare [8].

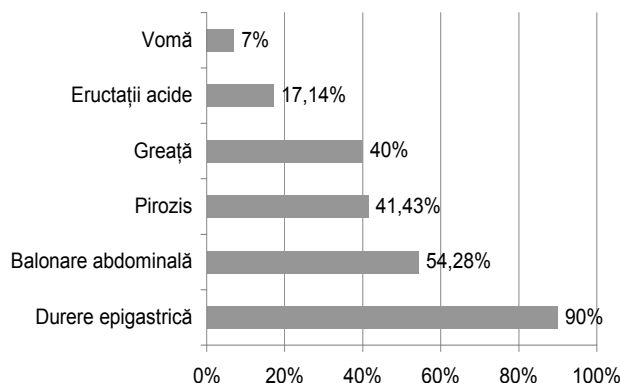


Figura 2. Simptome prezente la pacienții cu gastrită cronică tip B

Tabelul 3

Repartizarea sezonieră a gastritei cronice tip B

| Lună / An | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X | XI | XII | Total |
|-----------|----|----|-----|----|---|----|-----|------|----|---|----|-----|-------|
| 2010 | 6 | 6 | - | 2 | 5 | 1 | - | - | - | 3 | 2 | 1 | 26 |
| 2011 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | - | - | - | 4 | 4 | 1 | 1 | 21 |
| 2012 | 1 | 4 | 3 | - | 2 | 2 | - | - | 1 | 1 | 9 | - | 23 |
| Total | 11 | 12 | 5 | 4 | 8 | 3 | 0 | 0 | 5 | 8 | 12 | 2 | 70 |

Am cercetat gradul de apariție a ulcerului gastroduodenal la pacienții din lotul studiat. Din cei 70 de bolnavi incluși în studiu, 49 (70%) nu aveau ulcer gastroduodenal și la 21 (30%) gastrita cronică a evoluat spre ulcer gastroduodenal. Din cei 21 de pacienți cu ulcer gastroduodenal, 19 (90,48%) aveau ulcer duodenal și doar 2 pacienți (9,52%) – ulcer gastric, date ce corespund cu alte rapoarte ce consideră că infecția cu *HP* ar constitui factorul etiologic principal în peste 90-95% din cazurile de ulcer duodenal și doar la aproximativ 10-20% din persoanele infectate cu *HP* în cursul vieții se dezvoltă ulcerul gastroduodenal [7, 9, 10].

Asocierea gastritei cronice tip B cu diverse patologii extradigestive a fost determinată în 20% cazuri, dintre care predomină patologii cardiovasculare (dislipidemia, cardiopatia ischemică, sindromul Ray)

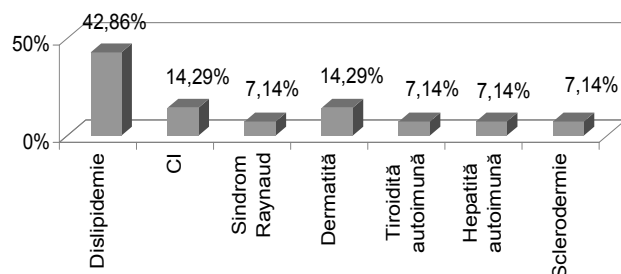


Figura 3. Asocierea gastritei cronice tip B cu diverse patologii extradigestive

Am determinat că cea mai frecventă combinație de antibiotice și IPP din cadrul terapiei de linia I este terapia triplă IPP+ amoxicilină+claritromicină, iar din

preparatele antisecretoare cel mai utilizat este omeprazolul (gen I), administrat la 46,87% pacienți.

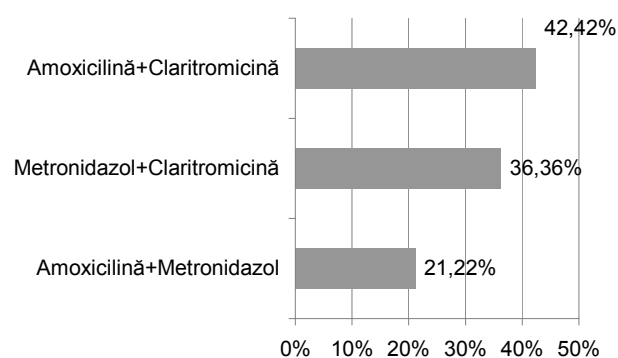


Figura 4. Combinația de antibiotice și IPP utilizată mai frecvent în tripla terapie de eradicare a HP (linia I)

Concluzii

1. Gastrita cronică produsă de *Helicobacter pylori* afectează mai frecvent persoane cu vârsta între 40 și 60 de ani, sexul masculin și populația din mediul rural.

2. Gastrita cronică tip B este depistată mai des în stadiul timpuriu al bolii, cel mai frecvent simptom fiind durerea abdominală. S-a observat o acutizare a gastritei în lunile reci ale anului (septembrie – martie).

3. La 30% din pacienți, gastrita cronică tip B a evoluat spre ulcer gastroduodenal, dintre care prevalează în proporție de 90% ulcerul duodenal.

4. La 1/5 din pacienți sunt prezente asocieri cu alte patologii extradigestive, dintre care predomină bolile cardiovasculare și autoimune.

5. Cea mai utilizată combinație de antibiotice și IPP din cadrul terapiei de linia I este tripla terapie IPP+ amoxicilină+ claritromicină, iar cel mai utilizat IPP în terapia antisecretoare este omeprazolul.

Bibliografie

1. Andreica Bianca, Draghici A. et al. *The prevalence of anti-Helicobacter Pylori antibodies in the patients with ischemic heart disease*. In: Romanian Journal Internal Medicine, 2004, vol. 1, p. 183-189.
2. Angela Peltec, Vlada-Tatiana Dumbrava. *Infecția Helicobacter pylori*. Chișinău: Causa mundi, 2005, 156 p.
3. Ante Tonkic, Marija Tonkic et al. *Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection*. In: Helicobacter, 2012, vol. 17, p. 1-8.
4. Dore M.O., Antonia R. et al. *Isolation of Helicobacter pylori from sheep- implications for transmission to humans*. In: The American Journal of Gastroenterology, 2001, vol. 96(5), p. 1396-1401.
5. Franceschi F., Zuccala G. et al. *Clinical effects of Helicobacter Pylori outside the stomach*. In: Gastroenterology & Hepatology, 2013, p. 1-9.
6. Georgopoulos S.D., Papastergiou V. et al. *Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: a paradigm shift to improved efficacy*. In: Gastroenterology research and practice, 2012, p. 1-9.

7. Makola D., David A. et al. *Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2007, vol. 41, p. 548-558.
8. Sabbi T. *Epidemiological factors and food: which is the role in HP re-infection?* In: Helicobacter, 2012, vol. 17, p. 65-120.
9. Țibîrnă I., Creangă E. *Impactul infecției HP și noi enigme în etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul ulcerului gastroduodenal*. În: Buletinul AȘM, 2005, vol. 4, p. 81-86.
10. Țibîrnă I., Creangă E. *Obiectivizarea rolului infecției H. pylori în patogenia, diagnosticul și tratamentul ulcerului gastroduodenal*. În: Curierul medical, 2005, vol. 6, p. 6-10.
11. Wouter J., Carlos Sostres et al. *Helicobacter pylori and nonmalignant diseases*. In: Helicobacter, 2013, vol. 18, p. 24-27.

Alexei Sofroni, d.ș.m, conf. univ.,
Departamentul Medicină Internă,
Clinica medicală nr. 4
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. Testemițanu 13/2, ap. 39
Tel.: 079410603

PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ȘI PARACLINICE ALE ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL ÎN ASOCIERE CU PANCREATITA CRONICĂ

**Ghenadie BEZU¹, Ion ȚÎBÎRNĂ¹, Liliana GÎRBU²,
Lilia VOZNEAC², Ecaterina ȘCEPILOVA¹,**

¹ Clinica medicală nr. 7, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

² IMSP SCM Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău

Summary

Clinical features, course and paraclinical data of gastric and duodenal ulcers with concomitant chronic pancreatitis

Clinical features of gastric and duodenal ulcers in association with chronic pancreatitis are characterized by the fact that to the characteristic symptoms of gastric and duodenal ulcer are added symptoms of chronic pancreatitis with a more pronounced dyspeptic syndrome, bloating and constipation and more frequent vomiting. Pain changes its character; it is more prolonged and can be located in the epigastric region, and in hypochondria, often in the form of a "belt", radiating to the back. Often these patients are observed with light disorders of exocrine and endocrine functions of the pancreas. The evolution is characterized by more frequent complications, primarily by bleeding, ulcers being located in the duodenum.

Keywords: gastric and duodenal ulcers, chronic pancreatitis

Резюме

Особенности клиники, течения и параклинических данных при язве желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующим хроническим панкреатитом

Клинические особенности язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующим хроническим панкреатитом характеризуются тем, что к характерным симптомам язвы желудка и двенадцатиперстной кишки появляются симптомы хронического панкреатита с более выраженным диспепсическим синдромом, метеоризмом и запорами и более частыми рвотами. Боль меняет свой характер, является более продолжительной и может локализоваться как в эпигастриальной области, так и в подреберьях, часто в виде «пояса», с иррадиацией в спину. Лабораторно часто у этих больных отмечаются лёгкие нарушения экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы. Течение характеризуется более частыми осложнениями, в первую очередь кровотечением из язв двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит

Introducere

Ulcerul gastric și duodenal (UGD) este o maladie răspândită atât în țările dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare, precum este și Republica Moldova, fiind o problemă nu numai medicală dar și socioeconomică [1]. Conform datelor Biroului Național de Statistică al RM, incidența UGD s-a micșorat pe parcursul anilor 2000-2012, fiind înregistrați 55,0 mii de bolnavi în anul 2000 (1,3 de cazuri la 100000 locuitori/an) și 34,0 mii în anul 2012 (1,0 caz la 100000 locuitori/an).

Multe studii au arătat că există o prevalență înaltă a ulcerelor duodenale printre bolnavii cu pancreatită cronică (PC). Mai mult ca atât, ulcerelor duodenale se întâlnesc mai frecvent la pacienți cu afectarea funcției exocrine a pancreasului, decât la cei cu funcția pancreasului neafectată [8]. În general, se consideră că boala ulceroasă a duodenului în 10,5-16,5% cazuri este cauza nemijlocită a dezvoltării pancreatitei cronice.

Scopul lucrării a fost studierea particularităților clinico-evolutive și paraclinice ale ulcerului gastric și duodenal în asociere cu pancreatita cronică.

Material și metode

Au fost investigați 31 de pacienți cu UGD în acutizare. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat de la 22 până la 85 de ani, vârsta medie a constituit 47,62±0,97 ani. Lotul de pacienți a fost divizat în 2 grupuri: I grup – 12 bolnavi cu UGD în acutizare fără pancreatită cronică asociată și grupul II – 19 pacienți cu UGD în acutizare asociat cu pancreatită cronică.

Datele selectate au fost incluse într-o anchetă-standard, care includea: date generale (numele, prenumele, sexul, locul de trai, ocupația etc.); datele anamnestice (ereditatea, durata bolii, fumatul, alimentația); manifestările clinice; complicațiile (penetrația, perforația, stenoza, hemoragia, malignizarea); investigațiile paraclinice de laborator (hemoleucograma, urograma, prezența helicobacteriozei, teste biochimice ale sângelui – bilirubina, transaminazele, colesterolul, glicemia, amilaza); investigații paraclinice instrumentale (FEGDS, USG organelor interne etc.).

Rezultatele obținute au fost supuse analizei statistice cu utilizarea criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Au fost studiate simptomele principale în tabloul clinic al pacienților cu UGD pentru ambele grupuri de pacienți. Durerea a fost prezentă la toți pacienții din ambele grupe, dar caracterul durerilor a fost diferit (tabelul 1). Astfel, dacă în cazul UGD ea era localizată doar în epigastru, în caz de asociere a pancreatitei cronice durerea era localizată atât în epigastru, cât și în hipocondrii drept și stâng și era de o durată mai lungă.

În grupul de pacienți cu UGD fără pancreatită cronică asociată, manifestările clinice au fost următoarele: pirozis (n=9), meteorism (n=3), xerostomie (n=5), grețuri (n=8), pierdere ponderală (n=5), vome (n=2). În grupul de bolnavi cu UGD în asociere cu pancreatita cronică s-a atestat pirozis (n=13), meteorism (n=15), xerostomie (n=9), grețuri (n=12), pierdere ponderală (n=3), vome (n=7), constipații (n=6). Din datele obținute putem conchide că la pacienții cu UGD asociat cu pancreatită cronică, comparativ cu cei cu UGD fără pancreatită cronică asociată, mult mai frecvent se atestă meteorism, constipații și vome (P< 0,001) și din contra, pierdere ponderală semnificativ mai des se atestă la pacienții cu UGD fără pancreatită cronică asociată (P< 0,001).

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după caracterul durerii

| Caracterul durerii | Numărul de bolnavi | |
|--|--------------------|-----------|
| | UGD fără PC | UGD cu PC |
| Localizarea doar în epigastru | 10 | 4 |
| Localizarea în epigastru și hipocondrii drept și stâng | 2 | 15 |
| Durata < 2 ore | 9 | 3 |
| Durata > 2 ore | 3 | 16 |
| Iradiere în spate | 1 | 6 |
| Sub formă de centură | 0 | 5 |

În rezultatul studierii grupurilor de pacienți, a fost stabilit că în lotul bolnavilor cu UGD fără pancreatită cronică 8 din 12 erau cu localizarea ulcerului

în duoden (66%) și 4 – cu localizarea ulcerului în stomac (34%). În lotul celor cu UGD în asociere cu pancreatita cronică, la 16 pacienți ulcerul a fost depistat în duoden (84%) și la 3 localizarea ulcerului era în stomac (16%). Astfel, se observă că în ambele grupuri predomină localizarea ulcerului în duoden, dar totuși aceasta prevalează la pacienți la care este prezentă și pancreatita cronică, ceea ce corespunde cu datele literaturii [4]. Mai des este afectat peretele posterior al bulbului duodenal.

A fost studiată valoarea medie a dimensiunilor ulcerelor (tabelul 2). Astfel, dimensiunile ulcerelor la bolnavii cu UGD și pancreatită cronică asociată sunt semnificativ mai mari, ce corespunde datelor literaturii de specialitate [4]. La pacienții grupului I, valoarea medie a dimensiunilor ulcerelor duodenale a constituit $10,5 \pm 1,44$ mm, iar a ulcerelor gastrice – $13 \pm 3,1$ mm. În grupul II, valoarea medie a dimensiunilor ulcerelor duodenale a constituit $13 \pm 1,5$ mm, iar a ulcerelor gastrice – $18,3 \pm 4,4$ mm ($P < 0,05$).

Conform rezultatelor ultrasonografiei organelor abdominale, în caz de asociere a pancreatitei cronice au fost depistate schimbări difuze în parenchimul pancreasului la toți pacienții.

Tabelul 2

Valoarea medie a dimensiunilor UGD (mm)

| Loturi de studiu | Ulcer duodenal (\emptyset) ($M \pm m$) | Ulcer gastric (\emptyset) ($M \pm m$) |
|-------------------------|---|--|
| Lotul I (n= 12) | (n= 8) | (n= 4) |
| UGD fără PC | $10,5 \pm 1,44$ mm | $13 \pm 3,1$ mm |
| Lotul II (n= 19) | (n= 16) | (n= 3) |
| UGD cu PC | $13 \pm 1,5$ mm | $18,3 \pm 4,4$ mm |
| P | $< 0,05$ | $< 0,05$ |

Au fost cercetate datele analizelor de laborator ale pacienților cu UGD în asociere cu pancreatită cronică și fără ea (tabelul 3).

Tabelul 3

Valoarea medie a indicilor de laborator

| | UGD fără PC | UGD cu PC |
|----------------------|------------------------|------------------------|
| Bilirubina directă | $5,43 \pm 0,96$ mmol/l | $5,84 \pm 0,92$ mmol/l |
| Bilirubina indirectă | $8,54 \pm 2,91$ mmol/l | $7,31 \pm 0,92$ mmol/l |
| ALAT | $19,55 \pm 2,64$ U/L | $21,9 \pm 4,84$ U/l |
| ASAT | $22,79 \pm 2,42$ U/L | $28,24 \pm 4,9$ U/l |
| Colesterol | $3,75 \pm 0,26$ mmol/l | $4,66 \pm 0,31$ mmol/l |
| Trigliceridele | $0,71 \pm 0,2$ mmol/l | $1,62 \pm 0,37$ mmol/l |
| VSH | $7 \pm 1,81$ mm/h | $10,17 \pm 2,47$ mm/h |
| Amilaza sângelui | $51,26 \pm 6,68$ g/L | $71 \pm 5,03$ g/l |
| Glucoza | $4,75 \pm 0,1$ mmol/l | $5,2 \pm 0,15$ mmol/l |

În analiza sumară a urinei nu au fost identificate careva modificări în ambele loturi de pacienți. De asemenea, indicii bilirubinei, transaminazelor, colesterolului și trigliceridelor erau în limite normale.

La pacienți cu UGD în asociere cu pancreatită cronică, în analiza coprologică au fost identificați acizi

grași, grăsimi neutre, săpunuri, celuloză digerată, fibre musculare, amidon (n=7), ceea ce denotă faptul prezenței insuficienței exocrine a pancreasului.

În lotul bolnavilor cu UGD fără pancreatită cronică asociată, amilaza sângelui și VSH erau mărite la 2 pacienți, (16%), iar glucoza a fost în normă la toți pacienții. Astfel, în medie pe grup valoarea amilazei sângelui a constituit $51,26 \pm 6,68$ g/L, iar VSH – $7 \pm 1,81$ mm/h. În lotul pacienților cu UGD în asociere cu pancreatită cronică, amilaza sângelui și VSH erau mărite la 6 persoane (31%), iar glucoza a fost mărită la 3 (16%). Astfel, în medie pe grup valoarea amilazei sângelui a constituit $71 \pm 5,03$ g/l, iar VSH - $10,17 \pm 2,47$ mm/h. Creșterea amilazei sângelui este de 2 ori mai frecventă în lotul pacienților cu pancreatită cronică, dar totuși nu este crescută semnificativ și doar în 1/3 de cazuri, conform studiului efectuat, ceea ce corespunde cu datele literaturii de specialitate, în care se menționează că pancreatita asociată cu ulcerul duodenal rar este severă și de obicei nu este asociată cu creșterea însemnată a amilazei în serul sangvin [2].

După cum se vede, asocierea pancreatitei cronice duce la modificări în coprogramă, ceea ce presupune afectarea funcției exocrine a pancreasului; la mărirea glucozei în unele cazuri, fapt ce presupune afectarea funcției endocrine a pancreasului.

A fost studiată durata în ani a UGD în ambele loturi. Astfel, la pacienții lotului cu UGD fără pancreatită cronică durata medie a bolii a constituit $11,83 \pm 0,77$ ani, iar la cei cu UGD cu pancreatită cronică asociată durata bolii a fost mai scurtă – $7,4 \pm 1,81$ ani ($p < 0,05$).

În evoluția sa, UGD are tendința spre recidive frecvente și acutizări cu durată îndelungată, asocierea pancreatitei cronice și a complicațiilor, care pot apărea la orice etapă a evoluției UGD. În grupul pacienților cu UGD fără pancreatită cronică, doar la 1 (8,3%) a fost atestată complicație sub formă de stenoză (cu localizarea ulcerului în bulbul duodenal). În grupul de pacienți cu UGD cu pancreatită cronică asociată, au fost determinate următoarele complicații: stenoză – la 1 pacient cu localizarea ulcerului în duoden (5,2%), hemoragie – la 4 bolnavi cu localizarea ulcerului în duoden, la 1 – cu localizarea ulcerului în stomac (26,3%) și perforație la 1 pacient cu localizarea ulcerului în duoden (5,2%).

Conform datelor obținute, complicațiile apar mult mai frecvent la pacienții cu UGD cu pancreatită cronică asociată, și anume hemoragia, care se întâlnește cel mai des, iar stenoza și perforația mai rar. După datele literaturii, hemoragia digestivă superioară apare de obicei în perioada de acutizare a bolii, se întâlnește la 28% bolnavi cu ulcer gastric și 35% cu ulcer duodenal, iar la 70% din ei hemoragia are o

evoluție recidivantă. Hematemeza e întâlnită mai des în ulcerul gastric, melena în cel duodenal [5].

Hemoragia cauzează o mortalitate de 8-10%. Mai des sângerează ulcerele gastrice situate pe mica curbura verticală și cele duodenale, situate pe fața posterioară [3]. Perforația este o complicație destul de frecventă a ulcerului și constituie 15% în Europa și America de Nord, 1-2% în Asia și Africa. Ea recidivează frecvent și se întâlnește în ulcere vechi mai mari de 5 ani pentru ulcere gastrice și mai mari de 10 ani pentru ulcerul duodenal [5]. În studiul nostru, incidența complicațiilor este mai mică, posibil din cauza numărului mic de pacienți cercetați.

Concluzii

1. Particularitățile clinice ale UGD în asociere cu pancreatita cronică sunt următoarele: la simptomele caracteristice UGD se adaugă cele ale pancreatitei cronice, cu sindrom dispeptic mai manifest, cu meteorism și constipații, cu o incidență mai crescută a vomelor, iar durerea își schimbă caracterul și poate fi localizată atât în epigastriu, cât și în hipochondri, deseori sub formă de „centură”, cu iradierii în spate și de o durată mai lungă.

2. Biologic, la pacienții cu UGD în asociere cu pancreatita cronică deseori se atestă dereglări ușoare ale funcțiilor exocrine și endocrine ale pancreasului.

3. În UGD cu pancreatită cronică asociată este caracteristică apariția mai frecventă a complicațiilor, în primul rând a hemoragiei, ulcerele fiind localizate mai frecvent în duoden.

Bibliografie

1. Babiuc C. *Ulcerul gastric și duodenal*. Chișinău, 1999, p. 58-273.
2. John Wiley. *Textbook of gastroenterology fifth edition*. Vol. I, 2011, p. 36.
3. Pascu O. *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*. București: Editura Națională, 2003, p. 43-46, 83-105.
4. Schulze S., N. Thorsgaard Pedersen, M.J. Jorgensen, K.M. Mollmann, and S.J. Rune. *Association between duodenal bulb ulceration and reduced exocrine pancreatic function*. In: *Gut*, Sep. 1983; nr. 24(9), p. 781-783.
5. www.revistachirurgia.ro. *Ulcerul jejunal, dificultăți diagnostice și terapeutice*. 2011, nr. 4. p. 513-517.

Ghenadie Bezu, dr. med, conf. univ.,
Departamentul Medicina Internă,
Clinica medicală nr. 7
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. Sf. Arhanghel Mihail, 38
Tel.: 022 295568; mob.: 068059323
E-mail: ghenadie_bezu@mail.ru

PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE ȘI ABORDĂRI NOI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COLITEI ULCEROASE

Svetlana ȚURCAN,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

Clinical and laboratory features and new approaches to diagnosis and treatment of ulcerative colitis

The aim of the study was to analyze demographic, clinical and biological features of ulcerative colitis and improve diagnostic and treatment schemes based on the risk factors of unfavorable evolution of the disease.

Prospective cohort study included: 306 patients with ulcerative colitis with follow-up more than 5 years, 172 – more than 10 years and 79 – more than 15 years. Controlled clinical studies were performed for the comparison of different methods of diagnosis and treatment.

For the first time were evaluated epidemiological trends and risk factors of ulcerative colitis in Moldova. Patterns of disease and risk factors for an unfavorable evolution were identified. There was shown a possibility to predict disease evolution. A new method of complete remission diagnosis (by evaluation of markers of the oxidative stress) and a new tactic of maintenance therapy (intermittent treatment) were developed.

The most significant risk factors: duration until the specific therapy, therapy at disease onset, duration of remission are modifiable factors, therefore, the adequate and timely treatment can improve the disease prognosis.

As a result of integrated approach were developed: classification of disease evolution patterns and treatment algorithm based on the risk factors.

Keywords: *ulcerative colitis, diagnosis, treatment, risk factors*

Резюме

Клинико-параклинические особенности и новые подходы к диагностике и лечению язвенного колита

Цель работы – изучить демографические, клинические и параклинические особенности язвенного колита и усовершенствовать схемы диагностики и лечения в зависимости от факторов риска неблагоприятного течения заболевания.

Проспективное когортное исследование включало: 306 пациентов с длительностью наблюдения 5 лет, 172 – 10 лет и 79 больных, наблюдаемых в течение 15 лет. Для сравнения различных методов диагностики и лечения были проведены контролируемые клинические исследования.

Впервые оценены эпидемиологические тенденции и факторы риска возникновения язвенного колита в

Молдове. Определены закономерности течения заболевания и факторы риска неблагоприятной эволюции и показана возможность прогнозирования эволюции заболевания. Разработаны новая методика диагностики полной ремиссии заболевания (методом оценки маркеров оксидативного стресса) и новая тактика поддерживающей терапии (интермитирующая поддерживающая терапия).

В результате комплексного подхода разработаны классификация вариантов течения язвенного колита и алгоритм ведения в зависимости от факторов риска.

Ключевые слова: язвенный колит, диагностика, лечение, факторы риска

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII), la care se referă colita ulcerosă (CU) și boala Crohn (BC), reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale gastroenterologiei moderne. Din punct de vedere epidemiologic, BII sunt mai puțin răspândite, comparativ cu alte maladii gastrointestinale, însă impactul lor medico-social este major, fiind determinat de evoluția severă, asociată cu diverse complicații, de abordări și tactici terapeutice imperfecte.

Colita ulcerosă este o boală cu un spectru larg de manifestări clinice intestinale și extraintestinale și cu diverse variante de evoluție. Factorii care influențează caracterul evoluției bolii nu sunt cunoscuți la momentul actual. Cercetările științifice nu au demonstrat corelații esențiale între factorii demografici, sociali, alimentari, igienici etc. și varianta de evoluție a CU [15]. Rezultate concludente s-au obținut în evaluarea relațiilor dintre particularitățile debutului și evoluția îndelungată a bolii. De exemplu, evaluarea dinamicii CU în cohorta pacienților din Copenhaga a condus la concluzia că caracterul sever al debutului bolii condiționează evoluția progresivă a acesteia în următorii 5 ani [9]. Însă legitățile evoluției CU, factorii principali de risc pentru evoluția nefavorabilă, progresivă sunt studiate insuficient, ceea ce creează dificultăți în prognozarea dinamicii bolii și în elaborarea tacticii de management pentru fiecare pacient.

Scopul cercetării a fost studierea particularităților demografice și clinico-paraclinice ale colitei ulcerose și perfecționarea schemelor de diagnostic și de tratament, în funcție de factorii de risc ai evoluției nefavorabile a bolii.

Material și metode

În studiul deschis prospectiv de cohortă au fost incluși 306 pacienți cu colită ulcerosă cu o durată de monitorizare de 5 ani; 172 de pacienți – de 10 ani și 79 – de > 13 ani. Supravegherea pacienților s-a efectuat conform protocoalelor standardizate. Supravegherea dinamică a lor a fost realizată pe o

perioada de la 2 până la 27 de ani (în medie – 7,56 ± 6,78 ani), fiecare pacient fiind consultat de la 2 până la 23 de ori (în medie – de 5,44 ± 4,64 ori). Grupul de control a fost constituit din 305 persoane fără patologie organică intestinală.

Pentru a determina valoarea de diagnostic a indicilor de laborator, indicațiile și eficiența schemelor diverse de tratament, au fost efectuate studii clinice controlate în grupurile cu destinații speciale.

Examinarea de laborator a pacienților din lotul general a inclus: hemograma, urograma, coprograma, inclusiv coprocitograma; testele biochimice: ALT, AST, bilirubina totală, directă și indirectă; GGTP, FA, colesterolul, protrombina, fibrinogenul, ureea, creatinina, proteina generală și fracțiile proteice, albumina, proteina C-reactivă; dozarea nivelului de Ca, Na, K, Cl, Fe. Pentru efectuarea testelor enumerate au fost utilizate metode de laborator standardizate. Adițional, în grupurile cu destinații speciale au fost studiați indicatorii:

- statutului imun, inclusiv autoanticorpii anti-fosfolipidici și pANCA;
- stresului oxidativ și al sistemului antioxidant;
- infecției intestinale secundare prin metoda coproculturii.

Materialul acumulat a fost analizat statistic, prin metodele de analiză descriptivă, variațională și corelațională utilizând: criteriile *Student*, χ^2 , *Fisher exact*, coeficientul de corelare *Pearson*, cu evaluarea veridicității conform scorului *Chedoc*, specificitatea și sensibilitatea testelor de diagnostic. Depistarea factorilor de risc și evaluarea acurateței prognozei pentru diferite forme de evoluție a CU s-au efectuat folosind *analiza multifactorială discriminantă pas cu pas*.

Rezultate și discuții

Distribuția geografică a CU este foarte neuniformă: incidența CU variază de la 0,4 până la 24,5 la 100 mii populație, iar prevalența – de la 7 până la 248, în funcție de zona geografico-economică. Incidența patologiei este mai mare în regiunile nordice, în țările dezvoltate economic, cu nivel înalt de standarde igienice – 12-25 cazuri/100 mii de locuitori [3]. În statele Europei de Est și de Sud, indicii de incidență sunt mai mici – 2,5-9 cazuri/100 mii de locuitori [6, 14].

Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății, curba de incidență a CU și a BC în anii 1998-2008 are caracter relativ stabil, cu devieri de la 2,9 până la 4,1 cazuri noi la 100000 de locuitori, fără o tendință semnificativă de creștere. O situație analogică se observă și în caz de prevalență a BII: devieri moderate de la 16,9 până la 21,1, fără o creștere semnificativă. Așadar, **Republica Moldova se referă la regiunile cu incidență și**

prevalență a BII relativ joase, comparabile cu indicii respectivi din alte țări din Europa de Est și de Sud.

Creșterea esențială a incidenței bolilor inflamatorii intestinale a fost demonstrată în unele țări ale Europei Centrale și de Est [12, 14]. În același timp, n-a fost demonstrată dinamica semnificativă a indicilor epidemiologici în România: incidența CU constituie în medie 3-4/100000 de locuitori [6]. În Republica Moldova tot nu se observă o creștere esențială a cazurilor noi și a răspândirii BII, în perioada 1998-2010. Din cauza lipsei datelor despre incidența și prevalența BII până în anul 1998, nu este posibilă analiza dinamicii pe parcursul unei perioade mai îndelungate.

Dar, conform analizei datelor proprii, se observă creșterea progresivă a numărului de cazuri noi de CU, diagnosticate în clinica de gastroenterologie a SCR pe parcursul ultimelor trei decenii: de la 3-4 cazuri noi în anii 1979-1984 până la 15-18 în anii 2005-2010. Spitalul Clinic Republican reprezintă o instituție medicală terță, ceea ce sugerează, că dinamica indicatorilor în SCR reflectă dinamica situației în țară și ne permite să concluzionăm, cu probabilitate înaltă, că creșterea răspândirii CU a avut loc în Moldova în anii '70-'90 ai sec. XX, cu stabilitatea relativă a situației în ultimul deceniu.

Se presupune că creșterea semnificativă a BII, demonstrată în unele țări din Europa Centrală și de Est, este cauzată de „vesternizarea” modului de viață (ridicarea nivelului de industrializare, creșterea ritmului de viață, schimbările esențiale în alimentație: majorarea consumului de produse rafinate, de glucide ușor asimilabile și de grăsimi, paralel cu micșorarea consumului de produse naturale etc.). Toți acești factori, concomitent cu schimbările din mediul ambiant, cu folosirea largă a preparatelor antibacteriene și a altor remedii farmacoterapeutice, duc la devieri în sistemele organismului uman, în particular, în sistemul imun și în microbiocenoza intestinală, creând condiții patogene, „favorabile” pentru dezvoltarea bolilor inflamatorii intestinale. Probabil, fenomenul numit nu are influență semnificativă în Moldova până la momentul actual.

Raportul pacienților în funcție de sex (1/1, cu tendință de predominare minimă a sexului feminin) și în funcție de locul de trai (prevalența CU de 1,7 ori mai înaltă în rândul locuitorilor din mediul urban), demonstrat în cohorta studiată, corespunde datelor altor autori: CU și BC sunt mai frecvente în familiile mai favorabile din punct de vedere socioeconomic, din localitățile urbane, comparativ cu mediul rural, preponderent printre „lucrătorii de oficiu”, comparativ cu cei antrenați în agricultură [8].

Studierea impactului *fumatului* asupra diverselor forme de BII a arătat rezultate extrem de

interesante. Fumatul sporește riscul apariției bolii Crohn și-i agravează evoluția. Fumătorii mai frecvent necesită tratament steroid și imunosupresiv, dar și intervenții chirurgicale, rezultatele terapeutice fiind mai modeste [5]. Renunțarea la fumat ameliorează evoluția maladiei. În cazul CU, situația este inversă: fumatul scade riscul dezvoltării bolii, ameliorează evoluția, reduce riscul colonectomiei [16]. Renunțarea la fumat în CU agravează evoluția și prognosticul bolii. În rândul pacienților din cohorta studiată erau mult mai puțini fumători (31 sau 10,1%) comparativ cu grupul de control (79 sau 25,9%, $p < 0,001$). Astfel, studiul nostru *a confirmat indirect efectul protector al statutului de fumător în CU*, identificat și în alte cercetări. Indiferent de rezultatele obținute, fumatul categoric nu poate fi recomandat bolnavilor, din cauza acțiunii negative asupra sistemelor cardiovascular și respirator.

Pentru BII este caracteristică agregarea familială, anamneza familială agravată fiind unul din cei mai importanți factori de risc ai BC și CU în regiunile cu răspândire largă a BII. În studiul nostru *nu s-a observat influența anamnezei familiale agravate* asupra apariției CU. O explicație poate fi numărul redus de bolnavi cu anamneză agravată (3 sau 0,98%). Probabil, pentru populația din Moldova sunt caracteristice nu cazurile familiale de CU, ci cele sporadice, caracteristice regiunilor cu răspândire relativ scăzută a BII.

Rezultatele studiului indirect *confirmă rolul protector al apendicectomiei în anamneză*, identificat în lucrările lui Cosnes J. și coaut. [5]. În grupul de control apendicectomiei au fost supuși 79 de pacienți (25,9%), iar în cel de bolnavi – doar 8 (2,6%, $p < 0,001$).

Colita ulcerosă este o boala cu un spectru larg de manifestări clinice și cu diverse variante de evoluție. Simptomul dominant, documentat în 90% cazuri de CU, este eliminarea sângelui cu scaunul. În studiul nostru, în cele mai multe cazuri, boala debuta prin rectoragii (88,9%) și diaree (84,6%). Cu toate acestea, la 65,7% din pacienți debutul bolii a avut un caracter treptat, iar simptomele sindromului general inflamator se întâlneau relativ rar, de exemplu, creșterea temperaturii corpului s-a atestat doar la 15% din pacienți. În cazul unui astfel de debut, deseori se diagnostica neargumentat inflamarea venelor hemoroidale (29,1%) și chiar se efectuau intervenții chirurgicale (2,6%), care agravau evoluția bolii.

Conform datelor literaturii de specialitate, CU debutează acut în $\approx 15\%$ cazuri, manifestându-se prin toxemie, însoțită de pierdere ponderală, febră, tahicardie, uneori grețuri și vomă [13]. În studiul nostru, cea mai severă formă de debut al CU – debutul acut grav – a fost identificat relativ rar (7,5%), dar

și în acest caz diagnosticul CU a fost stabilit tardiv, de regulă, după examinarea și tratamentul în secția de boli infecțioase. În cazul unui debut grav al bolii se observă o extindere distală rapidă a procesului inflamator la nivelul intestinului și deja în debutul bolii se atestă formele extinse ale CU (5,2%). Aceste particularități ale debutului provoacă anumite dificultăți în diagnostic, întârziind administrarea terapiei specifice. **Pentru diagnosticul oportun al debutului CU este necesară examinarea endoscopică a intestinului (cel puțin, rectoromanoscopie sau rectosigmoidoscopie) la toți pacienții cu rectoragii repetate, indiferent de prezența sau absența altor simptome ale CU.**

Complicațiile CU pot fi locale și sistemice. Cele mai frecvente complicații în debutul bolii au fost hemoragiile gastrointestinale inferioare (9,5%) și leziunile anorectale (4,9%).

În 20-30% cazuri de CU, în special cu grad sever al activității, sunt posibile manifestări extraintestinale: artropatii centrale și periferice, afectări oculare, cutanate, leziuni ale mucoasei cavității bucale etc. Conform datelor din cohorta studiată, manifestările extraintestinale sunt caracteristice pentru debutul bolii (14,7%), cele mai frecvente fiind artropatiile (8,2%), leziunile cutanate (2,9%) și ale cavității bucale (3,9%). Manifestările extraintestinale, de obicei, au fost asociate cu o vârstă fragedă și un grad înalt sau moderat de activitate; apăreau în diverse asocieri și, mai rar, ca o manifestare sistemică unică, ceea ce corespunde concluziilor savanților din Germania, care au demonstrat că apariția unei manifestări extraintestinale este factor de risc pentru dezvoltarea altor simptome extraintestinale [13].

Analiza calității asistenței medicale în debutul bolii a arătat rezultate nesatisfăcătoare. La 38,2% (mai mult decât la fiecare al treilea) se stabilește diagnosticul corect și se administrează tratamentul specific numai peste ≥ 6 luni de la apariția primelor semne ale bolii. Doar 16,7% din pacienți sunt diagnosticați pe parcursul primei luni a bolii și doar 19,3% dintre ei primesc tratamentul adecvat pe parcursul primelor luni ale maladiei.

La jumătate dintre pacienți (49,7%), în primele 6 luni de la debutul bolii s-a obținut remisiunea clinică, indiferent de tratamentul administrat. Cu toate acestea, ca urmare a faptului că majoritatea lor (80,1%) n-au urmat tratamentul de menținere, la 43,1% din pacienți s-a înregistrat o agravare a bolii deja în primele 6 luni după obținerea remisiunii. Remisiunea pe termen lung, în decurs de mai mult de 12 luni, s-a obținut doar la 15,7% din bolnavi, în timp ce, conform datelor studiilor europene, remisiunea clinică se menține la $\approx 50\%$ timp de un an. Aproape la jumătate din pacienți (44,4%) s-a diagnosticat mai

mult de o recidivă în primul an de boală. Mai mult decât atât, în timpul recidivei, s-a agravat activitatea CU în comparație cu debutul bolii:

- în debut raportul activității ușoare/moderate/înalte a CU a fost 6,8/5,5/1, iar la prima recidivă – 3,9/6,3/1 ($p < 0,001$);
- în debut, raportul colită distală/extinsă a fost 6,25/1, iar în caz de prima recidivă – 1,3/1 ($p < 0,001$);
- în recidivă fiecare al patrulea pacient necesita terapie hormonală (23,9% – cu corticosteroizi sistemici și 4,9% – locali), în timp ce la debutul bolii hormonii se administrau doar la 11,1% din pacienți ($p < 0,001$).

Aceste date indică necesitatea administrării tratamentului de menținere, pentru a preveni progresia bolii.

Monitoringul particularităților clinice și evolutive ale CU pe parcursul unei perioade îndelungate (peste 13/15 ani) au scos în evidență **legitățile evoluției bolii.**

1. Evoluția recidivantă, cu recidive rare ≤ 1 /an, este cea mai răspândită variantă de evoluție a CU ($>50\%$ în cohorta studiată). Cu timpul, frecvența acestei variante crește, iar rata variantei cu recidive frecvente tinde să scadă.

2. CU are în general un caracter progresiv de evoluție:

- crește semnificativ proporția recidivelor cu grad moderat de activitate ($p < 0,05$), paralel cu scăderea frecvenței recidivelor cu grad ușor;
- crește semnificativ frecvența formelor extinse ale CU (cu toate acestea, chiar și pe parcursul a 13 ani de monitorizare și mai mult, la 19% din pacienți se păstrează localizarea distală a colitei).

3. Manifestările extraintestinale sunt diagnosticate la 17,0–21,5% din pacienți. Cu trecerea timpului, numărul persoanelor cu astfel de simptome nu crește esențial. Excepție fac artropatiile, îndeosebi poliartropatiile periferice, a căror frecvență crește progresiv după 10 ani de evoluție a bolii. În același timp, leziunile oculare, cutanate și ale cavității bucale sunt caracteristice pentru debutul bolii și sunt diagnosticate rar la evoluția îndelungată a CU.

4. La o evoluție îndelungată a bolii crește semnificativ frecvența complicațiilor CU, $p < 0,05$. Numărul pacienților cu complicații se majorează cu 10-15% la fiecare 5 ani, constituind 50,6% după o monitorizare de 13 ani și mai mult. Cele mai frecvente complicații în grupul de studiu au fost hormonodependența și modificările morfologice postinflamatorii ale intestinului (pseudopolipoza pronunțată, stenoza, formarea intestinului afuncțional inert). S-a recurs relativ rar la colectomie (la 3-5% dintre pacienți în

fiecare 5 ani). Conform datelor studiilor europene, la colonectomie se recurge în 20-30% cazuri de colite extensive, din cauza complicațiilor și/sau a ineficienței terapeutice [13]. În regiunile cu prevalență joasă a CU, spre exemplu în țările Asiei, boala are o evoluție mai favorabilă și riscul cumulativ pentru colonectomie este de 2,4% și 7,6% pe parcursul a 1 și, respectiv, a 10 ani de evidență a pacienților [4]. Cancerul de colon s-a dezvoltat la 3,8% din numărul de pacienți monitorizați mai mult de 13 ani, ceea ce corespunde datelor metaanalizei, care cuprinde 194 lucrări publicate în *MedLine*: cancerul colorectal a fost diagnosticat în medie la 3,7% pacienți.

Monitorizarea îndelungată a dinamicii bolii a permis **elaborarea clasificării variantelor evoluției CU**:

- I. evoluție rar recidivantă (≤ 1 recidivă/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații;
- II. evoluție rar recidivantă, cu extinderea inflamației în intestin și/sau cu complicații;
- III. evoluție frecvent recidivantă (≥ 2 recidive/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații;
- IV. evoluție frecvent recidivantă, cu extinderea inflamației în intestin și/sau cu complicații.

Aproximativ la fiecare al doilea pacient se observă o evoluție relativ favorabilă, cu recidive rare și fără complicații (varianta I) timp de mai mult de 13-15 ani. În același timp, aproximativ la fiecare al treilea pacient (28-35% din bolnavi în diferite perioade ale bolii) se înregistrează o evoluție nefavorabilă, cu recidive frecvente și progresarea bolii (IV variantă).

Astfel de **deosebiri radicale în variantele evolutive ale bolii dictează necesitatea unui management distinct, individualizat al pacienților**. Pentru acest scop, trebuie evidențiate criteriile prognostice ale evoluției CU. Cercetările științifice nu au demonstrat corelații esențiale între factorii demografici, sociali, alimentari, igienici etc. și varianta de evoluție a CU [13]. Rezultate esențiale s-au obținut la evaluarea relațiilor dintre particularitățile debutului și evoluția îndelungată a bolii. De exemplu, evaluarea dinamicii CU în cohorta pacienților din Copenhaga a condus la concluzia că caracterul sever al debutului bolii condiționează evoluția progresivă în următorii 5 ani [9].

În studiul nostru, analiza diverselor caracteristici demografice, sociale, igienice, anamnestiche n-au evidențiat factori asociați cu diferite variante ale evoluției bolii, cu excepția vârstei pacientului la debutul maladiei. Mult mai informativi au fost factorii clinici, care determinau particularitățile debutului și tratamentului. Cu ajutorul analizei multifactoriale discriminante, au fost evidențiați factorii asociați cu evoluția frecvent recidivantă și progresivă a bolii.

Factorii evidențiați ai evoluției nefavorabile au fost clasificați în funcție de posibilitatea corecției lor terapeutice după cum urmează:

- *nemodificabili*:
 - o vârsta la debutul bolii ≤ 30 ani;
 - o severitatea activității debutului CU;
 - o prezența manifestărilor extraintestinale;
- *modificabili condiționat*:
 - o prezența complicațiilor;
 - o localizarea extinsă a colitei;
 - o statutul de nefumător;
- *modificabili*:
 - o durata până la administrarea terapiei specifice mai mare de 6 luni;
 - o tratamentul inadecvat la debutul bolii;
 - o durata până la remisiune mai mare de 6 luni;
 - o durata terapiei de menținere ≤ 1 lună;
 - o durata primei remisiuni ≤ 6 luni.

Astfel de factori cum ar fi prezența complicațiilor și localizarea extinsă a colitei la debutul maladiei au fost calificați drept modificabili convențional, deoarece într-un șir de cazuri administrarea timpurie a tratamentului adecvat poate influența asupra acestor parametri. La modificabili convențional este atribuit și statutul de nefumător, deoarece, în ciuda faptului că fumatul este un factor de reducere a frecvenței recidivelor, el nu poate fi recomandat pacienților din cauza riscului bolilor cardiovasculare etc. O atenție deosebită trebuie acordată faptului că cei mai importanți factori de risc ai evoluției nefavorabile a CU – durata până la indicarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni etc. – sunt factori modificabili. Prin urmare, **diagnosticul timpuriu și administrarea oportună a tratamentului adecvat pot preveni evoluția nefavorabilă a CU. Scopul terapiei trebuie să fie cuparea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice**. Este inadmisibilă persistența CU active, chiar și cu un grad ușor, deoarece s-a demonstrat că și în acest caz se observă agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

În ultimii ani este pe larg discutată influența microflorei obligatorii și facultative și a infecției concomitente, care poate avea un rol de trigger în dezvoltarea patologiei și în provocarea recidivelor [10]. Pentru evaluarea frecvenței și a rolului infecției concomitente în CU, a fost efectuat un studiu clinic special, care a demonstrat că infecția intestinală secundară deseori agravează recidivele moderate și severe ale CU (30,1% din cazuri). Leucocitoza cu deviere a formulei leucocitare spre stânga și mărirea considerabilă a VSH-ului reprezintă criterii informa-

tive pentru suspectarea infecției intestinale secundare. Pentru confirmarea complicației este necesară analiza bacteriologică a maselor fecale.

În pofida tabloului clinic caracteristic, a semnelor tipice instrumentale și de laborator, în prezent nu există **semne patognomonice ale bolii**, lipsește „standardul de aur” de diagnostic. Diagnosticul de CU se stabilește pe baza complexului de simptome clinice, endoscopice și histologice. Testele de laborator nu au o importanță primordială în diagnoză și în diagnosticul diferențial al CU, dar rolul lor este esențial pentru determinarea gradului de activitate a bolii și, prin urmare, pentru alegerea strategiei adecvate de tratament [13]. În ultimele decenii au fost propuși numeroși markeri ai inflamației în CU: haptoglobina, inhibitorul pancreatic secretor al tripsinei, neopterină ș. a. [17]. Însă aceste metode nu au fost recomandate pentru utilizare în practica clinică, din cauza sensibilității și/sau specificității joase în raport cu costurile crescute și complexitatea investigației. Pentru practica clinică o importanță primordială o are selectarea celor mai informative metode de determinare a activității CU, utilizând teste necostisitoare, minim invazive, și stabilirea specificității și sensibilității analizelor de laborator de rutină.

În lucrare a fost analizată valoarea de diagnostic a testelor de laborator clinice și biochimice, utilizate pe larg în practica medicală, și s-a demonstrat că:

- pentru determinarea gradului de activitate a CU, indicatorii cei mai informativi ai hemoleucogramei sunt numărul de trombocite și VSH: numărul de trombocite mai mare de $\geq 400 \times 10^9/L$ și VSH mai înalt de 20 mm/oră sunt criterii informative ale activității severe a bolii, cu specificitatea de 85,3 și sensibilitatea de 89,3;
- nivelul proteinei C-reactive variază semnificativ pe măsura creșterii activității CU și are o valoare de diagnostic maximă: specificitatea metodei pentru determinarea activității severe a CU după nivelul proteinei C-reactive mai mare de 3 valori normale, adică peste 18 mg/l, constituie 85,6, iar sensibilitatea – 100;
- un grad moderat de corelare cu activitatea CU a fost determinat pentru astfel de indicatori ca fierul seric, albumina și calciul; cu toate acestea, valoarea de diagnostic a acestor teste pentru determinarea gradului de activitate a CU nu este înaltă;
- analiza statistică nu a demonstrat valoarea de diagnostic pentru diferențierea gradului de activitate a CU pentru: testele biochimice hepatice (ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, protrombina), proteina totală și fracțiile proteice, macroelementele serice.

Analiza caracteristicilor *statutului imunologic* nu a confirmat valoarea de diagnostic a testelor imunologice pentru CU (din cauza dispersării mari a indicatorilor), astfel testarea imunologică de rutină nu poate servi drept criteriu pentru diagnosticare sau aprecierea gradului de severitate a CU.

Prin metoda analizei imunoenzimatică a fost demonstrată prezența frecventă (46,81%) a anticorpilor pANCA în CU, ceea ce corespunde datelor altor studii – 50-60% [2]. Anumite corelații între frecvența de detectare, titrurile acestor anticorpi și gradul de activitate/localizare a CU n-au fost identificate. Astfel, anticorpii pANCA pot fi utilizați în diagnosticul complex și diagnosticul diferențial al CU, dar nu pot servi drept criteriu de apreciere a severității sau extinderii bolii.

Stresul oxidativ are o mare importanță în mecanismele leziunilor tisulare în inflamații, inclusiv în leziunea membranelor mucoase. De rând cu diferiți factori imunomodulatori, în CU sunt determinate nivelurile înalte ale compușilor reactivi de oxigen. Studiul actual confirmă creșterea semnificativă a concentrației dialdehidei malonice – metabolitului de bază al peroxidării lipidice în CU activă. Sistemele antioxidante enzimatică și neenzimatică servesc la protejarea celulelor și țesuturilor de radicalii liberi și metabolizii lor. Într-un șir de studii este indicată reducerea activității sistemului neenzimatic antioxidant în BII: micșorarea nivelului de vitamine C și E, a glutathionului și mineralelor antioxidante [7].

Stresul oxidativ prelungit epuizează, probabil, rezervele de antioxidanți neenzimatici chiar și la un grad ușor sau moderat al activității BII. O situație oarecum diferită se creează în cazul antioxidanților enzimatici. Probabil, rezervele sistemului antioxidant enzimatic sunt mai semnificative și în majoritatea cazurilor în BII active se înregistrează niveluri ridicate de glutathion peroxidază, superoxidismutază și catalază [11]. În studiul nostru, de asemenea, s-a înregistrat o creștere semnificativă a nivelului activității superoxidismutazei și catalazei eritrocitare în CU activă, comparativ cu grupul de control. Doar la unii pacienți cu recidive severe prelungite ale CU nivelul activității catalazei era mai scăzut decât în grupul de control. Probabil, la acești pacienți au fost epuizate rezervele sistemului antioxidant enzimatic.

În studiul nostru, ca și în alte lucrări [11], s-a constatat că concentrația înaltă de markeri ai stresului oxidativ, caracteristică pentru CU activă și BC, revine la indicii normali în perioada remisiunii complete a bolii. Astfel, **indicii normali ai markerilor stresului oxidativ și ai antioxidanților enzimatici la bolnavii de CU pot servi drept criteriu pentru confirmarea remisiunii complete a maladiei.**

Pentru evaluarea eficacității terapiei de scurtă durată cu medicamente antibacteriene în inducția și menținerea remisiunii în CU, a fost efectuat un studiu clinic special. Studiul a demonstrat că **tratatamentul antibacterian de scurtă durată (10 zile) cu ciprofloxacina și cu metronidazol ameliorează esențial evoluția bolii la bolnavii cu recidive severe sau moderate ale CU, complicate cu o infecție intestinală secundară**. Introducerea ciprofloxacinei și a metronidazolului în schemele-standard de tratament la acești pacienți a contribuit la reducerea relativă a riscului de o recidivă cu 72%, iar a riscului de două și mai multe recidive – cu 89,9%.

Experiența clinică denotă perioade de remisiuni îndelungate, indiferent de administrarea medicamentelor, după instalarea remisiunii clinice la pacienții cu forme evolutive ușoare. Unii bolnavi, în pofida recomandărilor medicului, își elaborează strategii terapeutice proprii: folosesc aminosalicilate în cure scurte în perioada activă a bolii, extinzându-le pe o durată de 2-3 săptămâni – 3 luni. Această strategie poate fi eficientă la cei cu forme evolutive ușoare și moderate în caz de remisiune completă. Tratamentul intermitent poate servi ca strategie alternativă la această categorie de bolnavi.

Pentru aprobarea ipotezei descrise, a fost efectuat un studiu clinic randomizat, care a comparat două metode de tratament de menținere: terapia permanentă și alta intermitentă cu mesalazina. Pacienții din grupul tratamentului permanent au luat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazina/sulfasalazina în toată perioada studiului sau până la următorul puseu. Cei din grupul terapiei intermitente au folosit zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazina/sulfasalazina pe parcursul a 3 luni, după care tratamentul era sistat. Bolnavilor acestui grup le-a fost recomandat ca, în caz de apariție a primelor simptome sugestive pentru recidivă a bolii, să înceapă folosirea a câte 1,5-2,0 g/zi de mesalazina/sulfasalazina timp de 7-10 zile și, în caz de remisiune clinică, să mai prelungească această terapie încă 3 săptămâni. În caz de imposibilitate de obținere a unei remisiuni clinice stabile, pacientul a fost considerat ca bolnav în perioada activă a bolii.

La pacienții cu forme ușoare sau moderate de CU, în cazurile de obținere a remisiunii clinice și endoscopice stabile (> de 4 luni) nu au fost observate avantaje ale tratamentului permanent de menținere față de terapia intermitentă: frecvența și severitatea recidivelor CU în grupurile studiate nu difera peste 6, 12 și 24 luni de monitorizare. Tratamentul intermitent poate fi recomandat acestei categorii de bolnavi după obținerea remisiunii clinice și endoscopice.

În literatura de specialitate relevantă nu am găsit lucrări consacrate studierii eficacității tratamentului de *menținere intermitentă* cu aminosalicilate.

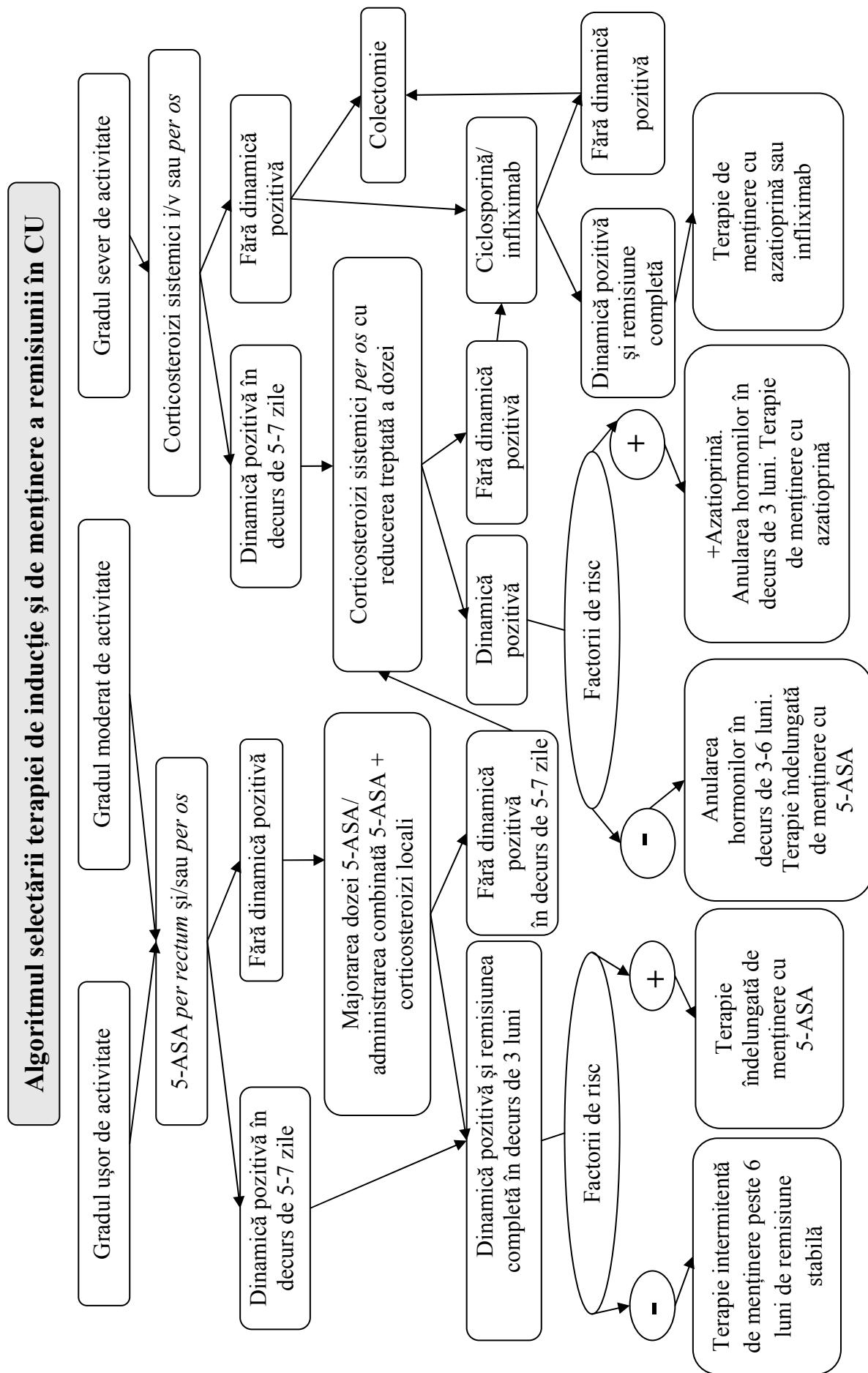
Însă datele obținute de noi corespund rezultatelor publicate de Ardizzone S. și coautorii, care nu au stabilit avantaje ale terapiei de menținere cu aminosalicilate față de administrarea placebo la pacienții cu remisiune stabilă și extindere limitată a CU [1].

Așadar, **pacienților cu forme ușoare sau moderate de CU, în cazurile de obținere a remisiunii clinice și endoscopice stabile, li se poate recomanda tratamentul intermitent de menținere cu mesalazina**.

Principalele obiective și sarcini ale tratamentului CU sunt controlul simptomelor bolii, ameliorarea calității vieții, reducerea frecvenței recidivelor și îmbunătățirea prognosticului maladiei. În mod ideal, scopul tratamentului este remisiunea rapidă și completă a bolii pe un termen cât mai îndelungat. În unele cazuri, acest obiectiv poate fi atins cu ajutorul terapiei de menținere cu salicilați sau chiar fără un tratament medical specific, în alte cazuri – numai prin administrarea terapiei de menținere pe termen lung cu imunomodulatori. Strategia terapiei de inițiere și de menținere trebuie să fie strict individualizată, în funcție de extinderea leziunilor, gradul de activitate al CU, caracterul evoluției bolii și al patologiei asociate etc. Pentru selectarea unei strategii adecvate de tratament, a fost propus **algoritmul de tratament al pacienților, elaborat luând în considerare particularitățile clinice, evolutive și prezența sau absența factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă a CU**.

Concluzii

1. Republica Moldova este o regiune cu incidență și prevalență medie a BII. Creșterea incidenței CU a avut loc în Moldova în anii '70-'90 ai sec. XX, cu o stabilizare relativă a indicatorilor în ultimul deceniu.
2. Factorii de risc pentru CU sunt mediul urban și genul de activitate „funcționar” sau „lucrător de birou”.
3. Factorii de risc ai evoluției nefavorabile sunt:
 - *nemodificabili*: vârsta la debutul bolii ≤ 30 ani, activitatea severă și manifestările extraintestinale în debut;
 - *modificabili condiționat*: prezența complicațiilor și localizarea extinsă la debutul bolii, statutul de nefumător;
 - *modificabili*: durata până la inițierea terapiei specifice mai mare de 6 luni, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, durata terapiei de menținere ≤ 1 lună, durata primei remisiuni ≤ 6 luni.
4. Nivelurile normale ale dialdehidei malonice și a catalazei eritrocitare pot servi drept markeri pentru remisiunea completă a bolii.
5. Tratamentul antibacterian de scurtă durată (10 zile) cu ciprofloxacina și cu metronidazol ame-



liorează esențial evoluția CU la bolnavii cu recidive severe sau moderate, complicate cu o infecție intestinală secundară.

6. Tratamentul permanent de menținere nu a demonstrat avantaje față de terapia intermitentă la pacienții cu forme ușoare sau moderate de CU în cazurile de obținere a remisiunii clinice și endoscopice stabile.

7. Scopul terapiei trebuie să fie jugularea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice. Este inadmisibilă persistența îndelungată a CU active, chiar și cu un grad minim, deoarece s-a demonstrat că și în acest caz are loc agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

8. Algoritmul elaborat de tratament al CU permite alegerea tacticii terapeutice în funcție de particularitățile clinice și de prezența factorilor de risc ai evoluției nefavorabile a bolii.

Bibliografie

1. Ardizzone S., Petrillo M., Imbesi V. et al. *Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission?* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, no. 13, p. 373-379.
2. Atreya R., Neurath M.F. *Chemokines in IBD*. In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 386-394.
3. Bernstein C. *New insights into IBD epidemiology: are there any lessons for treatment?* In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 406-410.
4. Chow D, Leong R., Tsoi K. et al. *Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population*. In: Am. J. Gastroenterol., 2009, no. 104, p. 647-654.
5. Cosnes J. *Smoking, physical activity, nutrition and life-style: environmental factors and their impact on IBD*. In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 411-417.
6. Goldis A. et al. *Epidemiological aspects of IBD in the western part of Romania*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, vol. 4, no. 1, S111.
7. Karp S., Koch T. *Oxidative stress and antioxidants in IBD*. In: Dis. Mon., 2006; vol. 52, no. 5, p 199-207.
8. Lakatos P. *Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress?* In: Dig. Dis., 2009, no. 27, p. 215-225.
9. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. In: Gastroenterol., 1994, no. 107, p. 3-11.
10. Marteau P., Chaput U. *Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders*. In: Dig. Dis., 2011, no. 29, p. 166-171.
11. Rezaie A., Parker R., Abdollahi M. *Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?* In: Dig. Dis. Sci., 2007; 52, p. 2015-2021.
12. Sincic B. et al. *Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-Goranska County, Croatia, 2000-2004*. In: Scand. J. Gastroenterol., 2006, no. 41, p. 437-444.
13. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis*. In: J. Crohn's Colitis, 2008, vol. 2, no. 1, p. 1-23.
14. Torres Y., Mendoza F., Garsia F et al. *Epidemiological prospective study in inflammatory bowel disease in Aljarafe region (Seville)*. In: J. Crohn's Colitis, 2010; vol. 4, no. 1, S107.
15. Țurcan S. *Viziuni moderne asupra patogeniei și factorilor de risc în bolile inflamatorii intestinale*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2011, vol. 31, no. 3, p. 229-234.
16. Verchuere S. et al. *The effect of smoking on intestinal inflammation: What can be learned from animal models?* In: J. Crohn's Colitis, 2012, vol. 6, no. 1, p. 1-12.
17. Vucelic B. *Inflammatory bowel disease: controversies in the use of diagnostic procedures*. In: Dig. Dis., 2009, no. 27, p. 269-277.

Svetlana Țurcan, dr. hab. med., conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 403519, 205539; mob.: 079436554
e-mail: veisa@mail.ru

COLITA ULCEROASĂ: ASPECTE CLINICO-PARACLINICE

**Elina BERLIBA¹, Vlada DUMBRAVA¹,
Marina FLOREA², Svetlana ȚURCAN¹,
Angela PELTEC¹, Raisa TANASE³,**

¹ Departamentul Medicină Internă, USMF N. Testemițanu,

² USMF N. Testemițanu,

³ Spitalul Clinic Republican

Summary

Ulcerative colitis: clinical and paraclinical features

Ulcerative colitis (UC) represents a major problem in modern gastroenterology. The paper had the following goals: to study the signs and symptoms and the main complications, to appreciate the social impact of the disease, to evaluate the level of accuracy of the paraclinical tests in determining the UC phenotype (extension, activity). This is a retrospective study, which focused on the clinical aspects of UC in 105 patients hospitalized during 2011-2013 in the Gastroenterology Department of the Republican Clinical Hospital. UC affects equally both men and women, but has a high prevalence in young people, has a long course and imposes long-term disabilities. Any case of UC must be phenotyped, i.e. appreciating the extension, activity and longitudinal pattern. C-reactive protein (CRP) proves to be more informative marker concerning disease activity. Colonoscopy has a higher level in determining the level of macroscopical lesions, especially in extended forms of UC.

Keywords: ulcerative colitis, phenotype, C-reactive protein, colonoscopy

Резюме**Язвенный колит: клинические и параклинические аспекты**

Язвенный колит (ЯК) является важной проблемой современной гастроэнтерологии. Данное исследование имело следующие цели: изучить знаки, симптомы и главные осложнения, проанализировать социальные последствия заболевания, измерить уровень точности параклинических исследований путем определения фенотипа ЯК (протяженность, активность).

Данное ретроспективное исследование, было нацелено на изучение клинических аспектов ЯК у 105 пациентов, находящихся в стационаре в период с 2011 по 2013 год в Отделении гастроэнтерологии Республиканской Клинической Больницы. ЯК поражает в равной степени мужской и женский пол, чаще встречается у лиц молодого возраста, имеет продолжительное течение, которое обуславливает длительную потерю трудоспособности. Во всех случаях необходимо фенотипировать ЯК (определение протяженности, активности и эволюции заболевания). С-реактивный белок является более информативным маркером активности заболевания чем СОЭ. Наиболее точным методом определения распространения макроскопических поражений является фиброколоноскопия, особенно при протяженных формах ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, фенотип, С-реактивный белок, фиброколоноскопия

Introducere

Conform ultimului ghid european al ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) din 2012, colita ulceroasă (CU) reprezintă o condiție inflamatorie cronică ce cauzează inflamația continuă a mucoasei colonului, în lipsa granuloamelor la biopsie, cu afectarea rectului și afectarea colonului în continuitate pe lungime variabilă, și care se caracterizează prin evoluție recidivantă și remitentă [1].

Procesul continuu de înțelegere a evoluției clinice, imunobiologiei și geneticii a făcut imposibilă definirea maladiei doar prin termenul de *colită ulceroasă*. Actualmente se utilizează un sistem de clasificare a colitei ulceroase, pentru a facilita prescrierea tratamentului, determinarea pronosticului și direcționarea cercetărilor de viitor [2].

Astfel, se utilizează 3 parametri de bază în clasificarea CU:

- 1) extinderea inflamației la nivelul colonului;
- 2) gradul de severitate a inflamației – activitatea CU;
- 3) patternul evoluției maladiei.

Colita ulceroasă este o boală inflamatorie intestinală (BII), ce reprezintă o problemă complexă a gastroenterologiei moderne. Etiologia și patogenia bolii rămân incomplet elucidate, cunoscându-se faptul că la baza ei se află un mecanism preponderent

autoimun, determinat genetic. Din punct de vedere epidemiologic, CU are o răspândire mai mică față de alte maladii gastrointestinale, însă evoluția severă și invalidizantă, abordările și tacticile terapeutice imperfecte, inclusiv necesitatea tratamentului chirurgical, îi oferă un impact medico-social major [3].

Patogenetic, CU prezintă o afecțiune inflamatorie cronică ce determină inflamația difuză a mucoasei colonului, cu lipsa granuloamelor la examenul histopatologic. Maladia afectează rectul și colonul în continuitate, pe o extindere variabilă, și se caracterizează printr-o evoluție recidivantă [4]. Tabloul clinic al bolii poate varia și depinde de extensia și severitatea procesului inflamator. Diagnosticul CU prezintă o serie de dificultăți, printre care se enumeră: lipsa unui standard de aur (confirmare histologică sau serologică), numărul mare de maladii care mimează o BII și care trebuie considerate în cadrul diagnosticului diferențial. Astfel că la elaborarea diagnosticului se va ține cont de o serie de factori: anamneza, examenul clinic, rezultatele investigațiilor endoscopice și histopatologice.

Materiale și metode

Pentru studierea caracteristicilor epidemiologice și clinico-biologice ale colitei ulceroase și evaluarea importanței lor în aspect de diagnostic și pronostic, a fost realizat un studiu retrospectiv, în care au fost incluși toți pacienții internați în secția *Gastroenterologie*, în perioada 2011-2013, cu diagnosticul la internare *colită ulceroasă*. În total au fost selectați 149 de pacienți care să corespundă acestui criteriu de selecție. Dintre aceștia au fost excluși bolnavii în cazul cărora diagnosticul a fost modificat ulterior: 32 de pacienți cu diagnosticul clinic de *sindromul colonului iritabil* și 3 cu diagnosticul clinic de *boala Crohn*. Pentru a evita interpretarea eronată a rezultatelor investigațiilor de laborator, au fost excluși din studiu bolnavii care au prezentat următoarele comorbidități: *ciroză hepatică*, de variată etiologie (6), și *boala stomacului operat* (2). A mai fost exclus un caz de colită ulceroasă după tratament chirurgical, cu prezența ileostomei. Astfel, studiul a fost efectuat în baza analizei a 105 fișe de observație a pacienților cu diagnosticul de *colită ulceroasă*, tratați în perioada 2011-2013 în secția *Gastroenterologie* a Spitalului Clinic Republican.

Pentru realizarea unor obiective particulare, și anume analiza corelațională dintre datele de laborator (VSH, proteina C reactivă) și activitatea CU și, respectiv, dintre datele imagistice (colonoscopie, irigografie) și extinderea CU, au fost selectate separat cazurile care conțin informație despre ambele investigații. Astfel, pentru realizarea primului obiectiv au fost aleși 44 de pacienți, iar pentru următorul – 49 de pacienți.

În prezent, în practica mondială nu există un concept unanim cu privire la evoluția, diagnosticul și tratamentul CU. În această lucrare sunt utilizate definițiile și conceptele adoptate de Consensul European privind Diagnosticul și Tratamentul CU. Diagnosticul CU a fost confirmat după criteriile recomandate de ECCO, prin complexul datelor anamnestice, clinice și paraclinice, inclusiv prin evaluarea obligatorie a tabloului endoscopic și histologic.

Evoluția CU a fost cercetată în funcție de numărul recidivelor pe an, astfel clasificându-se în:

- evoluție recidivantă
- cu recidive rare (≤ 1 dată/an)
- cu recidive frecvente (≥ 2 ori/an)
- evoluție continuă progresivă (fără perioade de remisiune mai mult de 6 luni).

Activitatea maladiei caracterizează severitatea tabloului clinic în recidive și este clasificată în 4 categorii:

- severă
- moderată
- ușoară
- remisie clinică

Pentru aprecierea activității CU, au fost elaborate diverse scoruri, fiecare având avantajele sale. Primul scor a fost elaborat în 1955 de către Truelove și Witts. Actualmente se folosește versiunea modificată, din care au fost excluși parametrii de laborator și au fost incluse date clinice suplimentare (defansul muscular, necesitatea preparatelor antidiareice) [1].

Extinderea procesului patologic a fost evaluată în conformitate cu tabloul endoscopic și a fost separată în 3 categorii:

- proctită (distal de jonctiunea rectosigmoidă)
- CU pe stânga (distal de flexura lienală)
- CU extinsă (proximal de flexura lienală).

Clasificarea Montreal 2006 propune aprecierea nivelului lezional maxim ca fiind parametrul critic de determinare a extinderii [5].

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, cu ajutorul pachetelor programelor *STATISTICA* și *Microsoft Excel 2011* pentru Windows, prin metodele de analiză descriptivă și corelațională.

Rezultate și discuții

În perioada 2011-2013 în secția *Gastroenterologie* a Spitalului Clinic Republican au fost tratați 105 pacienți cu diagnosticul clinic de *colită ulceroasă*, dintre care 56 femei (53.3%) și 49 bărbați (46.7%). Raportul femei:bărbați este de 1.14:1.

Vârsta pacienților la momentul diagnosticului a variat de la 18 până la 74 de ani, vârsta medie fiind egală cu 34.2 ± 11.9 ani. Distribuția cazurilor pe grupuri de vârste (18-25 ani, 26-40 ani, 41-60 ani, > 60 ani) a demonstrat următoarea tendință: afectarea preponderentă a persoanelor tinere, apte de muncă (76.2% din cazuri – persoane până la 40 de ani).

Concomitent cu studiul vârstelor, a fost efectuată și repartizarea pe categorii a bolnavilor cu grad de invaliditate (*figura 1*). Astfel, s-a observat o pondere alarmantă a invalidizării în CU: 37.1%, dintre care 79.4% sunt persoane până la 40 de ani. Este important de menționat și durata mare a maladiei: în lotul de studiu media este de 4.6 ± 3.9 ani. Așadar, boala are un impact social major, afectând cu predilecție persoanele de vârstă fertilă, iar evoluția îndelungată determină o scădere a capacității de muncă și a calității vieții în ansamblu.

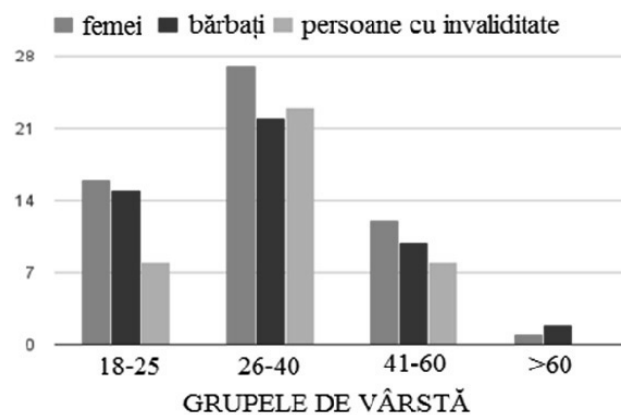


Figura 1. Repartizarea pe grupuri de vârstă, în funcție de sex și invaliditate

Studiul simptomelor clinice a scos în evidență predominanța simptomelor locale, cu ponderea absolută a diareii – media numărului scaunelor pe zi – 5.4 ± 3.5 (minim 2, maxim 18).

Simptome locale:

1. dureri abdominale – 85.7%
2. scaun cu sânge – 80%
3. tenesme – 68.5%
4. meteorism – 58.5%

Simptome generale:

1. astenie – 100%
2. scădere ponderală – 21.5%
3. febră / subfebrilitate – 16.2%
4. cefalee, vertij – 14.3%

În cadrul manifestărilor extraintestinale ale CU au fost înregistrate numai artralgiile în 9 cazuri (8.5%). Complicația cea mai frecvent depistată a fost anemia, care s-a înregistrat la 29 de pacienți (27.6% cazuri).

În practica medicală se folosesc diverși markeri pentru evaluarea nivelului de inflamație. Cel mai frecvent sunt utilizați VSH-ul și proteina C reactivă. Analiza corelațională a markerilor inflamatori (VSH, PCR) în raport cu gradul de activitate a maladiei demonstrează o tendință similară de creștere a valorilor acestora odată cu agravarea inflamației. Aprecierea coeficientului Pearson pentru fiecare marker în parte relevă existența diferențelor în gradul de corelare: astfel, pentru $p < 0.05$ se obțin următoarele date: VSH

– $r = 0.69$, prot. C reactivă – $r = 0.78$. Astfel, proteina C reactivă se dovedește a fi un indicator mai informativ al gradului de inflamație.

La vizualizarea 3D a relației VSH – prot. C reactivă – activitatea CU (figura 2), se observă că odată cu creșterea severității inflamației cresc și valorile markerilor, prot. C reactivă evidențiindu-se prin valori mai mari și un grad de corespundere mai mare cu activitatea bolii.

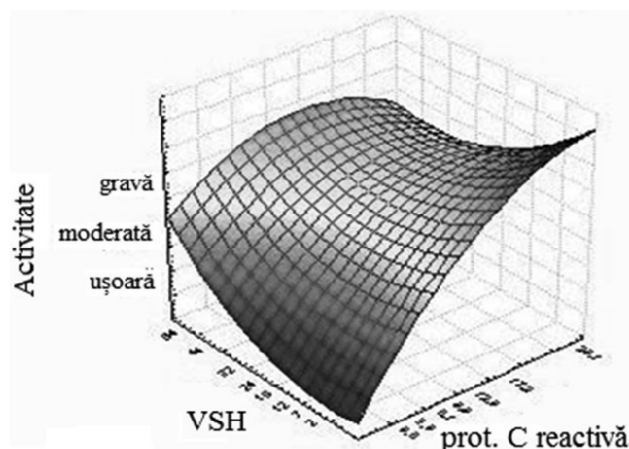


Figura 2. Vizualizare tridimensională a corelației VSH – prot. C reactivă – activitatea CU

Conform datelor din literatura de specialitate, proteina C reactivă este mult mai informativă în determinarea activității bolii Crohn decât a CU, cu excepția cazurilor de CU severă, când se dovedește a fi mai eficientă, atât la adulți, cât și la copii [6].

Atât irigografia, cât și colonoscopia sunt utilizate cu scopul de a aprecia nivelul lezional în CU. Totuși există numeroase studii care accentuează prioritatea investigației endoscopice față de cea radiologică. Ea este utilă pentru stabilirea diagnosticului inițial de CU, diferențierea CU de boala Crohn, evaluarea extinderii și activității bolii, monitorizarea răspunsului la tratament, supravegherea displaziei și neoplaziei [7].

În lotul studiat au fost incluși 49 de pacienți care prezentau rezultatele ambelor investigații în fișa de observație.

Din 28 de cazuri de CU pe stânga s-au depistat 2 cazuri (7.14%) în care irigografia a arătat leziunea până la segmentul sigmoid, pe când colonoscopia a determinat afectarea colonului până la flexura lienală. Din 21 de cazuri de CU extinsă, au fost observate 3 (14.28%) în care la colonoscopie leziunile inflamatorii se întindeau până la cec, pe când irigografia aprecia extindere doar până la flexura hepatică. La 4 pacienți (din 21 de cazuri, 19.04%) determinarea inițială a extinderii s-a dovedit a fi eronată, considerând inițial CU pe stânga la irigografie, iar apoi la colonoscopie apreciind că e vorba de CU extinsă.

Deși ponderea depistării nivelului lezional la ambele investigații corespunde într-o mare măsură – 81.6% cazuri, este important să se țină cont că irigografia este mai puțin informativă și are un risc mai mare de eroare. Fidelitatea aprecierii afectării macroscopice la irigografie scade în special în formele extinse de CU.

Colonoscopia mai are avantajul de a oferi posibilitatea prelevării biotatelor, iar conform unor studii reflectate în literatura de specialitate, anume examenul histopatologic al mucoasei colonului are cea mai mare sensibilitate de apreciere a extinderii CU.

Concluzii

- CU este o maladie care afectează în mod egal ambele sexe, cu predominanță persoanele tinere, apte de muncă (72.6% până la 40 de ani), având o evoluție îndelungată (4.6 ± 3.9 ani). CU exercită un impact social negativ: maladia are un caracter invalidizant (37.1%), ceea ce determină scăderea calității vieții bolnavilor.

- În tabloul clinic al CU prevalează simptomele locale (diaree sangvinolentă – 80%, dureri abdominale – 85.7%, tenesme – 68.5%, meteorism – 58.5%), asociate cu manifestări generale (astenie, scădere ponderală, febră). Manifestarea extraintestinală cel mai frecvent înregistrată în CU e prezentată de artralgiile (8.5%). Cea mai frecvent depistată complicație în CU este anemia (27.6% de cazuri).

- Atât VSH-ul, cât și prot. C reactivă corelează cu activitatea CU. În formele severe prot. C reactivă prezintă o informativitate mai mare cu privire la gradul inflamației și, respectiv, la pronosticul bolii.

- Colonoscopia este un indicator mai exact al nivelului lezional în CU, irigografia fiind mai puțin informativă, în special în forma extinsă a bolii (necorespondere în 33.3% cazuri).

Bibliografie

1. Stange E.F. et al. *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis*. In: J. Crohns Colitis, 2008, nr. 2, p. 1-23.
2. Walfish A., Sachar D. *Phenotype classification in IBD: is there an impact on therapy?* In: Inflamm. Bowel. Dis., 2007, vol. 13, nr. 2, p. 1573-1575.
3. Țurcan S. *Colita ulceroasă nespecifică: particularitățile demografice, clinico-biologice, evolutive și managementul pacientului*. Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2013, 210 p.
4. Bezu G. *Afecțiunile intestinale inflamatorii: elaborare metodică*. 2001, p. 11-13.
5. Satsangi J., Silverberg M.S. et al. *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications*. In: Gut., 2006, vol. 55, nr. 9, p. 749-753.

6. Turner D. et al. *C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis*. In: *J. Crohn Colit*, 2011, vol. 5, p. 423-429.
7. Gomes P. et al. *Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease*. In: *Gut.*, 1986, vol. 27, p. 92-95.

Elina Berliba, d.ș.m, conf. univ.,
 Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă,
 USMF Nicolae Testemițanu,
 Tel.: 079689636
 E-mail: alina_berliba@yahoo.com

ULCERATIVE COLITIS AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Alina JUCOV, Svetlana ȚURCAN,
 State University of Medicine and Pharmacy
 Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova

Rezumat

Colita ulceroasă și infecția cu citomegalovirus

Boala inflamatorie intestinală (BII) este numele generic a două entități: boala Crohn și colita ulceroasă care reprezintă o inflamație cronică nespecifică a tractului gastrointestinal. Infecția cu citomegalovirus (CMV) este o infecție virală comună la om. Ea determină de multe ori infecție primară și ulterior persistă pe tot parcursul vieții într-un stadiu latent. În diverse situații de imunosupresie, virusul se poate reactiva și cauza boli, afectând multiple organe, inclusiv tractul gastrointestinal. Etiologia BII nu este clară și infecția CMV este deseori asociată cu BII. În acest articol este analizată legătura patogenetică dintre BII și infecția CMV.

Cuvinte-cheie: *boală inflamatorie intestinală, colită ulceroasă, boala Crohn, citomegalovirus*

Резюме

Язвенный колит и цитомегаловирусная инфекция

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это общее название хронических неспецифических поражений кишечника, которые включают язвенный колит и болезнь Крона. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, с другой стороны, представляет собой распространенное вирусное заболевание, которое зачастую обуславливает первичную инфекцию и затем персистирует в организме в неактивной форме. При развитии иммуносупрессии, вирусная инфекция может активироваться и вызывать различные патологии, включая поражение желудочно-кишечного тракта. Этиология ВЗК неизвестна, однако отмечена частая

ассоциация ВЗК с ЦМВ инфекцией. В данном обзоре литературы обсуждаются возможные патогенетические связи между ВЗК и ЦМВ.

Ключевые слова: *воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, цитомегаловирусная инфекция*

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) represents chronic non-specific inflammation of gastrointestinal tract. The etiology of IBD is not clear and Cytomegalovirus infection is often associated with IBD. Early studies indicated that CMV infection can lead to subsequent development of IBD [1]. This may be possible in some susceptible patients but in the most recent reports CMV colitis occurred primarily in patients with pre-existing IBD [2, 3]. The pathogenetic link between IBD and CMV infection was supposed and began to be studied in the last decades.

The aim of the study was to evaluate critically literature data on the relationship between CMV and IBD.

Methods

Internet search was conducted in Medline (from 1966 to 2013) and PubMed (from 1980 to 2013) database using words "cytomegalovirus", "inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "Crohn's disease".

Results and discussion

419 articles were found. The prevalence of CMV infection is high, ranging from 30–100%, depending on age and race. Cytomegalovirus is a member of the Herpesviridae family which contains a double-stranded DNA. Most CMV infections are acquired either in the perinatal period and infancy or in adulthood through sexual contact [4]. It often causes primary infection in humans, and later persists lifelong in a latent stage. Primary infection in the immunocompetent hosts is usually asymptomatic or causes syndrome with fever, myalgia and pharyngitis. Gastrointestinal affectation due to primary infection has been described but is rare, and manifests with bloody diarrhea, tenesmus, abdominal pain, fever, anorexia, malaise and weight loss [3]. CMV can cause esophagitis, gastritis, ulcers, terminal ileitis and colitis.

In latent infection principal reservoirs of CMV are fibroblasts, myeloid cells and endothelial cells [5]. Peripheral blood monocytes constitute a major site of viral latency and may be triggered by secreted proinflammatory cytokines and chemokines. They can differentiate into tissue macrophages, leading to CMV reactivation and probably to CMV disease. Endothelial cells are also a common target for CMV

in vivo, regardless of the organ involved. The vascular endothelium represents the interface between circulating immune cells and the lamina propria of the gut and this can partially explain the role of CMV in cases of intestinal inflammation.

The association between CMV and IBD was described long ago. The first case report dates from 1961, when Powell and coauthors described a patient with UC and "cytomegalic inclusion" disease. Since then, questions about the role of CMV in these patients remains open [7]. Does CMV reactivation exacerbate the disease in patients with pre-existing IBD or is reactivation a consequence of IBD activity and its treatment with CMV acting as an innocent bystander [3, 8]? Interpretation of existing results is limited because most studies are small and retrospective, with different diagnostic methods of CMV detection and even different classifications of the severity of concomitant IBD.

Patients with IBD are immunosuppressed due to chronic inflammation, medications and poor nutrition [2, 9]. CMV reactivation may be triggered by TNF- α , catecholamines and proinflammatory prostaglandins [10]. During active IBD, local expression of a wide variety of cytokines including TNF- α , IFN- γ , and IL-2 is induced, with activation of transcription factors (NF-Kb) and production of chemokines and adhesion molecules that recruit circulating monocytes and dendritic cells in the area of inflammation. There, these cells differentiate into permissive cells supporting active replication of the virus. Endothelial cells can also serve as permissive cells as they have been shown to stimulate T-cells to produce IL-2 and to proliferate. Activated T-cells consequently produce TNF- α and IFN- γ and perpetuate the inflammation process causing more injury to the gut. These indicate that CMV has tropism for sites of inflammation and confirm the results of clinical studies that have shown presence of CMV in the affected region of the gut in the IBD patients. They also indicate that CMV replication is the result of CMV reactivation rather than primary infection.

Experimental studies have identified three factors that influence the reactivation of CMV infection in active colitis:

- increased cell proliferation in inflamed tissue with ulcers that attract CMV;
- inherent impaired natural killer cell activity presented by patients with IBD;
- use of immunosuppressive drug [6].

The third factor is controversial, since use of steroids may be either a risk factor or a surrogate marker of severity disease [2, 9]. In vitro data suggest that steroids and cyclosporine could support the replication of CMV [11]. Recent studies suggested

CMV can appear only in inflamed tissue and is not found in healthy tissue.

Hommel and coauthors proposed the following sequence to explain the pathophysiology of CMV disease in patients with active UC:

- initiation phase, mucosal inflammatory response induces expression of cytokines and chemokines which activates latently infected cells and the migration of monocytes and dendritic cells into the inflamed mucosa;
- reactivation phase, in which infected monocytes differentiate into tissue macrophages and dendritic cells;
- consolidation phase, during which the virus causes an active replication predominantly in endothelial cells that likely exacerbates inflammation [10].

Theoretically, all latently infected IBD patients receiving immunosuppressive treatment frequently produce infectious virus and don't allow antiviral immune responses to develop. In two recent clinical studies, corticosteroids did not seem to be a major factor in the development of CMV infection and disease in IBD patients [12, 13].

There have also been reports of colitis patients with evidence of active CMV infection who improved with steroids and did not require antiviral treatment [14], as well as patients with active colonic CMV infection without active colitis [15]. In these cases CMV seems to behave like an innocent bystander. As it has been mentioned before, CMV has the propensity to infect rapidly growing tissue, especially endothelial cells in granulation tissue. Some studies suggested that CMV represents an opportunistic infection in severely inflamed mucosa rather than a primary pathogen [16].

The most widely held theory is that CMV infects areas of active IBD and causes further tissue injury aggravating the severity of the underlying IBD. In the majority of case-reports patients with severe attacks of IBD and CMV infection had significant morbidity (toxic megacolon 15%, colectomy up to 62%) and mortality (up to 44%). Antiviral treatment prevented colectomy in some but not all of the patients. In more recent series the mortality rate of CMV colitis in UC were 30% and the rate of surgery 40% [9]. CMV disease seems to be less frequent in patients with Crohn's disease compared to patients with ulcerative colitis.

Conclusion

The role of CMV infection in patients with IBD has not yet been clearly defined. In the majority of published studies CMV is considered to act like a true pathogen, complicating the course of IBD, causing

the resistance while in the others, CMV does not seem to alter the natural course of the underlying IBD. Further prospective studies are needed to clarify the role of CMV infection

References

1. Orvar K., Murray J., Carmen G. et al. *Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease*. In: Dig. Dis. Sci., 1993, nr. 38, p. 2307–2310.
2. Papadakis K.A., Tung J.K., Binder S.W. et al. *Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease*. In: Am. J. Gastroenterol., 2001, nr. 96, p. 2137–2142.
3. Domènech E., Vega R., Ojanguren I. et al. *Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy*. In: Inflamm. Bowel Dis., 2008, nr. 14, p. 1373–1379.
4. De la Hoz R. E., Stephens G., Sherlock C. *Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients*. In: J. Clin. Virol., 2002, nr. 25 (suppl. 2), p. S1–12.
5. Plachter B., Sinzger C., Jahn G. *Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus*. In: Adv. Virus Res., 1996, nr. 46, p. 195–261.
6. Ayre K., Warren B.F., Jeffery K., Travis S.P. *The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review*. In: J. Crohn's Colitis, 2009, nr. 3, p. 141–148.
7. Powell R.D., Warner N.E., Levine R.S., Kirsner J.B. *Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis: report of a case in a young adult*. In: Am. J. Med., 1961, nr. 30, p. 334–340.
8. Lwawlor G., Moss A.C. *Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander?* In: Inflamm. Bowel Dis., 2010, nr. 16, p. 1620–1627.
9. Kishore J., Ghoshal U., Ghoshal U.C. et al. *Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome*. In: J. Med. Microbiol., 2004, nr. 53, p. 1155–1160.
10. Hommes D., Sterringa G., van Deventer S. et al. *The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease*. In: Inflamm. Bowel Dis., 2004, nr. 10, p. 245–250.
11. Widmann T., Sester U., Gärtner B.C. et al. *Levels of CMV specific CD4 T cells are dynamic and correlate with CMV viremia after allogeneic stem cell transplantation*. In: PLoS One, 2008, nr. 3, p. e3634.
12. Pfau P., Kochman M.L., Furth E. et al. *Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naive patient*. In: Am. J. Gastroenterol., 2001, nr. 96, p. 895–899.
13. Martin S.I., Sepehr A., Fishman A.J. *Primary infection with cytomegalovirus in ulcerative colitis*. In: Dig. Dis. Sci., 2006, nr. 51, p. 2184–2187.
14. Criscuoli V., Casa A., Orlando A. et al. *Severe acute colitis associated with CMV: A prevalence study*. In: Dig. Liver Dis., 2004, nr. 36, p. 818–820.
15. Maconi G., Colombo E., Zerbi P. et al. *Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic resection*. In: Dig. Liver Dis., 2005, nr. 37, p. 418–423.
16. Eyre-Brook I.A., Dundas S. *Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy*. In: Gut, 1986, nr. 27, p. 1419–1425.

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI PARACLINICE ALE URTICARIEI CRONICE RECIDIVANTE, ASOCIATE CU PATOLOGIA GASTRODUODENALĂ

Vera ONU¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹,
Liudmila RUSSU¹, Marina CASAPCIUC², Iraida
SEREBREANSCHI², Natalia PISCIALNICOVA²,

¹Departamentul Medicina Internă, Clinica medicală nr. 4,
USMF Nicolae Testemițanu, ²Spitalul Clinic Republican

Summary

Clinical and paraclinical particularities in recurrent chronic urticaria associated with gastroduodenal pathology

The aim of the study was to examine the clinical and paraclinical particularities in patients with chronic recurrent urticaria (CRU) depending on the functional state of the gastrointestinal segment of the digestive tract.

It was performed a retrospective study based on clinical observation sheets in 60 patients diagnosed with chronic recurrent urticaria hospitalized in Republican Clinical Hospital in Allergology Department during 2010-2012. The results of instrumental and laboratory investigations to determine the clinical and paraclinical manifestations of CRU associated with gastroduodenal pathology were analyzed.

Study determined that CRU allergic and that associated with gastroduodenal pathology shown by similar cutaneous events (rash, pruritus), but with some differences between manifestations of urticarial phenomena, expansion area and evolution of damage gastroduodenal disease. In patients with CRU and urticaria associated with gastroduodenal pathology, urticarial process has pseudo-allergic character and as provocative factors serve the background disease, errors in diet, use of drugs, alcohol, stress. In patients with chronic recurrent urticaria in association with gastroduodenal pathology significantly is detected more frequently H. pylori infection compared to patients with chronic allergic urticaria. In patients with CRU associated with gastroduodenal pathology gastroduodenal disorders are directly correlated with the severity of urticaria evolution.

Keywords: *chronic recurrent urticaria, gastroduodenal pathology*

Резюме

Клинические и параклинические особенности хронической рецидивирующей крапивницы, ассоциированной с гастродуоденальной патологией

Цель исследования – изучение клинических и параклинических особенностей у больных с хронической рецидивирующей крапивницей (ХПК) в зависимости от функционального состояния желудочно-кишечного сегмента пищеварительного тракта.

Было проведено ретроспективное исследование на основании историй болезни 60 пациентов с диагнозом ХПК, госпитализированных в отделение Аллергологии

Республиканской Клинической Больницы в период 2010-2012 годов, у которых были проанализированы клинические данные и результаты клинко-лабораторных и инструментальных исследований ХПК.

В исследовании было установлено, что хроническая аллергическая крапивница и хроническая рецидивирующая крапивница, связанные с гастродуоденальной патологией, характеризуются клинически идентичными кожными симптомами (сыпь, зуд), но с некоторыми отличиями: время проявления крапивницы, площадь повреждения, гастродуоденальные повреждения и эволюция болезни. У больных с ХПК, ассоциированной с гастродуоденальной патологией, уртикарный процесс имеет псевдо-аллергический характер, а в качестве триггеров выступают погрешности в диете, основное заболевание, использование медикаментозных препаратов, алкоголь, стресс.

У пациентов с ХПК, ассоциированной с гастродуоденальной патологией, обнаружено значительно чаще инфицирование НР по сравнению с пациентами с хронической аллергической крапивницей. Также у них была выявлена прямая корреляция с тяжестью развития крапивницы.

Ключевые слова: хроническая рецидивирующая крапивница, гастродуоденальная патология

Introducere

În ultimele decenii, urticaria cronică (UC) este considerată o afecțiune gravă din cauza incidenței crescute, atât la copii, cât și la persoanele adulte, și care poate conduce la diminuarea calității vieții [2, 6]. În 30% cazuri, evoluția urticariei capătă caracter cronic recidivant (durata mai mare de 6 săptămâni). La aproximativ 40% din pacienți sunt descrise acuze la erupții în decurs de 6 săptămâni, cu păstrarea simptomelor urticariei în următorii 10 ani [4]. Urticaria este diagnosticată mai frecvent la femei de vârstă medie, mai rar la copii; s-a constatat că doar 5% din bolnavii cu urticarie cronică spontană au vârsta mai mică de 16 ani [3, 5]. Marea diversitate a factorilor declanșatori pentru urticarie poate să îngreuneze diagnosticul și tratamentul acestei boli.

Complexitatea problemei rezidă în faptul că urticaria poate rezulta atât din sensibilizarea organismului la diferite alergene, cât și din degajarea diferitor reacții în cadrul maladiilor gastroduodenale. Bolile gastroduodenale pot declanșa sau menține procesele alergice sau pseudoalergice în organism [1, 7, 9]. Aprecierea impactului etiopatogenetic al afecțiunilor gastroduodenale în evoluția urticariei cronice recidivante are o mare importanță în situația R. Moldova [5, 8], unde incidența acestei maladii prezintă o creștere continuă, cu evoluție și prognostic dificil.

Conform datelor Centrului Național de Statistică din Republica Moldova, în structura maladiilor alergice dermatozele alergice depășesc de 3 ori afecțiunile alergice respiratorii după incidență și prevalență.

Material și metode

În studiul efectuat au fost incluși 60 de pacienți diagnosticați cu urticarie cronică recidivantă (39 femei și 21 bărbați), cu vârsta cuprinsă între 19 și 64 de ani (în medie 42±6,2 ani), care au fost internați în secția de Alergologie a IMSP SCR în perioada 2010-2012. La toate persoanele incluse în lotul de studiu au fost analizate fișele de observație clinică, fiind puse în evidență date referitoare la: sex, vârstă, mediul de trai (urban, rural), domeniul de activitate, acuze (erupții cutanate localizate și difuze, prurit, hiperemie, dureri în regiunea epigastrică, senzație de plenitudine, meteorism, greață, eructații, pirozis, sindrom asteno-vegetativ), anamnezic alergologic, farmacologic, maladii asociate (pancreatită cronică, colecistită cronică, gastrită cronică, ulcere gastroduodenale, hepatită cronică, hipertensiune arterială), FEGDS cu biopsia mucoasei la *H. Pylori*, hemoleucograma (hemoglobina, eritrocite, leucocite, neutrofile nesegmentate, neutrofile segmentate, eozinofile, limfocite, monocite, VSH), analiza biochimică (bilirubina generală, ALT, AST, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, fosfatasa alcalină, GGTP, protrombina, glucoza), examenul sumar al urinei, examenul imunologic (IgE), examen alergologic – teste cutanate (de scarificare), investigarea radiologică a organelor cutiei toracice, USG a organelor abdominale, explorarea endoscopică a stomacului și duodenului, aprecierea indicilor de populare a mucoaselor cu *H. Pylori*, date referitoare la tratament.

Rezultate și discuții

În structura factorilor de risc (figura 1) implicați în dezvoltarea urticariei cronice recidivante la pacienții examinați, se constată participarea unui spectru larg de sensibilizanti, dintre care produsele alimentare (51,3%) și cele medicamentoase (21%) dețin cota de vârf.

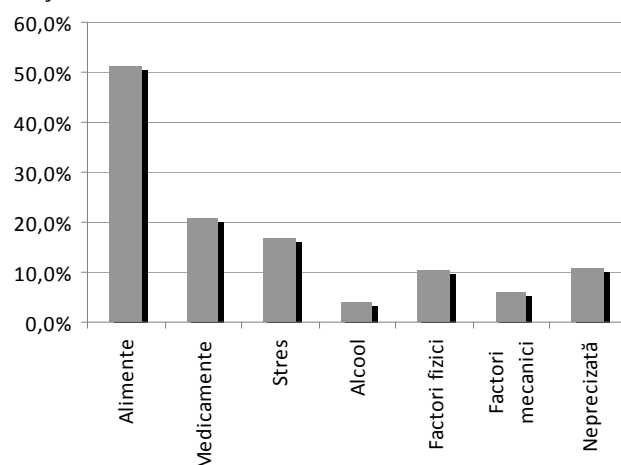


Figura 1. Factori de risc implicați în dezvoltarea urticariei cronice

La examenul primar, toți bolnavii prezentau numeroase acuze (figura 2), printre care: pruritul cutanat, erupții urticariene, hiperemia pielii și tulburări astenovegetative. S-a constatat că leziuni cutanate extinse, cu afectarea a 2-3 zone, prezentau 28 pacienți (46,7%), leziuni urticariene locale – 26 (43,3%), iar leziuni generalizate – doar 6 pacienți (10%), care au dezvoltat și edem Quincke. Erupții urticariene solitare au fost înregistrate la 23 pacienți (38,3%), iar leziuni multiple – la 37 (61,7%). Dimensiunile erupțiilor urticariene: de la 1-2 mm până la câțiva centimetri. Persistența erupțiilor a variat de la 3-5 zile până la 7-9 zile și mai mult (la pacienții cu UCR asociată cu gastroduodenopatii).

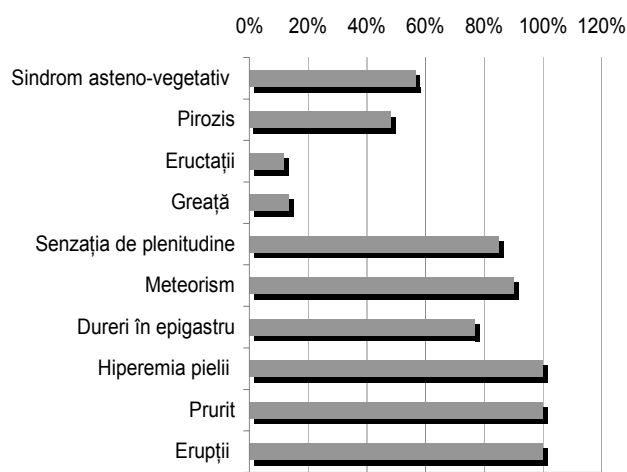


Figura 2. Principalele acuze prezentate de pacienți la internare

Prin analiza istoricului maladiilor pacienților cu UCR, s-a evidențiat asocierea cu diferite afecțiuni ale TGI în 100% cazuri (figura 3).

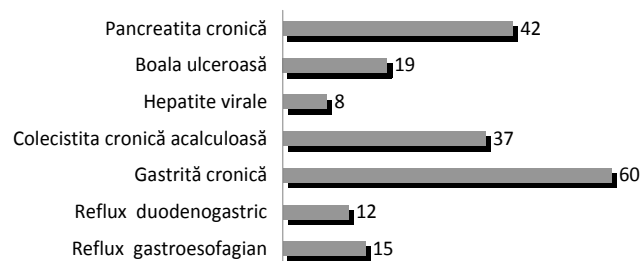


Figura 3. Repartizarea maladiilor sistemului digestiv la pacienții cu UC (n=60)

Aspectele endoscopice arată că în lotul II, la pacienții cu UCA, predominau leziunile inflamatorii în regiunea gastroduodenală (sub formă de gastrită eritematoasă), iar în lotul I, la pacienții cu UCI asociată cu gastroduodenopatii, predominau eroziunile și ulcerările gastroduodenale în 26% și respectiv 19,6%. Pondere aspectelor endoscopice este redată în figura 4. În lotul I, *H. Pylori* a fost pozitiv în ser la

43% din pacienți. În urma biopsiei gastrice a fost determinat în 41% cazuri.

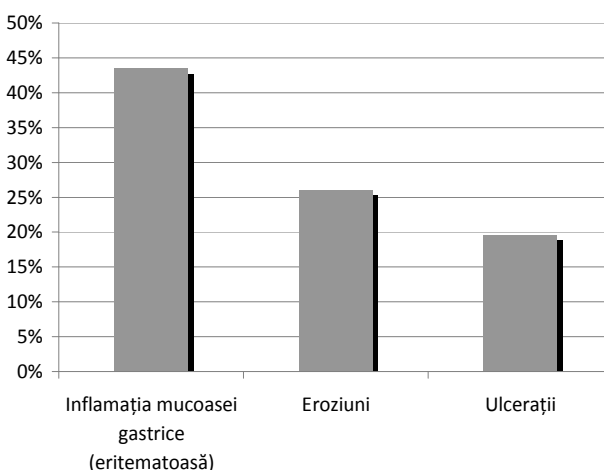


Figura 4. Pondere principalelor aspecte endoscopice

Concluzii

1. UCR alergică și cea asociată cu gastroduodenopatii sunt prezentate clinic prin manifestări cutanate similare (erupții cutanate, prurit), dar cu diferențe în termenii de manifestare a fenomenelor urticariene, aria de extindere, afectarea gastroduodenală și evoluția maladiei.

2. UCR alergică cu caracter imun și alergic este generată predominant de acțiunea diferitor asociații alergice cu frecvența majoră a alergenilor alimentari. La pacienții cu UCR asociată cu gastroduodenopatii, procesul urticarian are caracter pseudoalergic, iar ca factori provocatori survin maladia de fond, erorile în dietă, consumul de medicamente, alcoolul, stresul.

3. La pacienții cu UCR asociată cu patologia gastroduodenală, dereglările gastroduodenale sunt în corelație directă cu gradul de severitate a evoluției urticariei: odată cu creșterea gradului de severitate a urticariei, leziunile mucoasei gastroduodenale sunt mai frecvente și mai pronunțate.

Bibliografie

1. Andrieș L., Barba D., E.Berezovscaia. *Diagnosticul maladiilor alergice: actualități și perspective*. Recomandări metodice, Chișinău, 2010, p. 5-29.
2. Barba D. *Urticaria cronică recidivantă și starea funcțională a ficatului*. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2004, p. 95.
3. Dumbrava V-T., Onu V., Popa V. *Urticaria și angioedemul generate de patologia gastrointestinală*. În: *Materialele Congresului II Național de Dermatovenerologie cu participare internațională*, Chișinău, 2000, p. 22.
4. Greaves M.W. *Chronic urticaria*. In: *J. Allergy and Clinical Immunology*, 2000, vol. 105, № 4, p. 664-672.
5. Onu V., Gribiniuc A., Chirvas E. *Actualități în alergologia alimentară*. În: *Materialele Conf. II Republicane "Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale"*, Chișinău, 2003, p. 372-380.

6. Onu V. *Imunitatea și alergia*. Chișinău, 2007, p. 180-240.
7. Popescu Ion Gr. *Alergologie. Fiziopatologie, diagnostic și tratament*. București, 1998, p. 557-603.
8. Prenner B.M. *Comparative efficacy of antihistamines in allergic rhinitis and urticaria*. In: Clin. Appl. Immunol. Reviews, nr. 1, 2001, p. 217-224.
9. Себекина О. *Особенности течения крапивницы у больных с хеликобактер ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта*. Москва, 2011.

Vera Onu, conf. univ., dr. în med.,
disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 069867790, 069615446

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE URTICARIEI CRONICE RECIDIVANTE ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA *HELICOBACTER PYLORI*

**Vera ONU¹, Diana HAPUN¹, Elina BERLIBA¹,
Anatolie GRIBINIUC¹, Marina CASAPCIUC², Iraidă
SEREBRIANSCHP², Natalia PISCIALINICOVA²,**

¹ Departamentul Medicină Internă, Clinica medicală nr. 4,
USMF N. Testemițanu,
² Spitalul Clinic Republican

Summary

Clinical and paraclinical features of relapsed chronic urticaria associated with *Helicobacter pylori* infection

*The aim of the study was to evaluate the clinical and paraclinical features of relapsed chronic urticaria (RCU) associated with *Helicobacter pylori* (HP) infection. We performed a retrospective study of patients hospitalized in the Allergy Department of the Republican Clinical Hospital. The study contained a predefined number of 60 patients with chronic urticaria, to whom was performed FEGDS with biopsy and determination of HP infection. Patients were divided in to two groups with and without the *H.pylori* infection.*

In the study group is not determined a more clear manifestation of the eruptive syndrome than in the reference group.

*In the analysis of examined data we determine a high prevalence of dyspeptic syndrome in patients with RCU and positive *H. pylori*, but it is similar in the group of patients without *H. pylori*. Abdominal pain syndrome and astheno-vegetative syndrome are found in a small number of cases.*

In the presence of inflammatory process at the gastroduodenal level (swelling and redness), attested to FEGDS, increase titer of anti-HP IgG to 36,7% of patients, in contrast to erosive-ulcerative processes in which has not been determined titer increase of anti HP IgG.

In patients with RCU and HP + are determined simulta-

neous inflammatory gastroduodenal pathology in 100%, values that insignificant prevail compared with the control group(96,6%). Only 13,3% of patients had erosive-ulcerous gastroduodenal inflammatory processes, and in the reference group 20% of patients.

Keywords: *relapsed chronic urticaria, *Helicobacter Pylori**

Резюме

Особенности клинических и лабораторных данных при хронической рецидивирующей крапивнице в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori*

*Цель исследования – оценка особенностей клинических и лабораторных данных хронической рецидивирующей крапивницы (ХПК) в сочетании с инфекцией *Helicobacter Pylori* (HP). Было проведено ретроспективное исследование 60-ти пациентов, госпитализированных в отделение аллергологии Республиканской Клинической Больницы с диагнозом хронической крапивницы, которым были проведены ФГДС и биопсия для выявления *Helicobacter Pylori*. Пациенты были распределены в 2 группы: по 30 больных: с инфекцией *H. Pylori* и без. В группе исследования не определяются более выраженные проявления кожного синдрома, в сравнении с контрольной группой. При анализе полученных данных определяется высокая распространенность симптомов диспепсии как у больных ХПК и *H. pylori*+, так и у больных ХПК и *H. pylori*-. Болевой абдоминальный синдром и астено-вегетативный синдром определяются в небольшом количестве случаев. При наличии воспалительного процесса gastroduodenальной области (припухлость и покраснение), выявленным ФГДС, растет титр IgG анти- HP у 36,7% пациентов, в отличие от эрозивно-язвенных процессов, где не определилось повышение этого титра. У пациентов с ХПК и HP+ выявляется воспаление gastroduodenальной области в 100% случаев, что незначительно преобладает по сравнению с контрольной группой (96,6%). Только у 13,3% пациентов выявляются эрозивно-язвенные воспалительные процессы gastroduodenальной области, а в контрольной группе – у 20% больных.*

Ключевые слова: *хроническая рецидивирующая крапивница, *Helicobacter Pylori**

Introducere

Urticaria cronică recidivantă (UCR) este una dintre cele mai des întâlnite boli de piele în practica alergologică. Urticaria este o patologie cu prevalența cuprinsă între 15% și 30% în populația generală și se subdivide în 2 grupe mari, a căror prevalență constituie: 25% urticarie acută și 5% urticarie cronică, afectând preponderent persoanele apte de muncă. Aceasta se întâlnește mai frecvent la femei, având o prevalență de 61%, alte studii denotă o prevalență de 3,4 ori mai mare la femei decât la bărbați. Factorii etiologici implicați în apariția maladiei pot fi depistați doar la mai puțin de 10% din bolnavi. În calitate de cauze determinante ale UCR au fost mult timp con-

siderate infecțiile cronice și infestările parazitare, dar acest lucru nu a fost dovedit pe deplin [8, 10].

În Republica Moldova, rata incidenței prin alergodermatoze în anul 2010 constituia 28357 (79,6%) la 10000 de locuitori, pe când în 2013 valorile au fost estimate la 31097 (94,5%) la 10000 de locuitori. Prevalența alergodermatozelor în 2010 a constituit 30290 (85%), iar în 2013 – 33631 (94,5%) la 10000 de locuitori. Printre dermatozele alergice un rol aparte și foarte important îl are urticaria [1].

UCR pe fundalul patologieilor gastrointestinale este descrisă în mai multe studii clinice. Cercetările recente demonstrează legătura dintre UCR și bolile aparatului digestiv [7, 8, 9]. Odată cu descoperirea *Helicobacter pylori* (HP), probabil cea mai frecventă infecție cronică bacteriană întâlnită la om, posibilitatea considerării acestei bacterii în calitate de factor etiologic pentru urticaria cronică recidivantă a devenit o ipoteză proactivă, însă după datele literaturii de specialitate, nu toți autorii susțin relația dintre UCR și infecția cu HP [9, 10, 11].

Circa 60% din populația Terrei este infectată cu *H. Pylori*. În țările în curs de dezvoltare, 70-90% din populație e infectată cu HP, iar în statele dezvoltate – 25-50% [10]. În Republica Moldova, infecția cu HP constituie 74% din populația generală [5].

Sudiile inițiale, efectuate pentru a verifica interferența UCR cu HP+, au arătat prevalența înaltă a infecției HP la pacienții care suferă de UCR și rate înalte de remitere a urticariei după terapia de eradicare [3, 6, 9, 10, 11].

Rolul etiopatogenetic al infecției HP+ în apariția UCR în prezent este puțin elucidat. Unii autori susțin legătura dintre HP și UCR, argumentând-o prin rezultatele obținute în cercetări, alții însă neagă această relație, axându-se pe rezultatele altor studii clinice. Astfel, elucidarea rolului declanșator al HP în lanțul patogenetic determinant al UCR rămâne în continuare o problemă de studiat.

Materiale și metode

Lotul comun de studiu a inclus un număr de 60 pacienți cu urticarie cronică recidivantă, internați în secția de Alergologie a IMSR SCR, în anul 2013, cărora li s-a efectuat FEGDS cu biopsie și s-a determinat prezența sau absența infecției cu *H. Pylori*. În funcție de statutul infecției cu *H. Pylori* la pacienții cu UCR, eșantionul a fost divizat în 2 loturi de studiu:

- I grup – pacienți cu UCR și infecție cu *H. Pylori* pozitiv (30 persoane);
- II grup – pacienți cu UCR și infecție cu *H. Pylori* negativ (30 persoane).

Lotul de bază și lotul de referință au fost cercetate statistic în funcție de mai multe variabile, acumulate datorită chestionarului de studiu, care includea:

date referitoare la sex, vârstă, mediul de trai (urban/rural); sindromul cutanat (forma, dimensiunile, durata menținerii, când apare; prezența componentului hemoragic), prezența pruritului, prezența edemului Quincke; relația cu medicamentele, alimentele și substanțele chimice; prezența sindroamelor dispeptice, algic abdominal, astenovegetativ; boli concomitente, date obiective, investigații paraclinice (analiza generală a sângelui – eozinofilele, anti-HP IgG, IgE totală, FEGDS, coprocultura).

Datele necesare au fost transpuse în format electronic, în Programul *Microsoft Office Excell 2013*, și cercetate statistic prin pachetul de analiză a datelor *Analysis ToolPak și/sau IBM SPSS v. 22* (Statistical Package for the Social Sciences). Au fost estimați indicii absoluți și cei relativi (odds ratio), iar adițional s-au aplicat metodele: statistică descriptivă, statistică inferențială prin analiză bicaudală în testul exact de probabilitate Fisher a tabelelor de contingență, testul t-Student cu varianță inegală.

Rezultate și discuții

Durata bolii în ambele loturi este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție de durata bolii

| Durata bolii (ani) | UC și HP+ | | UC și HP- | |
|------------------------|-----------|------|-----------|------|
| | Abs. | % | Abs. | % |
| Până la 2 ani inclusiv | 15 | 50 | 14 | 46,6 |
| >2 ani – până la 5 ani | 8 | 26,7 | 8 | 26,7 |
| > 5 ani | 7 | 23,3 | 8 | 26,7 |

Durata medie a UC în asociere cu *H. Pylori* este de 3,65±4 ani (minim – 0,5; maxim – 17), iar în lotul de control (neinfecțati cu *H. Pylori*) – 5,43±7,23 ani (minim – 0,5; maxim – 25), diferența fiind statistic nesemnificativă (t-test cu varianță inegală: t=44, p=0,23).

În grupul de studiu analizat nu se determină o manifestare mai evidentă a sindromului cutanat față de grupul de referință (tabelul 2). În cadrul cercetărilor efectuate de Abdou A.G. și colaboratorii săi, s-a stabilit că gravitatea UC la pacienții HP+ este cu mult mai mare decât la cei HP-, însă această afirmare nu a fost confirmată în studiul propriu [9].

Tabelul 2

Activitatea sindromului cutanat

| Activitatea sindromului cutanat | UC și HP+ | | UC și HP- | | p * |
|---------------------------------|-----------|----|-----------|------|------|
| | Abs. | % | Abs. | % | |
| Ușoară (1-2 puncte) | 3 | 10 | 0 | 0 | 0,23 |
| Moderată (3-4 puncte) | 18 | 60 | 19 | 63,3 | 1 |
| Severă (5-6 puncte) | 9 | 30 | 11 | 36,7 | 0,78 |

Notă:* – prin criteriul Fisher bicaudal

Analizând rezultatele obținute, am determinat o prevalență înaltă a sindromului dispeptic la bolnavii cu UCR și *H. Pylori* pozitiv, dar care este similară și în grupul pacienților fără HP. Sindromul algic-abdominal și astenovegetativ se înregistrează într-un număr mai mic de cazuri în ambele loturi, durerea fiind mai frecventă în lotul de referință (tabelul 3).

Tabelul 3

Asocierea sindromului dispeptic, algic-abdominal și astenovegetativ la pacienții din lotul cazurilor și lotul de referință

| Sindrom | Simptome | UC și HP+ | | UC și HP- | | p * |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|-------|
| | | Abs. | % | Abs. | % | |
| Sindromul dispeptic | Total | 26 | 86,66 | 27 | 90 | 1 |
| | Meteorism | 21 | 80,76 | 20 | 74,07 | 0,74 |
| | Senzație de amar în cavitatea bucală | 8 | 30,76 | 10 | 37,04 | 0,77 |
| | Piroziz | 6 | 23,07 | 10 | 37,03 | 0,37 |
| | Xerostomie | 5 | 19,23 | 0 | 0 | 0,02 |
| | Greață | 4 | 15,38 | 4 | 14,81 | 1 |
| | Constipație | 4 | 15,38 | 5 | 18,51 | 1 |
| | Diaree | 4 | 15,38 | 10 | 37,03 | 0,11 |
| | Scădere ponderală | 2 | 7,69 | 1 | 3,7 | 0,61 |
| | Disconfort | 2 | 7,69 | 1 | 3,7 | 0,61 |
| | Garguiment intestinal | 0 | 0 | 1 | 3,7 | 1 |
| | Eructații | 0 | 0 | 1 | 3,7 | 1 |
| | Sindromul algic-abdominal | Total | 16 | 53,33 | 19 | 63,33 |
| Dureri în epigastru | | 10 | 62,5 | 11 | 57,89 | 0,52 |
| Dureri în hipocondrul drept | | 8 | 50 | 9 | 47,36 | 1 |
| Dureri în hipocondrul stâng | | 3 | 18,75 | 0 | 0 | 0,08 |
| Dureri în etajul abdominal superior | | 2 | 12,5 | 7 | 36,84 | 0,13 |
| Dureri abdominale difuze | 2 | 12,5 | 0 | 0 | 0,2 | |
| Sindromul astenovegetativ | Total | 12 | 40 | 12 | 40 | 1 |

Notă: * – prin criteriul Fisher bicaudal

Dintre componentele sindromului dispeptic predomină balonarea și senzația de amărăciune în cavitatea bucală. În alte studii realizate pentru determinarea sindroamelor dispeptic, dolor abdominal și astenovegetativ la pacienții cu UC și HP+ și la cei cu

UC și HP-, s-au obținut rezultate similare cu cele din studiul efectuat [8, 9, 11].

În studiu, la grupul de bază am determinat prezența relației între inflamația mucoasei gastro-duodenale și titrul crescut de Ig G anti-HP (mai mult de 5 IU/mL) (tabelul 4).

Tabelul 4

Relația dintre procesul inflamator al mucoasei și titrul IgG anti-HP

| | UC și HP+ | | UC și HP- | |
|----------------------------------|-----------|-------|-----------|------|
| | Abs. | % | Abs. | % |
| Proces inflamator gastroduodenal | 30 | 100 | 29 | 96,7 |
| IgG anti-HP | | | | |
| IgG pozitiv (>5 IU/mL) | 11 | 36,66 | - | - |
| Nu erau date | 17 | 56,66 | - | - |
| IgG negativ (<5 IU/mL) | 2 | 6,66 | - | - |

În prezența procesului inflamator la nivel gastroduodenal, atestat la FEGDS, crește titrul IgG anti-HP la 36,7% pacienți; sau posibil într-un procent mai mare, însă în lipsa investigațiilor este imposibil de apreciat cu siguranță. Se evidențiază o dependență directă între procesul de inflamație (edem, hipereemie) a mucoasei gastroduodenale și titrul crescut de IgG anti-HP, spre deosebire de procesele inflamatorii eroziv-ulceroase, în care nu s-a determinat creșterea titrului de IgG anti-HP.

După datele expuse de С. П. Черницкой, la o persistență îndelungată a microorganismului la bolnavii cu alergii (UC spontană, dermatită atopică), se observă diminuarea frecvențelor apariției și a titrului de Ac anti-HP, în comparație cu bolnavii fără alergii, fapt ce demonstrează nu lipsa infecției, ci epuizarea răspunsului imun la această categorie de pacienți. Însă, odată cu acutizarea bolilor concomitente din zona gastroduodenală la bolnavii cu alergii și la cei fără manifestări alergice, se înregistrează o frecvență mai mare a apariției și un titru mai înalt de Ac anti-HP, îndeosebi în ulcerele duodenale, ceea ce denotă că cu cât este mai mare procesul de afectare a mucoasei gastrice (acutizarea procesului inflamator local, procesul ulceros acut), cu atât e mai ridicat și numărul de Ac anti-HP [7, 9, 10, 11].

La pacienții cu UCR și HP+ se determină concomitent patologii inflamatorii gastroduodenale în 100%, valori ce predomină nesemnificativ față de grupul de referință: doar 13,3% din pacienți prezintă procese inflamatorii eroziv-ulceroase gastroduodenale, iar în lotul de referință – 20% pacienți (tabelul 5).

Tabelul 5

Ponderea patologiei digestive în urticaria cronică

| | UC și HP+ | | UC și HP- | | p * |
|---|-----------|-------|-----------|------|------|
| | Abs. | % | Abs. | % | |
| Leziuni inflamatorii ale mucoasei gastrice (edem și hiperemie) | 30 | 100 | 29 | 96,6 | 1 |
| Prezența procesului inflamator eroziv-ulcerativ | 4 | 13,33 | 6 | 20 | 0,73 |
| <i>Cantitatea de HP la nivelul mucoasei gastrice</i> | | | | | |
| Pacienți cu bacterii rare (inclusiv cei cu notarea „HP s-a depistat”) | 18 | 60 | - | - | - |
| Bacterii numeroase | 8 | 26,66 | - | - | - |
| Bacterii numerabile | 4 | 13,33 | - | - | - |

Nota: * – prin criteriul Fisher bicaudal

Cantitate de HP în mucoasa gastrică: în 60% cazuri – bacterii rare+ (inclusiv cei cu notarea „s-au depistat”), 26,66% – bacterii numeroase+++; 13,33% – bacterii numerabile++. Aceste date relevă faptul că predomină pacienții la care cantitatea de HP este mică (+ sau ++). Un grup de cercetători au raportat că la bolnavii HP+, inflamarea mucoasei gastrice (edem și hiperemie) s-a depistat mai frecvent decât procesele inflamatorii eroziv-ulcerative [8, 9]. Cea mai remarcabilă constatare a savanților, în urma cercetărilor efectuate în acest domeniu, a fost faptul că pacienții care au avut remisie clinică a bolii după terapia de eradicare contra HP, au fost cei la care cantitatea de microorganism la nivelul mucoasei gastrice este cu mult mai mare, sugerând ideea că concentrația microorganismului ce colonizează mucoasa gastrică are o mare importanță în apariția simptomelor clinice ale urticariei cronice și legătura directă strânsă dintre ele [9, 10].

IgE totală cu valori înalte are tendință de răspândire mai mare în lotul cazurilor UC și H. Pylori+ (tabelul 6).

Tabelul 6

Repartizarea pacienților după cantitatea de IgE totală

| | | UC și HP+ | | UC și HP- | | p * |
|------------|------------------------|-----------|------|-----------|-------|-----|
| | | Abs. | % | Abs. | % | |
| IgE totală | Valori >100IU/ml | 5 | 16,7 | 3 | 10 | 0,7 |
| | Valori <100IU/ml | 6 | 20 | 7 | 23,33 | 0 |
| | Nu s-a efectuat testul | 19 | 63,3 | 20 | 66,66 | 1 |

Notă: * – prin criteriul Fisher bicaudal

În multe studii efectuate peste hotare, rezultatele obținute determină creșteri ale titrului de IgE totală [3, 9].

Dismicrobismul determinat prin coprocultură, în ambele loturi: diferența ponderii este statistic nesemnificativă ($p > 0,05$ computat prin test Fisher bicaudal). La pacienții cercetați cu dismicrobism se determină o prevalență în ambele grupuri – atât în cea de studiu, cât și în cel de control – a: 1) florei condiționat patogene (*Proteus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* etc.); 2) *Enterococcus* și 3) *Clostridium*. După gradele de severitate, prevalența cea mai mare o au gradele I și II în ambele grupuri de cercetare. În studiul efectuat în Rusia, dismicrobismul intestinal la bolnavi cu patologii alergice (UC și EQ și AB) s-a stabilit în 96,7% cazuri. Se determină că atât la cei cu HP+, cât și cu HP- dintre pacienții cu urticarie, frecvența dereglărilor microbiocenozei intestinale este înaltă [7, 9].

Tabelul 7

Repartizarea după valorile eozinofilelor

| Eozinofile (%) | UC și HP+ | | UC și HP- | | p * |
|----------------|-----------|------|-----------|------|------|
| | Abs. | % | Abs. | % | |
| ≤5 | 28 | 93,3 | 29 | 96,6 | 1 |
| >5 | 2 | 6,6 | 1 | 3,3 | 0,99 |

Notă: * – prin criteriul Fisher bicaudal

Ponderea eozinofiliei în loturile de studiu a fost minimală (tabelul 7). Eozinofilele sunt celule predominant tisulare, localizate în condiții fiziologice preponderent în TGI, unde asigură protecția contra patogenilor. Infiltrația eozinofilică a altor țesuturi crește în procese inflamatorii și frecvent decurge independent de eozinofilia sangvină, sugerând astfel existența mecanismelor specifice pentru extravazarea eozinofilelor. Asero R. și coautorii raportează absența eozinofiliei sângelui periferic în urticaria cronică, date cu care a fost concordant și studiul nostru [2].

Concluzii

1. Manifestările clinice sunt similare atât la cei cu UC și HP+, cât și în grupul de referință cu UC și HP-.

2. În ambele grupuri cercetate, modificările mucoasei gastroduodenale, după datele FEGDS, sunt asemănătoare: leziunile inflamatorii (edem și hiperemie) prevalează preponderent asupra celor eroziv-ulcerative.

3. IgG anti-HP în titre mari corelează cu procesul inflamator (edem, hiperemie) gastroduodenal, spre deosebire de cel eroziv-ulcerativ, în care valorile IgG anti-HP nu sunt ridicate.

4. IgE totală cu valori ridicate are tendința de răspândire mai mare în lotul cazurilor (UC și HP+), decât în grupul de referință (UC și HP-).

5. Se determină dismicrobism intestinal la toți pacienții cărora li s-a efectuat coprocultura, în ambele loturi, după gravitate predominând gradele I și II.

6. Eozinofilia sângelui periferic a fost practic absentă la pacienții cu urticarie cronică în ambele grupuri incluse în studiu.

Bibliografie

1. Andrieș L., Berezovscaia E., Carauș M., Gorelco T., Țarălungă L., Casapciuc M., Cazacu G., Golovatiuc L., Lungu V. *Maladiile alergologice: aspecte epidemiologice, patogenetice, clinice, de diagnostic, tratament și profilaxie. Recomandări metodice.* Chișinău, 2010, 36 p.
2. Asero R., Cugno M., Tedeschi A. *Eosinophils in chronic urticaria: supporting or leading actors?* In: World Allergy Organ J., 2009, vol. 2, no. 9, p. 213 - 217.
3. Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R. *Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages.* In: Nat. Immunol., 2005, vol. 6, p. 1123-1132.
4. Onu V. *Urticarie. Ghid practic.* Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2006, 212 p.
5. Peltec A., Dumbravă V. T. *Infecția Helicobacter Pylori.* Chișinău: Causa Mundim, 2005, 156 p.
6. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria.* In: Allergy, 2009, vol. 64, p. 1417–1426.
7. Астафьева Н.Т., Борзова Е. Ю., Горячкина Л. А., et al. *Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей.* В: Российский Аллергологический Журнал, 2009, № 1, с. 51-59.
8. Голубчикова П. Н., Данилычева И. В., Реброва О. Ю. *Ретроспективный анализ анамнестических и клинко-лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей.* В: Российский Аллергологический Журнал; 2011, № 4, с. 23-33.
9. Себекина Оксана. *Особенности течения крапивницы у больных с хеликобактер ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.* Диссертация. Москва, 2011, 103 с.
10. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. *Инфекция Helicobacter Pylori в практике.* Санкт-Петербург: ИнформМед, 2011, 152 с.
11. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. *Аллергология и иммунология.* Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009, с. 460-610.

Vera Onu, dr. med., conf. univ.,
 Departamentul Medicină Internă,
 Disciplina Gastroenterologie,
 USMF Nicolae Testemițanu
 Tel.: 069867790, 060554544

SINDROMUL ALERGIEI ORALE – FORMĂ DE MANIFESTARE DIGESTIVĂ A ALERGIEI ALIMENTARE

Victor BOTNARU¹,
Victoria BROCOVSCHII¹, Cristina TOMA¹,
Svetlana CEMÎRTAN¹, Alexandru CORLĂTEANU¹

¹Departamentul Medicină Internă,
 Disciplina Pneumologie/Alergologie

Summary

Oral allergy syndrome – a manifestation of alimentary allergy

Oral allergy syndrome (OAS) is a type of cross-reactivity, usually limited to the oropharynx, which triggers by food contact in persons known with allergy to pollen. Approximately 10-20% of the population of developed countries is allergic to pollen; it is estimated that about 50–70% of patients with sensitization to birch pollen develops and SAO. It is a contact urticaria that occurs after contact with food allergens (usually fresh vegetables) with the oral mucosa. Although very rare, anaphylactic reaction should be considered.

Keywords: *allergic rhinitis, cross-reactivity, nasal challenge, oral allergy syndrome, pollinosis*

Резюме

Синдром оральной аллергии – форма проявления пищевой аллергии

Синдром оральной аллергии (СОА) обозначает совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистой оболочке рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией при употреблении в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй. В основе СОА лежит перекрестная реактивность между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, возникающая из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотной последовательности молекул. Пыльцевая аллергия встречается у 10–20% населения развитых стран; по данным литературы, у 50–70% пациентов, сенсибилизированных к пыльце березы, развивается СОА. Синдром проявляется отеком, покалыванием, зудом и жжением в области языка, десен, неба, губ после контакта слизистой рта с пищевым аллергеном (обычно это свежие фрукты и овощи). Анафилактические реакции, хотя и очень редки, потенциально очень опасны.

Ключевые слова: *аллергический ринит, перекрестная реактивность, синдром оральной аллергии, поллиноз*

Introducere

Sindromul de alergie orală (SAO) este un tip de reacție încrucișată (cross-reactivitate), limitată de

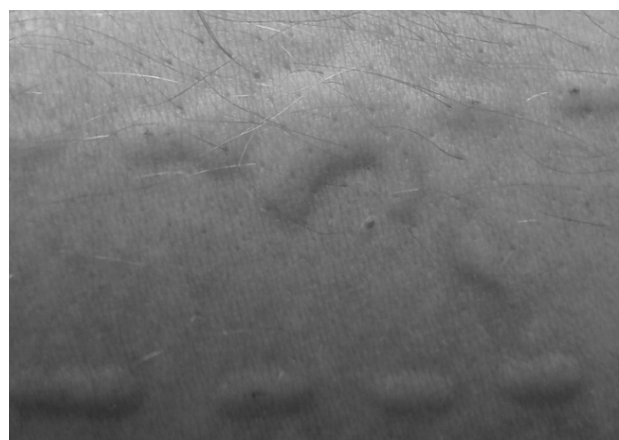
obicei la nivelul orofaringelui, care se declanșează la persoanele ce au alergii la polen la contactul cu alimentele. Aproximativ 10-20% din populația țărilor dezvoltate este alergică la polen; se estimează că circa 50-70% din pacienții cu sensibilizare la polen de mesteacăn dezvoltă și SAO. Este în esență o urticarie de contact, ce apare în urma contactului alergenului alimentar (de obicei, vegetale proaspete) cu mucoasa orală. Reacțiile anafilactice, deși foarte rare, trebuie luate în considerație.

Material și metode

Particularitățile sindromului de alergii orale sunt prezentate pornind de la expunerea unui caz clinic. Bărbat de 53 de ani din mediul rural, șofer. Internat în clinica *Alergologie* a SCR pentru: prurit și edem al limbii, buzelor și gingiilor, congestie nazală, rinoree și prurit nazal – simptome care apar la 1-2 min. de la consumul fructelor proaspete: caise, piersici, cireșe și mere. Pacientul menționează că simptomele sunt minime dacă fructele sunt decojite. Debutul bolii a avut loc cu 6 ani în urmă cu un prurit ușor al gingiilor și limbii la consumul caiselor. Evoluția cu dinamică progresivă, cu apariția edemului buzelor și limbii și la alte fructe; antihistaminicele au efect pozitiv. Cu 2 săptămâni înainte de internare au apărut și manifestările nazale, care au determinat adresarea bărbatului la alergolog.

Biologic este prezentă o eozinofilie serică de 12%; Ig E totale – 460 IU/ml (4,5 norme). La consult ORL – fără patologie organică. Testarea cutanată cu alergene alimentare și epidermale – cu rezultate negative. Testele cu alergene polenice au fost pozitive (unele de 4+ cu pseudopode) la coada-vulpiei, raigras și mesteacăn (*vezi figura*). A fost inițiat tratamentul antihistaminic și steroizi intranasali cu rezultate pozitive la o supraveghere de 3 luni.

Testele cutanate



Discuții

Sindromul de alergii orale a fost descris pentru prima dată în 1942 la pacienții sensibilizați de polenul de mesteacăn, care prezentau simptome orale atunci când consumau mere și alune. Se întâlnește mai des la adulți decât la copii și este cea mai frecventă alergii alimentară ce debutează la persoanele cu vârsta peste 10 ani.

Aproximativ 10-20% din populația țărilor dezvoltate este alergică la polen, deși subdiagnosticat, se estimează că circa 50-70% din pacienții cu sensibilizare la polen dezvoltă și SAO [1, 2].

Sindromul de alergii orale este o reacție de tip încrucișată, aceasta se explică molecular prin existența anticorpilor IgE, îndreptați împotriva "panalergenilor" care induc o reactivitate încrucișată. Panalergenii sunt proteine larg răspândite în lumea vegetală; deoarece dețin funcții biologice importante, secvențele și structurile lor sunt înalt conservate.

Cei mai cunoscuți alergeni implicați sunt: profilinile, proteinele de transfer al lipidelor (LTP), hevaminele. De exemplu, alergenul major din măr *Mal d 1* este similar cu alergenul major din polenul de mesteacăn *Bet v 1* [3]. Sensibilizarea la alergenele alimentare poate avea loc pe calea tractului gastro-intestinal (TGI) sau ca o consecință a sensibilizării la alergenele inhalate.

SAO este în esență o urticarie de contact, ce apare în urma contactului alergenului alimentar (de obicei, vegetale proaspete, nepreparate termic) cu mucoasa orală. Apare cel mai frecvent la persoanele sensibilizate de polenul de mesteacăn, arin, dar poate apărea și la cele sensibilizate de polenul de pelin, ambrozie. Fenomenul apare prin reacția încrucișată dintre alergenele alimentare și alergenele polenului (*vezi tabelul*) [1, 3].

Reacții încrucișate între polenul plantelor și alimente [1, 2, 10, 13]

| |
|---|
| Ambrozia – banane, pepene verde, pepene galben, dovlecel, castravete, păpădie, ceai de mușetel, semințe de floarea-soarelui, miere (<i>Pectate lyase</i>) |
|---|

Mesteacăn – mere, pere, piersici, caise, cireșe, prune, nectarine, kiwi, morcovi, țelină, cartofi, piper, mărar, pătrunjel, coriandru, păstârnac, fenicul, alune, migdale, nuci (*Profilins, Bet v 1*)

Polen de iarbă – piersici, țelină, dovleac, roșii, portocale, pepene verde (*Profilins*)

Pelin – țelină, mere, kiwi, pepene verde, alune, mărar, morcovi, pătrunjel, coriandru, floarea-soarelui, piper (*Lipid transfer proteins, profilins, 34 and 60 kDa allergens, Art v 1*).

Arin – țelină, pere, mere, migdale, cireșe, alune, piersici, pătrunjel (*Profilins*)

Latex – banane, avocado, kiwi, castan, papaya (*Patatin (e.g. Sol t 1), profilins, class I chitinases, Hev b 6, Pers a 1*)

Mediată IgE, este una dintre manifestările digestive ale alergiei alimentare cu debut acut al simptomelor. Inițial are loc sensibilizarea, la reexpunere proteinele din alimentul incriminat se leagă de IgE de pe mastocite și bazofile și generează eliberarea preferențial a histaminei, care este responsabilă de simptome [3-7]. Persoanele care au alergie la polen pot dezvolta, la câteva minute de la ingestia alimentelor, prurit cu sau fără angioedem al buzelor, limbii, palatului și al orofaringelui după ingestia de fructe și legume care conțin proteine similare cu cele din polen. În mai puțin de 3% cazuri simptomele progresează spre reacții sistemice – edem laringian și hipotensiune [3-5, 7-9].

Anticorpii pot reacționa cu secvența liniară (aminoacid) a proteinei sau cu un epitop conformațional. Dacă răspunsul este față de epitopul conformațional, atunci persoanele cu SAO pot consuma alimentele când sunt preparate, dar nu și când sunt crude. Dacă răspunsul este față de secvența liniară (comun pentru alergiile la polenul arborilor sau nucilor), atunci prepararea alimentelor nu are efect asupra capacității lor alergice [8]. Sindromul alergiei orale este frecvent asociat cu rinita alergică indusă de polen și pot exista asociații preferențiale între alergenii implicați [10-12].

Diagnosticul se bazează pe un istoric sugestiv de atopie, în asociere cu testele cutanate pozitive la fructe sau legume proaspete, la pacienții cu rinită alergică. Testele cu extracte alergice comerciale sunt deseori negative, deoarece alergenul implicat este distrus în procesul de producere.

Concluzii

SAO nu are un tratament specific sau o practică-standard, totuși se consideră că trebuie tratat mai curând ca o alergie la polen, decât ca o alergie alimentară. Medicația pentru rinita alergică a scăzut sau chiar a eliminat simptomele alergiei orale la unii pacienți, imunoterapia poate avea rezultate pozitive. Consumul de fructe preparate termic sau decojite este de preferat, evitând alimentele din "lista neagră".

Pentru reacțiile anafilactice se intervine de urgență [2, 5, 8, 12, 14, 15, 16].

Bibliografie

1. Wesley Burks., John M. James., and Philippe Eigenmann. *Food Allergy*, 2011, p. 309.
2. Ma S. Sicherer and Nowak-Wegrzyn S. H. *A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices*. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, nr. 112(4), p. 784-788.
3. Franklin A.N. Jr., et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7th Edition, 2009, p. 1896.
4. Botnaru V. *Medicină internă*. Breviar. Modulul Alergologie. 2011, p. 166.
5. Stephen T. Holgate, David H. Broide, and Martin K. Church. *Allergy*, 4th ed., 2012, p. 402.
6. Amlot P.L., Kemeny D.M., and Zachary C. *Oral allergy syndrome: symptoms of an IgE mediated hypersensitivity to food*. In: *Clin. Allergy*, 1987, nr. 17, p. 33-42.
7. Ortolani C., Ispano M., and Pastorello E. *The oral allergy syndrome*. In: *Ann. Allergy*, 1988, nr. 61, p. 47-52.
8. Atsuo Urisu, Motohiro Ebisawa, and Tokuko Mukoyama. *Japanese Guideline for Food Allergy*. In: *Allergology International*, 2011, nr. 60, p. 221-236.
9. Egger M., et al., *Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view*. *Allergy*, 2006. 61(4): p. 461-476.
10. Marcucci F., Frati F., and Sensi L. *Evaluation of food-pollen cross-reactivity by nose-mouth cross-challenge in pollinosis with oral allergy syndrome*. In: *Allergy*, 2005, 60(4), p. 501-505.
11. Valenta R. and Kraft D. *Type I allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens*. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, p. 893-895.
12. Yasuto Kondo, and Atsuo Urisu. *Oral Allergy Syndrome*. In: *Allergology International*, 2009, nr. 58, p. 485-491.
13. <http://oralallergysyndromenetwork.com/oral-allergy-syndrome-food-list/>.
14. <http://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-oral-allergy-syndrome-pollen-food-allergy-syndrome>.
15. <http://www.worldallergy.org/GLORIA Module 6: Food Allergy>.
16. Boyce J. A., Assa'ad A., and Burks A. W. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel*. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 126(Suppl. 6), p. 1-58.

Victor Botnaru, dr. hab. med., prof. univ.,
 Departamentul *Medicină Internă*,
 Clinica *Pneumologie/Alergologie*,
 USMF *Nicolae Testemițanu*
 Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 165
 Tel.: 022 572390; 022 205507
 e-mail: victor.botnaru@usmf.md

ASPECTE DE DIAGNOSTIC AL HEPATITELOR CRONICE ȘI BOLILOR CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI, DETERMINATE PRIN EXAMENUL PROFILACTIC AL POPULAȚIEI SĂNĂTOASE

Iulianna LUPAȘCO,

Laboratorul Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

Diagnostic aspects of chronic hepatitis and other forms of chronic diffuse liver diseases in preventive examination of healthy individuals

There were investigated 1451 individuals who considered themselves healthy people. Chronic liver diseases were detected in 41,00% (595), including: hepatopathy – 51,60%, chronic hepatitis (CH) – 26,72 %, fatty liver – 18,32%, liver cirrhosis (LC) – 3,36%. Transaminase activity was significantly higher in CH, while histidaze activity – in LC in comparison to the control data (133). In CH were found increased data of bilirubin and GGTP versus normal. In hepatopathies and especially liver steatosis were revealed elevation of cholesterol, triglycerides, GGTP indices that significantly exceeded similar data in control group and in patients with CH and LC. It was established the influence of gender, age, weight of the patients at the level of the studied markers of major hepatic syndromes. Patients with changes in liver function tests require in-depth investigation and monitoring.

Keywords: chronic hepatitis, chronic diffuse liver disease, cytolytic syndrome, cholestatic syndrome

Резюме

Диагностические аспекты хронических гепатитов и других форм хронических заболеваний печени, выявленных при профилактическом осмотре здоровых лиц

Обследовано клинично-параклинически 1451 человек, считающих себя здоровыми. Хроническая патология печени выявлена в 41,00% (595), в том числе: гепатопатии – 51,60%, хронических гепатитов – 26,72%, жирной печени – 18,32%, циррозе печени – 3,36%. Активность трансаминаз существенно выше при ХГ, а гистидазы – при циррозе печени в сравнении с данными контроля (133). При ХГ диагностировано повышение связанной фракции билирубина и ГГТП в сравнении со значениями здоровых лиц. При гепатопатиях и особенно стеатозе печени выявлено повышение связанной фракции билирубина, холестерина, триглицеридов, ГГТП, превышающее показатели в контроле и у больных ХГ и ЦП. При ХГ, гепатопатиях, стеатозе и циррозе печени обнаружено повышение IgM и ЦИК. Увеличение IgG заметнее при ЦП, а IgE – при гепатопатиях. При ХГ, гепатопатиях, стеатозе наблюдается снижение

активности псевдохолинэстеразы, более значимое при ЦП, сочетающееся с уменьшением содержания общего белка. У больных ХГ, гепатопатиями и особенно при ЦП отмечено уменьшение концентрации церулоплазмينا. Установлено влияние пола, возраста, веса пациентов на уровень изучаемых маркеров печеночных синдромов цитолиза и холестаза. Больные с изменениями в функциональных пробах печени нуждаются в углубленном дообследовании и динамическом наблюдении.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, хронические гепатиты, цитолиз, холестаза

Introducere

Prevalența bolilor cronice difuze ale ficatului (BCDF) în Republica Moldova, în ultimul deceniu a crescut de la 1488,3 (anul 2002) până la 2254,07 (anul 2012) la 100.000 populație. S-a majorat, de asemenea, incidența BCDF – de la 183,9 (2002) până la 264,39 (2012) la 100.000 populație. Totuși, în pofida indicilor înalți ai morbidității prin BCDF conform datelor statistice oficiale a MS RM, adevărata lor răspândire în populație, îndeosebi din localitățile rurale, este mult mai mare.

Totoadată, cifrele prezentate ale morbidității nu reflectă situația reală a răspândirii bolilor cronice difuze ale ficatului în populație, având în vedere evoluția deseori asimptomatică sau cu semne clinice minore, pacienții deseori fiind diagnosticați ocazional sau prin adresare din cauza altor maladii concomitente. Acest fapt poate fi confirmat de disocierea indicilor morbidității cu cifrele mortalității în diferite raioane ale RM: de exemplu, în raionul Nisporeni s-a înregistrat unul dintre cele mai înalte nivele de mortalitate, pe când prevalența se află la nivel relativ jos.

În contextul celor expuse, ne-am pus scopul să studiem frecvența și caracterul celor mai răspândite forme ale bolilor cronice difuze hepatice în contingentul de persoane care se consideră practic sănătoase prin screening clinic și de laborator.

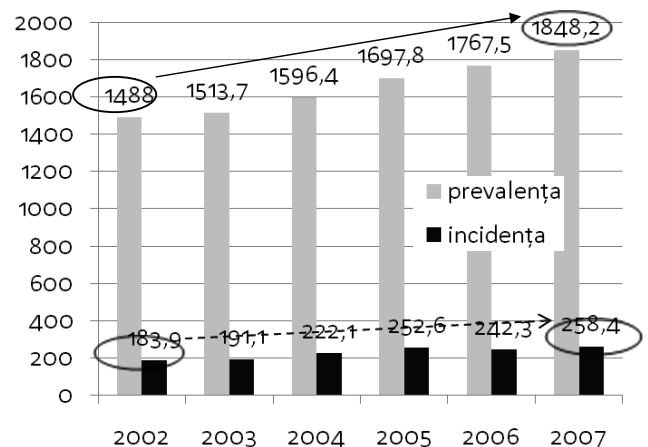


Figura 1. Dinamica prevalenței și incidenței prin BCDF în Republica Moldova, în perioada 2002-2012

Material și metode

A fost efectuată examinarea profilactică a 1451 de persoane din diverse regiuni ale Moldovei, care se considerau practic sănătoase. Pentru aceasta a fost elaborată o anchetă-protocol specială, care conținea informații despre locul de trai al persoanelor examinate, profesie, sex, vârstă, masa corpului, noxe casnice și profesionale, maladii suportate, predispoziție genetică către maladii hepatice sau ale altor sisteme. Au fost la fel studiați factorii de risc ce au influențat dezvoltarea patologiei hepatice, anamneza obstetricală (la femei). În protocol au fost introduse simptomele și sindroamele clinice, caracteristice atât pentru maladiile hepatice, cât și pentru cele extrahepatice.

Concomitent cu examenul clinic, pe loc se colecta sânge pentru examinarea sindroamelor hepatice de laborator de bază (de citoliză, de colestază, imunoinflamator, hepatopriv), determinarea markerilor infecției virale, nivelului fierului, cuprului, ceruloplasminei. În cazul prezenței anamnezei agravate, a factorilor de risc, a unor maladii hepatice suportate anterior, al depistării simptomelor clinice și datelor obiective, caracteristice pentru patologia hepatică, modificărilor în indicatorii de laborator, se efectua ultrasonografia organelor cavității abdominale.

În cazul unei anamneze „hepatice” agravate, al prezenței documentației medicale ce confirma existența unei patologii hepatice, la depistarea sindroamelor clinice caracteristice pentru hepatite cronice sau ciroze hepatice, a markerilor pozitivi pentru infecții virale (B, C, D), modificărilor în investigațiile de laborator sau instrumentale, era stabilit diagnosticul de hepatită cronică sau ciroză hepatică.

Steatoza/steatohepatita era suspectată la persoanele cu sindrom metabolic, obezitate, nivel majorat al colesterolului, trigliceridelor, gama-glutamyltranspeptidazei, indice HOMA >2,5.

Grupul de persoane cu hepatopatii (noțiunea a fost introdusă pentru prima dată de hepatologul german Von Bergman) l-au constituit bolnavii la care a fost stabilit cert caracterul afecțiunii hepatice la prima etapă de examinare. Precizarea ulterioară a diagnosticului se efectua în Policlinica Republicană or. Chișinău, iar la necesitate – în condiții de staționar.

În această publicație sunt prezentate date despre frecvența și caracterul principalelor tipuri de boli cronice difuze hepatice (BCDF) (hepatopatii, hepatite cronice, steatoze/steatohepatite, ciroze), precum și despre structura patologiei extrahepatice.

Cu scop de evaluare a stării funcționale hepatice la toți bolnavii cu BCDF se determinau indicatorii sindromului de citoliză – ALT și AST (metoda unificată – Gudumac V. et al., 2008) și histidaza din serul sangvin (metoda Tabor și Mehler, în modificarea lui

V.A. Burobin, 1982). Pentru evaluarea sindromului de colestază erau examinate bilirubina și fracțiile acesteia (metoda diazometrică L. Iendrassik), colesterozolul (metoda S. Ilka) [Меньшиков В.В., 1987], trigliceridele (metoda fermentativă cu utilizarea seturilor-standard, Germania, la analizator automat din Finlanda), gama-glutamyltranspeptidazei (metoda fotometrică) (G. Szaszi, J. Perijn, 1974).

Rezultatele cercetării

Printre contingentul (1451 persoane) examinat predominau femeile – 67,84% (979). Vârsta majorității persoanelor examinate era mai mare de 40 ani – 91,38% (1326). Printre cei investigați predominau oameni cu masa corporală normală sau scăzută – 58,82% (868).

Numărul bolnavilor cu maladii cronice difuze ale ficatului în structura generală de persoane examinate a constituit 41,00% (595) și era mai mic decât numărul celor cu patologii extrahepatice (PEH) – 49,83% (723). Printre bolnavii cu BCDF predominau cei cu hepatopatii – 51,60% (307) și HC – 26,72% (159), mai rar era diagnosticată steatoza hepatică – 18,32% (109) și ciroza hepatică – 3,36% (20).

A fost studiată influența sexului, vârstei și masei corpului asupra caracterului maladiilor hepatice. Printre bărbații cu BCDF (209) mai frecvent se întâlneau bolnavii cu hepatite cronice (HC), 31,58% (66), comparativ cu frecvența acestei patologii la femei – 24,09% (93) (figura 4). În grupul persoanelor cu vârsta mai mică de 40 ani (45) predominau bolnavii cu HC – 53,33% (24), comparativ cu datele respective în grupul de persoane cu vârsta mai mare de 40 ani – 24,55% (135) (figura 5). Printre persoanele examinate cu vârsta mai mare de 40 ani (550) predominau hepatopatiile – 52,55% (289), comparativ cu numărul celor până la 40 de ani cu această patologie – 40,00% (18).

A prezentat interes determinarea caracterului maladiei hepatice în funcție de masa corporală (figura 6). În grupul de bolnavii cu greutate corporală normală sau scăzută (319), cu o frecvență mai mare erau diagnosticate hepatopatiile – 65,83% (210) și hepatite cronice – 30,09% (96). Răspândirea acestor maladii printre bolnavii cu supraponderali a constituit 35,14% (97) și 22,83% (63) respectiv. Totodată, steatoza hepatică mai des – în 38,77% (107) cazuri – se depista la persoanele cu masa corporală excesivă (276), comparativ cu răspândirea acesteia printre bolnavii fără prezența supraponderiei – 0,63% (2).

Numărul persoanelor practic sănătoase a fost relativ mic – 9,17% (133). Acest grup a servit drept grup de control la compararea indicatorilor sindroamelor de citoliză, colestază, imunoinflamator și hepatopriv în toate formele de BCDF menționate anterior.

Sindromul citolitic. În grupuri comparabile de bolnavi cu BCDF și la persoanele din lotul de control au fost studiați așa indicatori ai sindromului de citoliză ca ALT, AST și histidaza serului sanguin.

Analiza rezultatelor obținute arată cea mai mare activitate a ALT (55,41±5,68 Un/l) și AST (42,35±3,97 Un/l) a fost depistată în HC în comparație nu doar cu rezultatele din lotul de control (ALT – 25,23±1,26 Un/l, p<0,01 și AST – 20,08±1,06 Un/l, p<0,01), dar și cu valorile din grupele cu alte maladii hepatice. Activitatea ALT și AST în HC s-a dovedit a fi mai mare decât în hepatopatii (ALT – 39,62±1,59 Un/l, p<0,01; AST – 25,12±1,11 Un/l, p<0,01), steatoze (ALT – 39,79±2,56 Un/l, p<0,01; AST – 25,62±1,76 Un/l, p<0,01) și ciroze (ALT – 41,10±4,26 Un/l, p<0,01; AST – 22,25±1,55 Un/l, p<0,01) (figura 2).

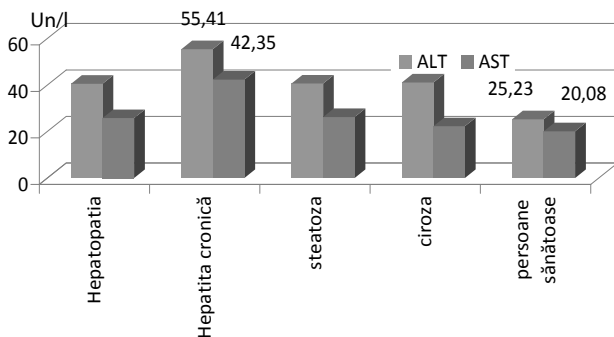


Figura 2. Activitatea transaminazelor în BCDF și lotul-martor

În ceea ce privește histidaza, activitatea maximală a fermentului s-a observat în grupul cu CH (8,96±0,34 un) (figura 3). În acest grup, activitatea histidazei era crescută, atât în comparație cu datele din lotul de control, cât și versus persoanele cu HC (4,85±0,22 un, p<0,01), hepatopatii (6,28±0,13 un, p<0,01), steatoză (6,01±0,17 un, p<0,01).

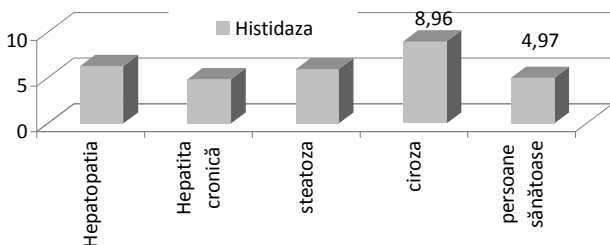


Figura 3. Activitatea histidazei în BCDF ale ficatului și lotul-martor

În toate grupurile examinate a fost studiată activitatea transaminazelor și histidazei în funcție de sex, vârstă, masa corpului. La bărbații ce suferă de CH, s-a depistat activitatea maximală atât a ALT (80,00±12,99 Un/l), cât și a AST (43,75±8,0 Un/l), comparativ cu datele respective obținute la femeii (ALT – 31,38±7,31 Un/l, p<0,01 și AST – 16,88±2,98 Un/l, p<0,05), precum și la bărbații din lotul de comparație

(ALT – 25,35±2,03 Un/l, p<0,01 și AST – 19,27±1,51 Un/l). O legitate analogică de majorare a activității ALT a fost depistată atât la grupul de bărbați cu hepatopatii (46,75±2,88 Un/l, p<0,01), cât și cu HC (69,02±9,13 Un/l, p<0,05), comparativ cu valorile în grupurile analogice de femeii (ALT – 35,68±1,84 Un/l, p<0,01 și 45,75±5,44 Un/l, p<0,01). La bolnavii cu HC de sex masculin la fel se determină tendința de creștere a AST (47,36±7,38 Un/l), comparativ cu femeile cu asemenea patologie hepatică (38,80±4,09 Un/l) (figurile 4, 5).

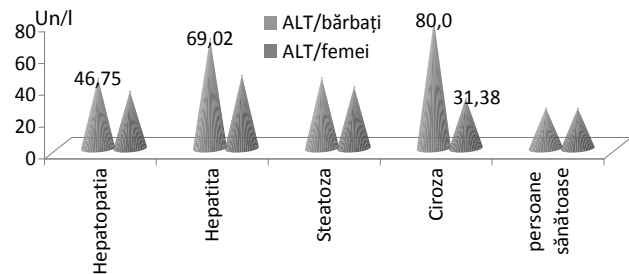


Figura 4. Activitatea ALT în funcție de sexul pacienților cu BCDF ale ficatului și lotul-martor

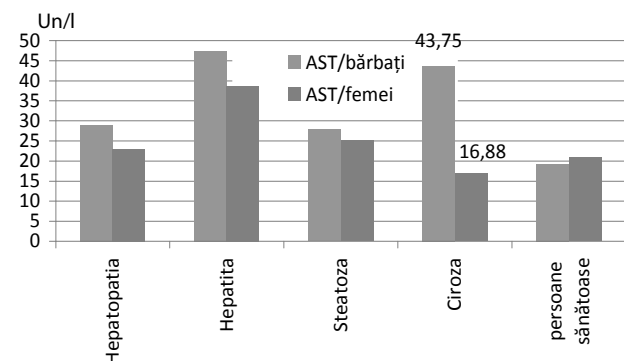


Figura 5. Activitatea AST în funcție de sexul pacienților cu BCDF ale ficatului și lotul-martor

În grupurile de comparație activitatea transaminazelor și histidazei nu prezenta diferență între bărbați și femeii.

La persoanele practic sănătoase cu vârsta mai mare de 40 de ani a fost determinată o majorare veridică a AST (21,28±1,27 Un/l), comparativ cu datele din lotul de persoane cu vârsta mai mică de 40 de ani (16,07±1,57 Un/l, p<0,05). Diferențe în activitatea ALT în funcție de vârsta persoanelor examinate nu au fost depistate. Influența vârstei asupra activității markerilor de citoliză s-a dovedit a fi cea mai exprimată în grupul de bolnavi cu HC mai mari de 40 de ani. La aceștia activitatea ALT (61,34±6,60 Un/l) și AST (47,09±0,58 Un/l) este semnificativ mai mare, comparativ cu cea a bolnavilor mai tineri de 40 de ani (23,64±2,38 Un/l, p<0,01; 16,96±1,58 Un/l, p<0,01) cu aceeași patologie, precum și versus datele privind persoanele din grupul de comparație cu vârstă identică (p<0,01 și p<0,01, respectiv) (figurile 6, 7).

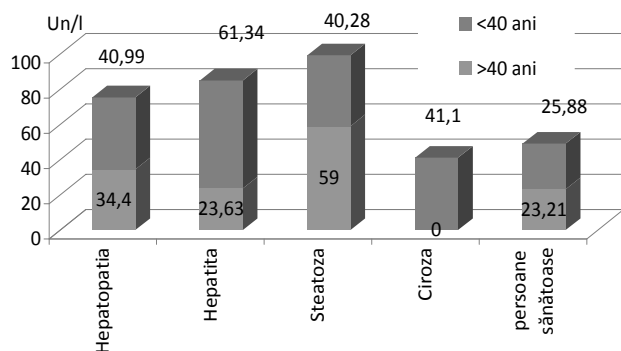


Figura 6. Activitatea ALT în funcție de vârstă la pacienții cu BCDF ale ficatului și în lotul-martor

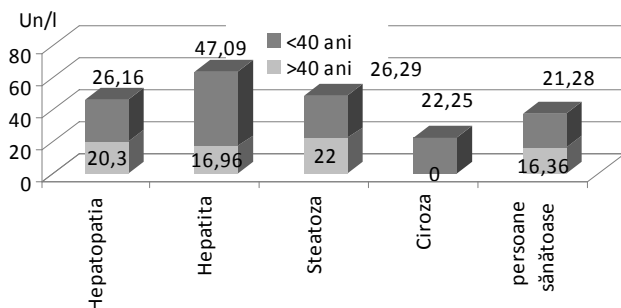


Figura 7. Activitatea AST în funcție de vârstă la pacienții cu BCDF ale ficatului și în lotul-martor

Tendință de majorare a activității histidazei în grupul de vârstă mai mare a fost depistată la fel la bolnavii cu CH, dar și cu steatoză ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Cât privește influența masei corporale asupra activității transaminazelor (ALT, AST), atât în grupul de comparație, cât și printre bolnavii cu hepatită cronică nu a fost depistată o asemenea influență (figurile 8, 9).

La bolnavii cu ciroză hepatică și supraponderali s-a depistat creșterea activității AST ($25,62 \pm 1,76$ Un/l, $p < 0,05$), comparativ cu datele respective la bolnavii fără exces ponderal ($19,73 \pm 1,20$ Un/l, $p < 0,05$). În caz de steatoză hepatică fără surplus ponderal s-a constatat creșterea ALT ($63,50 \pm 5,81$ Un/l, $p < 0,01$), AST ($42,50 \pm 2,57$ Un/l, $p < 0,01$), comparativ cu datele bolnavilor cu exces ponderal (ALT – $39,79 \pm 2,56$ Un/l, $p < 0,01$; AST – $25,62 \pm 1,76$ Un/l, $p < 0,01$). Totodată, activitatea histidazei în grupul dat de bolnavi supraponderali ($6,01 \pm 0,47$ Un, $p < 0,01$) s-a dovedit a fi majorată, spre deosebire de cei cu greutate corporală normală ($2,94 \pm 0,01$ Un).

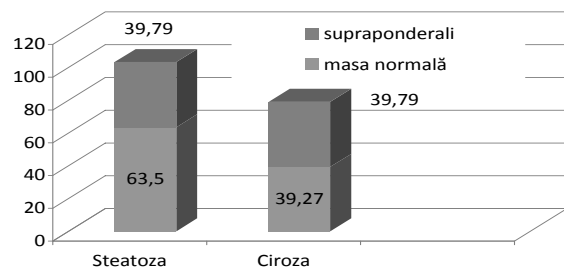


Figura 8. Activitatea ALT în funcție de masa corporală la pacienții cu BCDF

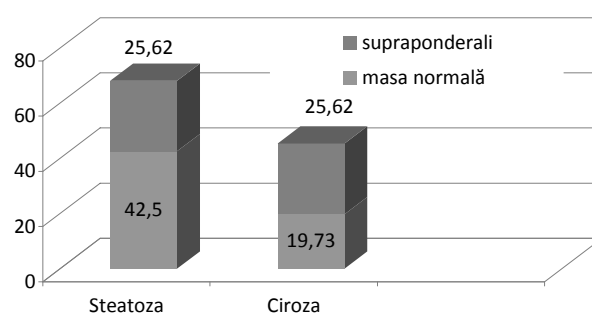


Figura 9. Activitatea AST în funcție de masa corporală la pacienții cu BCDF

Sindromul colestatic. Concomitent cu studierea indicatorilor de citoliză, în toate grupurile de bolnavi cu maladii cronice difuze hepatice au fost examinați unii indicatori ai sindromului de coleastăză. La bolnavii cu hepatite cronice a fost determinată creșterea nivelului colesterolului ($6,09 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,01$) și gama-glutamiltansaminotransferazei ($30,18 \pm 1,56$ Un/l, $p < 0,01$), comparativ cu valorile la persoanele sănătoase ($5,34 \pm 0,18$ mmol/l, $23,93 \pm 0,24$ Un/l respectiv) (figurile 10, 11). La pacienții cu hepatopatii și steatoză hepatică a fost determinată creșterea nivelului trigliceridelor ($3,76 \pm 0,84$ mmol/l, $p < 0,01$; $3,83 \pm 0,24$ mmol/l, $p < 0,01$), colesterolului ($5,84 \pm 0,14$ mmol/l, $p < 0,01$; $6,69 \pm 0,13$ mmol/l, $p < 0,01$) și a activității GGTP ($31,61 \pm 0,34$ Un/l, $p < 0,01$; $39,70 \pm 1,84$ Un/l, $p < 0,01$).

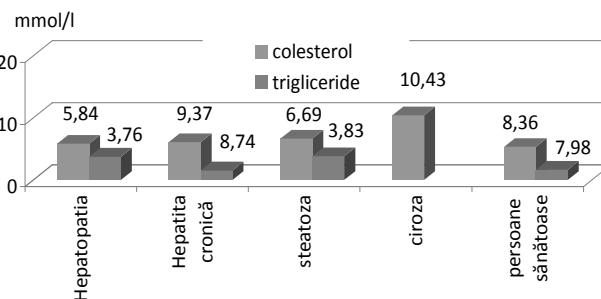


Figura 10. Colesterolul și trigliceridele în BCDF și lotul-martor

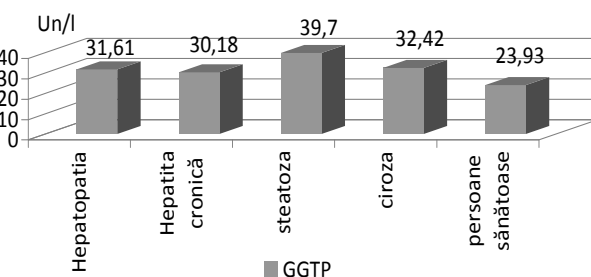


Figura 11. Activitatea GGTP în BCDF și lotul-martor

A fost stabilită influența sexului asupra nivelului unor indicatori ai coleastăzei în BCDF. La femeile cu HC, nivelul trigliceridelor ($1,81 \pm 0,31$ mmol/l, $p < 0,05$) a fost mai mare versus bărbații din acest grup ($0,95 \pm 0,20$ mmol/l). O tendință analogică de majorare a nivelului trigliceridelor și colesterolului

a fost depistată la persoanele de sex feminin în hepatopatii ($4,94 \pm 1,40$ mmol/l, $p < 0,01$; $6,36 \pm 0,15$ mmol/l, $p < 0,01$), steatoze hepatice ($2,09 \pm 0,52$ mmol/l, $p < 0,05$; $6,01 \pm 0,32$ mmol/l, $p < 0,05$), comparativ cu valorile respective la bărbați (figurile 12, 13). Activitate crescută a GGTP predomina însă printre persoanele de sex masculin cu hepatite cronice ($32,70 \pm 1,70$ Un/l, $p < 0,01$), hepatopatii ($33,72 \pm 0,90$ Un/l, $p < 0,01$), steatoză hepatică ($30,50 \pm 1,93$ Un/l, $p < 0,01$), comparativ cu rezultatele înregistrate la femeile din grupurile respective ($28,39 \pm 1,33$ Un/l; $30,30 \pm 0,65$ Un/l; $29,39 \pm 2,54$ Un/l) (figura 14).

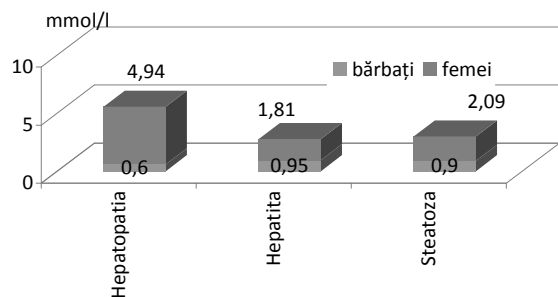


Figura 12. Trigliceridele în BCDF în funcție de sexul pacienților

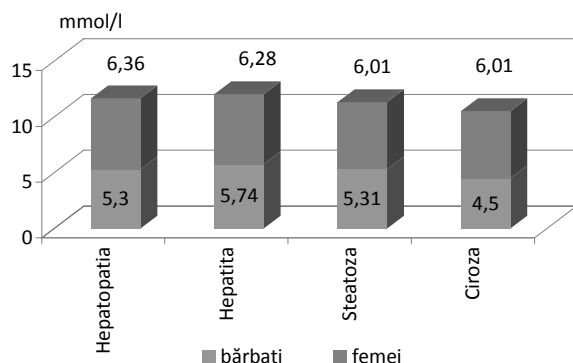


Figura 13. Colesterolul în BCDF în funcție de sexul pacienților

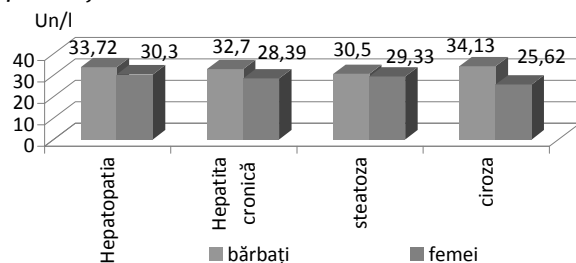


Figura 14. Activitatea GGTP în BCDF în funcție de sexul pacienților

În grupurile de bolnavi cu hepatite cronice, hepatopatii, ciroze hepatice nu a fost stabilită influența masei corpului asupra indicatorilor de colestază.

În grupurile examinate de bolnavi cu BCDF a fost determinată o interrelație a vârstei cu unii indicatori ai colestazei examinați. În hepatite cronice, la persoanele cu vârstă mai mare de 40 de ani, activitatea GGTP era mai mare ($31,76 \pm 1,80$ Un/l,

$p < 0,01$), comparativ cu bolnavii mai tineri de 40 de ani ($22,94 \pm 2,20$ Un/l) (figura 15). În steatoze hepatice, la pacienții mai vârstnici la fel se determina un nivel mai înalt al fermentului dat. La bolnavii cu hepatopatii cu vîrsta mai mare de 40 ani nivelul colesterolului ($5,95 \pm 0,23$ mmol/l, $p < 0,01$) era mai mare decât în grupul de bolnavi mai tineri de 40 de ani ($3,40 \pm 0,23$ mmol/l) (figura 16).

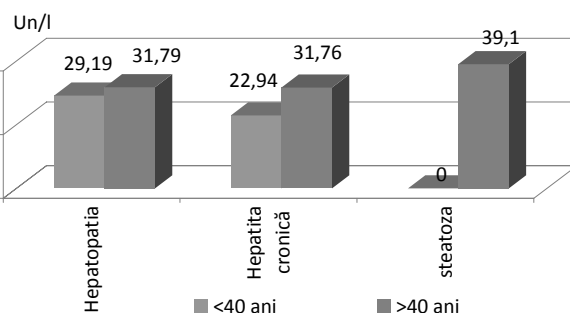


Figura 15. Activitatea GGTP în BCDF în funcție de masa corporală a pacienților

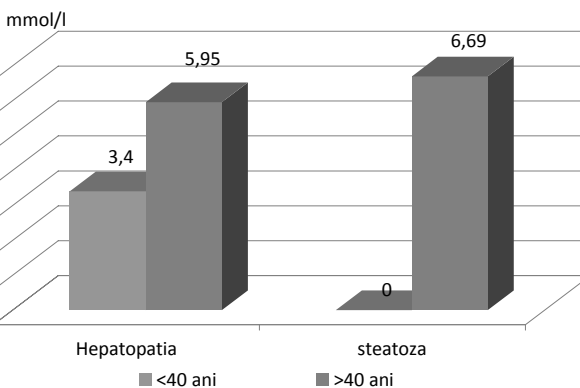


Figura 16. Colesterolul în BCDF în funcție de masa corporală a pacienților

Rezultatele prezentate indică influența sexului și a vârstei asupra nivelului trigliceridelor, colesterolului, GGTP în diverse forme ale BCDF.

Discuții

Analiza datelor clinice și de laborator ale celor 1451 de persoane din Republica Moldova au permis depistarea unei prevalențe înalte a bolilor cronice difuze ale ficatului – la 41,00% (595) din persoanele examinate. Rezultatele obținute indică faptul că adevărata morbiditate prin patologia hepatică printre populația republicii noastre diferă substanțial de informația oferită de Ministerul Sănătății al RM, bazată pe datele rapoartelor statistice. Aceste date relevă faptul că majoritatea bolnavilor cu HC nu știu despre prezența maladiei, nu se adresează medicului și nu profită de asistență medicală adecvată, fapt ce duce la transformarea bolii în CH, cu apariție ulterior a complicațiilor și la prognostic nefavorabil.

În Moldova, dintre factorii de risc care influențează substanțial dezvoltarea unui șir de maladii de

diferită genază evidențiem: masa corporală excesivă, nivelul înalt de colesterol, abuzul de alcool, fumatul, hipertensiunea arterială etc. [Mazur M. și coaut., 2009].

Morbiditatea mai mare a bărbaților prin hepatite cronice se referă nu doar la infectarea cu virusul VHB, dar și la infecția cu VHC [Reau N., Poordad F., 2007]. Examinarea a 1137 bolnavi cu HC C a evidențiat predominarea bărbaților (58%) cu vârsta mai mare de 40 de ani [Sinn D.H. et al., 2008].

Rezultatele obținute în studiul nostru au arătat că printre bolnavii din grupul de bolnavi cu vârsta mai mare predominau hepatopatiile, iar la persoanele mai tinere de 40 de ani era diagnosticată cu o frecvență mai mare hepatita cronică. În majoritatea studiilor realizate în diferite țări a fost demonstrat faptul că vârsta mai mare de 40 de ani și masa corporală excesivă trebuie privite drept factori de progresare a HC de etiologie HBV în CH [Fattovich, 2008] și VHC [Reau N., Poordad F., 2007], fapt ce trebuie luat în considerație la supravegherea bolnavilor cu acești factori de risc (sex, vârstă, masă corporală excesivă).

Analiza activității ALT și AST realizată în studiul prezentat a pus în evidență valori maxime ale acestora la persoanele de sex masculin care sufereau de CH, hepatopatii și HC, comparativ cu datele respective la femei. Perillo R.P., Jacobson J.M. (2007) consideră că majorarea nivelului ALT și AST peste 20-29 Un/l la bărbați și peste 30-39 Un/l pentru ambele sexe sporește semnificativ riscul de mortalitate în bolile cronice hepatice. În cazul activității transaminazelor mai mici de 29-30 Un/l crește rata de supraviețuire a bolnavilor.

În cirozele hepatice, activitatea ALT, iar în HC – a ALT și AST este cu mult mai mare decât cifrele 30-39 Un/l menționate mai sus. Așadar, este necesară o atenție sporită în privința tratamentului bolnavilor din aceste grupuri. Valorile ALT la bolnavii cu steatoză hepatică și hepatopatii s-au dovedit a fi la limita superioară a normei admisibile. Bolnavii din aceste grupuri necesită un control clinic și de laborator în dinamică. Majoritatea savanților consideră că estrogenii produși în organismul feminin posedă acțiune protectoare contra progresării HC de etiologie virală și a steatohepatitelor în CH [Shimizu J., Ito S., 2007]. Estradiolul (E_2) și derivații săi sunt antioxidanți endogeni puternici, care micșorează oxidarea peroxidică a lipidelor în ficat și în serul sanguin [Lacort M. et al., 1995; Yoshino K. et al., 1987; Shimizu I., Ito S., 2007].

În studiul nostru, la bolnavii cu BCDF și în lotul de control a fost determinată activitatea histidazei – unul dintre cei mai sensibili fermenți hepatici organospecifici, care reflectă în special funcția mitocondrii [V.-T. Dumbrava, 1993], „centralei energetice” a hepatocitelor, și care reacționează sensibil la acțiunea majorității agenților nocivi străini organismului

(virusi, alcool, medicamente, hipoxie). Activitatea maximă a histidazei a fost depistată în ciroze hepatice și în hepatopatii, ceea ce cu siguranță denotă și implicarea mitocondriilor hepatocitului în evoluția procesului patologic din ficat.

Studierea markerilor de colestază în hepatita cronică a depistat majorarea considerabilă a fracțiilor bilirubinei și GGTP, în special la bărbați, la bolnavi cu vârsta mai mare de 40 de ani.

În steatoza ficatului, predominant la femei și pacienți cu exces al masei corporale, simptomele colestazei sunt mai evidențiate (majorarea bilirubinei directe, GGTP, trigliceridelor, colesterolului).

Datele prezentate demonstrează prezența colestazei hepato-celulare la bolnavii HC și steatoza ficatului, ca urmare a încălcării componentelor de bază ale secreției biliare în hepatocitele alterate. Posibil, apare alterarea excreției biliare din sistemul transportului celular canalicular și/sau a excreției apicale a canalelor biliare mici. Această ipoteză confirmă creșterea fracției directe a bilirubinei.

Există părerea că creșterea activității GGTP în bolile ficatului este legată cu alterarea membranei celulare a hepatocitului, cu eliberarea ulterioară exprimată a fermentului membrano-ligant, datorită acțiunii detergente a acizilor biliari [Goldberg D.M. et al., 1975; Tate S.S. et al., 1976; Weiss J.S. et al., 1983; Turley S.D. et al., 1988; Trainer M. et al., 1988].

În steatoza ficatului la persoane cu exces de masă corporală, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia pot provoca apariția sindromului metabolic [Ройтберг Г. Е., 2007; Grib L., 2010] și/sau insulinorezistenței [Lupasco Iu., 2013]. Se presupune că sinteza GGTP poate fi stimulată de excesul de lipide în ficat GGTP [Ortega E. et al., 2006], ca urmare a leziunii hepatocitelor.

Posibil că în acest proces este implicată oxidarea peroxidică a lipidelor activată cu majorarea compensată a glutatonei și excesul sintezei GGTP. A fost dovedit în experiment că fermentul dat joacă un rol important în protecția antioxidantă a celulelor ficatului [Karp D.R. et al., 2001].

Concluzii

1. La examinarea a 1451 de persoane din diverse regiuni ale Republicii Moldova, maladii cronice ale ficatului au fost depistate în 41,00% (595) cazuri.

2. Printre bolnavii cu maladii cronice difuze ale ficatului predominau cei cu hepatopatii (51,60%) și hepatite cronice (26,72%), mai rar a fost diagnosticată steatoza hepatică (18,32%) și ciroza hepatică (3,36%).

3. A fost stabilită relația dintre frecvența și caracterul patologiei hepatice depistate și sexul, vârsta și masa corporală a pacienților. Printre bărbații cu BCDF predominau bolnavii cu hepatite cronice.

4. În BCDF a fost determinată o activitate maximă a ALT și AST în hepatitele cronice, iar a histidazei – în ciroza hepatică, comparativ cu valorile respective în alte grupuri de bolnavi cu patologie hepatică sau la persoanele sănătoase.

a) La bolnavii cu CH, HC și hepatopatii a fost stabilită influența sexului masculin asupra activității crescute a transaminazelor, comparativ cu datele respective la femei.

b) În hepatita cronică, la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani activitatea transaminazelor s-a dovedit a fi semnificativ mai mare, comparativ cu cei mai tineri de 40 de ani.

5. În hepatita cronică s-a depistat un nivel mai crescut al colesterolului, fracției conjugate a bilirubinei și al gama-glutamyltranspeptidazei, comparativ cu valorile respective la persoanele sănătoase. Majorare semnificativă a indicatorilor de colestază a fost înregistrată la bărbați și la persoane cu vârsta mai mare de 40 de ani.

a) În hepatopatii și steatoză hepatică a fost determinată o majorare certă a nivelului fracției conjugate a bilirubinei, trigliceridelor, colesterolului, gama-glutamyltranspeptidazei, comparativ cu valorile din grupul de control. Aceste modificări sunt mai evidente în steatoza hepatică, comparativ cu alte forme de BCDF.

b) La bolnavii cu steatoză hepatică, cel mai mare nivel al trigliceridelor și colesterolului s-a înregistrat la persoanele de sex feminin și cu obezitate, iar activitatea GGTP a fost maximală la bărbați și la persoanele cu exces ponderal.

6. La supravegherea în dinamică a bolnavilor cu BCDF, în primul rând cu HC, CH și steatoză hepatică, este necesar să se țină cont de factorii de risc – sexul masculin, vârsta mai mare de 40 de ani, activitatea transaminazelor (ALT și AST), GGTP, colesterolului, trigliceridelor și, la posibilitate, histidazei sangvine.

Bibliografie

- Dong Hyun Sinn, Seung Woon Paik, Pung Kang, Jae Sook Kil, Sang Un Park et al. *Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C*. In: Liver International, 2008, ISSN 1478-3223, p. 1363-1369.
- Dumbrava V.-T., Proca N., Lupașco Iu., Harea Gh. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova*. In: Materialele Congresului III Național de Gastroenterologie cu participare internațională. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2013, nr. 5(50), p. 7-12.
- Fattovich G., Pasina M., Cusumano C. *Natural history of chronic hepatitis B. Ceska a slovenska gastroenterologie a hepatologie*. Abstracts of Prague Hepatology Meeting. 2008, September 18-th–20-th, suppl. 2, p. 72-74.
- Goldberg D.M., Martin J.V. *Role of γ -glut amyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease*. In: Digestion, 1975; nr. 12, p. 232.
- Grib L. *Sindromul metabolic: considerații patogenetice, clinice și de diagnostic* (monografie). Chișinău, 2010, 166 p.
- Gudumac V., Niguleanu V., Caragia S., Tagadiuc O., Varticean A. *Investigații biochimice (elaborare metodică)*. Chișinău, 2008, 72 p.
- Karp D.R., Shimooku K., Lipsky P.E. *Expression of gamma-glytamyl transpeptidase protects. Ramos β -cells from oxidation induced cell death*. In: J. Biol. Chem., 2001; nr. 276, p. 3798-3804.
- Lacort M., Leal A.M., Liza M., et al. *Protective effect of estrogens and catecholestrogens against peroxidative membrane damage in vitro*. In: Lipids, 1995; nr. 30, p. 141-146.
- Lupașco Iu. *Insulin resistance in chronic hepatitis C. Gastrointestinal disorders in the metabolic syndrome: from empirical observation to evidence based management* (Internation. Workshop), 27.II–1.III.2013, Cluj-Napoca, p. 79-101.
- Mazur M., Revenco V., Ciocanu M., Dumbrava V., Chicu V., et al. *Prevention and control of non-communicable disease in Republic of Moldova*. Chisinau, 2009, 44 p.
- Ortega E., Koska J., Salbe A.D., Tataranni P.A., Bunt J.C. *Links serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006; nr. 91, p. 1419-1422.
- Perillo R.P., Jacobson J.M. *Halting the Natural History of Hepatitis B Viral infection: A Paradigm Shift*. Seminars in Liver Disease, 2007, vol. 27, p. 3-8.
- Reau N., Poordad Fred. *Hepatitis C and the effects of an aging population*. In: Medscape Gastroenterology, 2007, p.1-5. www.medscape.com
- Shimizu I., Ito S. *Protection of estrogens against the progression of chronic liver diseases*. In: Hepatology Research, 2007, nr. 37, p. 239-247.
- Tate S.S., Thompson G.A., Meister A. *Recent studies on γ -glut amyl transpeptidase*. In: Arias I.M., Jacoby W.B., eds. Glutathione metabolism and function. New-York: Raven Press, 1976; 45 p.
- Trainer M., Meier P.J., Boyer J.L. *Molecular pathogenesis of cholestasis*. In: N. Engl. J. Med., 1988; nr. 339, p. 1217.
- Turley S.D., Dietschy J.M. *The metabolism and excretion of cholesterol by the liver*. In: Arias I.M., Jacoby W.B., Popper H., et al. The liver biology and pathology, New-York: Raven, 1988; p. 617-641.
- Weiss J.S., Gautam A., Lauff J.J., et al. *The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia*. In: N. Engl. J. Med., 1983; nr. 309 147 p.
- Yoshino K., Komura S., Watanabe I., et al. *Effect of estrogens on serum and liver peroxide levels in mice*. In: J. Clin. Biochem. Naturs, 1987, nr. 3, p. 233-239.
- Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. *Лабораторные методы исследования в клинике (справочник)*. Москва: Изд. Медицина, 1987, 368 с.
- Ройтберг Г.Е. *Метаболический синдром*. Москва: МЕД пресс-информ, 2007; 224 с.
- Яхонтова О.И., Шубина М.Э., Валенкевич Л.Н., Баранова Л.В., Вунш Н.В., Луковникова С.Ф. *Значимость факторов риска в развитии хронических вирусных гепатитов В и С*. В: РЖГГК, 2002, № 5, с. 29-34.

DIAGNOSTICUL HEPATITELOR CRONICE ȘI ALTOR FORME DE BOLI CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI, DETERMİNATE PRIN EXAMEN PROFILACTIC AL POPULAȚIEI SĂNĂTOASE

Iulianna LUPAȘCO,

Laboratorul Gastroenterologie,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

Diagnosis of chronic hepatitis and other forms of chronic diffuse liver diseases in preventive examination of healthy people

The 1451 individuals (who considered themselves healthy people) have been evaluated. Chronic liver diseases were detected in 41,00% (595), including: hepatopathy – 51,60%, chronic hepatitis (CH) – 26,72%, steatosis – 18,32%, liver cirrhosis – 3,36%. In chronic hepatitis, hepatopathies, steatosis and cirrhosis were found increased IgM and CIC levels. Increased IgG data were more noticeable in liver cirrhosis. In chronic hepatitis, hepatopathies and liver steatosis was noticed the decreased pseudocholinesterase activity, more significant in liver cirrhosis, concomitant with a decreased level of total protein. Patients with chronic hepatitis, hepatopathy and especially liver cirrhosis had marked decrease of ceruloplasmin concentration. It was found the influence of gender, age, weight of the patients at the level of the studied markers on studied syndromes of immune inflammation and hepatic depression. Patients with changes in immunological and hepatic functional tests require detailed examination with following monitoring.

Keywords: chronic hepatitis, chronic diffuse liver disease, immune inflammation, syndrome of hepatic depression

Резюме

Диагностика хронических гепатитов и других форм хронических диффузных заболеваний печени, выявленных в ходе профилактического осмотра здоровых лиц

Обследовано клиничко-параклинически 1451 человек, считающих себя здоровыми. Хроническая патология печени выявлена в 41,00% (595) случаев, в том числе: гепатопатия – 51,60%, хронический гепатит (ХГ) – 26,72%, стеатоз – 18,32%, цирроз печени (ЦП) – 3,36%. При ХГ, гепатопатиях, стеатозе и циррозе печени обнаружено повышение IgM и ЦИК. Увеличение IgG заметнее при ЦП, а IgE – при гепатопатиях. При ХГ, гепатопатиях, стеатозе наблюдается снижение активности псевдохолинэстеразы, более значимое при ЦП, сочетающееся с уменьшением содержания общего белка. У больных ХГ, гепатопатиями и особенно при ЦП отмечено уменьшение концентрации церулоплазмينا. Установлено влияние пола, возраста, массы пациентов на уровень маркеров печеночных синдромов иммунного воспаления и гепато-депрессии. Больные с изменениями

иммунологических показателей, данных отражающих функциональное состояние печени, нуждаются в детальном обследовании и последующем динамическом наблюдении.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, хронический гепатит, основные печеночные синдромы

Introducere

Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroză hepatică este în creștere continuă. În țările economic dezvoltate, ciroza hepatică reprezintă una dintre cele 6 cauze principale de deces.

În Republica Moldova, situația este și mai gravă. Mortalitatea prin bolile aparatului digestiv se plasează printre principalele cauze de deces în structura mortalității, ocupând locul 3 – după maladiile cardiovasculare și tumori – în structura mortalității generale printre populația adultă. După indicii mortalității prin ciroză hepatică, țara noastră ocupă un loc de frunte în lume (WHO, 2008).

În pofida perfecționării permanente a metodelor de diagnosticare și tratament al bolilor hepatice cronice, morbiditatea prin aceste maladii în țara noastră rămâne destul de înaltă. Totuși, se observă o tendință de micșorare a mortalității prin ciroze hepatice în perioada 2002 (86,6 la 100.000 populație) – 2012 (81,6 la 100.000 populație). În acelaș timp, printre populația din mediul rural reducerea a mortalității nu se înregistrează. În anul 2011, mortalitatea prin maladii ale ficatului în localitățile rurale constituia 91,1 la 100.000 populație, pe când în localitățile urbane – 46,2 la 100.000 populație. În 2012 acești indici au crescut până la 96,0 și 41,8 la 100.000 populație, respectiv.

În contextul celor expuse, a fost pus scopul de a studia frecvența și caracterul celor mai răspândite forme ale bolilor cronice difuze hepatice (inclusiv ale hepatitelor cronice), în contingentul de persoane care se consideră practic sănătoase, prin screening clinic și de laborator.

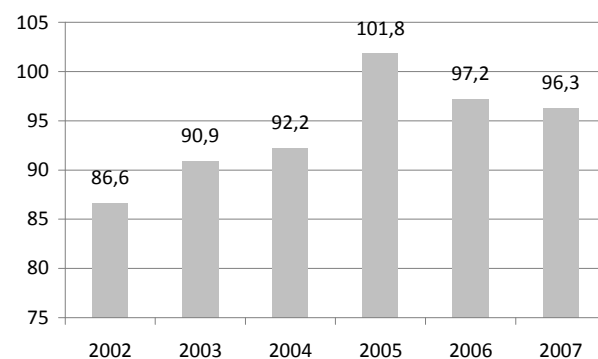


Figura 1. Dinamica indicilor mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice la 100.000 populație în Republica Moldova, în perioada 2002-2012

Material și metode

A fost efectuată examinarea profilactică a 1451 persoane din diverse regiuni ale Moldovei, ce se considerau practic sănătoase. Pentru aceasta a fost elaborată o anchetă-protocol specială, care conținea informații despre locul de trai al persoanelor examinate, profesie, sex, vârstă, masa corpului, noxe casnice și profesionale, maladii suportate, predispoziție către bolile hepatice sau ale altor sisteme. Au fost la fel studiați factorii de risc implicați în dezvoltarea patologiei hepatice, anamneza obstetricală (la femei). În protocol au fost introduse simptomele și sindroamele clinice caracteristice atât pentru maladiile hepatice, cât și extrahepatice.

Cu scop de evaluare a stării funcționale hepatice la toți bolnavii cu BCDF au fost determinați indicatorii sindromului de citoliză (ALT, AST, histidaza serică). Pentru evaluarea sindromului de coleastăză, au fost examinate bilirubina și fracțiile acesteia, colesterolul, trigliceridele, gama-glutamiltanspeptidaza.

Sindromul imunoinflamator a fost apreciat în baza următorilor parametri: cantitatea de imunoglobuline IgG, M, A (prin metoda imunodifuziei radiale în gel după Mancini, 1965), IgE (metoda radioimună), cu folosirea seturilor-standard *Phadebas IgE Prist*. Metoda este bazată pe reacția dintre IgE cu anticorpi specifici, marcate cu radionuclid. La pacienții sănătoși, concentrația IgE nu depășește limita 100 un/ml. Nivelul complexelor imune a fost circulant prin metoda precipitării cu soluție de polilitenglicol (metoda Grivenici I.A.). Prezența (absența) sindromului hepatopriv a fost stabilită prin indicii: proteina generală (totală) (metoda biuretă), colinesteraza (metoda după Sveșnikov V.A., Beker, 1965), ceruloplasmina (metoda după Ravin H.A., 1961 în modificarea Скуя H., 1976).

Rezultatele cercetării

În contingentul (1451 de persoane) examinat predominau femeile – 67,84% (979). Vârsta majorității persoanelor era mai mare de 40 de ani – 91,38% (1326). Printre cei investigați predominau oameni cu masa corporală normală sau scăzută – 58,82% (868).

Bolnavii cu maladii cronice difuze ale ficatului în structura generală a persoanelor examinate au constituit 41,00% (595) – număr mai mic decât cel al bolnavilor cu patologia extrahepatice (PEH) – 49,83% (723). Printre bolnavii cu BCDF predominau persoanele cu hepatopatii – 51,60% (307) și HC – 26,72% (159), mai rar era diagnosticată steatoza hepatică – 18,32% (109) și ciroza hepatică – 3,36% (20) (figura 2).

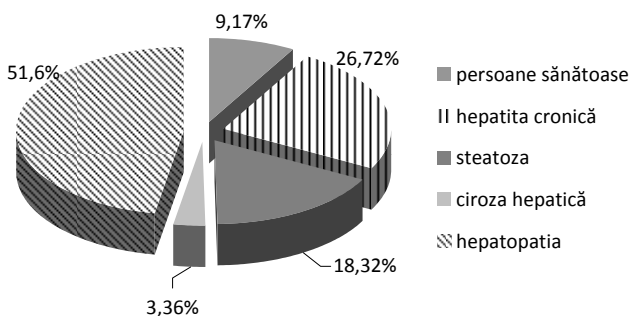


Figura 2. Boli cronice difuze ale ficatului și persoanele practic sănătoase

A fost studiată influența sexului, vârstei și masei corpului asupra caracterului maladiilor hepatice. Printre bărbații cu BCDF (209) mai frecvent se întâlneau bolnavi cu hepatite cronice (HC), 31,58% (66), comparativ cu frecvența acestei patologii la femei – 24,09% (93) (figura 3). În grupul persoanelor cu vârsta mai mică de 40 ani (45), predominau bolnavii cu HC – 53,33% (24), comparativ cu datele respective în grupul celor cu vârsta mai mare de 40 ani – 24,55% (135) (figura 4). Printre persoanele examinate cu vârsta peste 40 de ani (550) predominau hepatopatiile – 52,55% (289), comparativ cu numărul celor până la 40 ani cu această patologie – 40,00% (18).

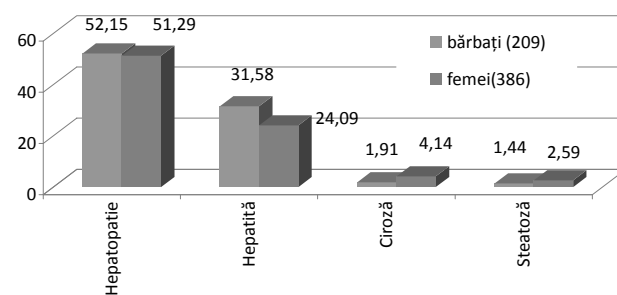


Figura 3. Caracterul patologiei hepatice în funcție de sex

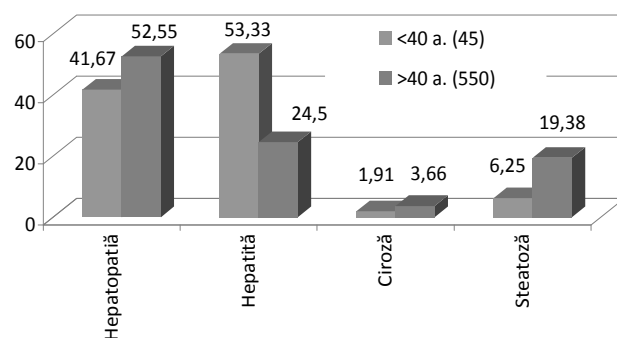


Figura 4. Caracterul patologiei hepatice în funcție de vârstă

A prezentat interes determinarea caracterului maladiei hepatice în funcție de masa corporală. În grupul de bolnavi cu greutate corporală normală sau scăzută (319), erau diagnosticate cu o frecvență mai mare hepatopatiile – 65,83% (210) și hepatitele

cronice – 30,09% (96). Răspândirea acestor maladii printre bolnavii supraponderali a constituit 35,14% (97) și 22,83% (63) respectiv. Totodată, steatoza hepatică mai des – 38,77% (107) cazuri – se depista la persoanele cu masa corporală excesivă (276), comparativ cu răspândirea acesteia printre bolnavii fără prezența supraponderiei – 0,63% (2).

Procentul persoanelor practic sănătoase a fost relativ mic – 9,17% (133). Acestea au servit drept grup de control la compararea indicatorilor sindroamelor de citoliză, coleastăză, imunoinflamator și hepatoprov în toate formele de BCDF menționate anterior.

Sindromul imunoinflamator. La pacienții cu HC a fost diagnosticată creșterea IgM ($1,94 \pm 0,04$ g/l, $p < 0,01$) comparativ cu lotul-martor ($1,40 \pm 0,07$ g/l). În HC a fost depistată și majorarea complexelor imunocirculante ($234,20 \pm 5,70$ un în comparație cu datele în grupul de control ($104,00 \pm 1,02$ un, $p < 0,01$). La bolnavii cu hepatopatii și ciroză hepatică (CH) de asemenea a fost descoperită creșterea IgM ($1,84 \pm 0,06$ g/l, $p < 0,01$) (figurile 5, 6, 7).

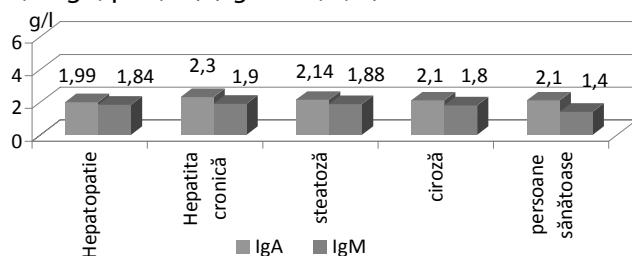


Figura 5. Indicii IgA, IgM în BCDF ale ficatului și lotul-martor

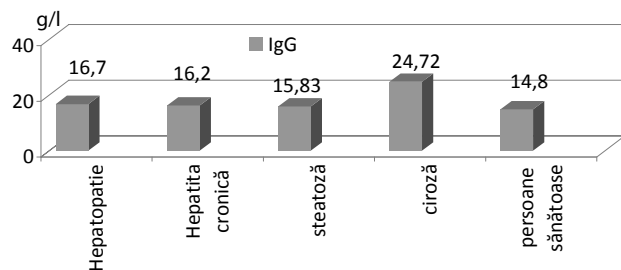


Figura 6. Indicele IgG în BCDF ale ficatului și lotul-martor

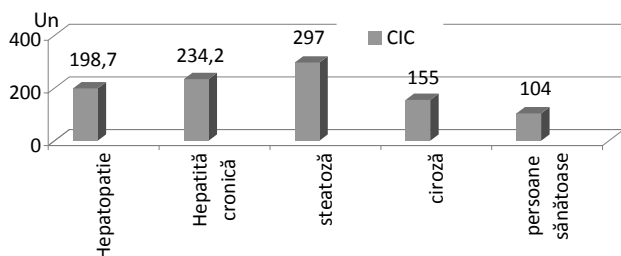


Figura 7. Indicele CIC în BCDF ale ficatului și lotul-martor

Analiza comparativă a indicilor imunității umorale a arătat unele diferențe în funcție de sexul pacienților (figurile 8, 9). În HC la femei, IgM a avut valori mai mari ($2,20 \pm 0,19$ g/l) versus da-

tele la bărbați ($1,49 \pm 0,15$ g/l, $p < 0,05$). În același timp, la bărbați concentrația CIC a fost mai mare ($390,67 \pm 87,51$ un, $p < 0,05$) comparativ cu indicele la femei ($184,79 \pm 30,12$ un).

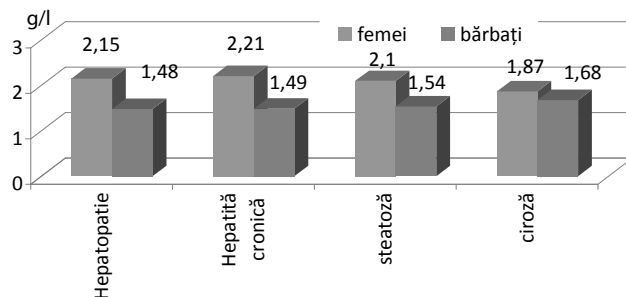


Figura 8. Activitatea IgM în BCDF în funcție de sexul pacienților

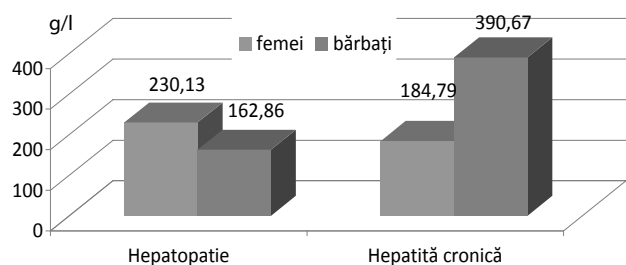


Figura 9. Activitatea CIC în BCDF în funcție de sexul pacienților

Vârsta, de asemenea, a influențat concentrația imunoglobulinelor. La pacienții cu HC, nivelul IgM printre persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani ($1,97 \pm 0,05$ g/l, $p < 0,01$) a depășit indicii similari la pacienții sub 40 de ani ($1,37 \pm 0,08$ g/l), iar IgG au fost majorate la bolnavii mai tineri ($18,50 \pm 0,43$ g/l, $p < 0,01$) versus contingentului cu vârsta peste 40 de ani ($16,02 \pm 0,57$ g/l, $p < 0,01$) (figura 10).

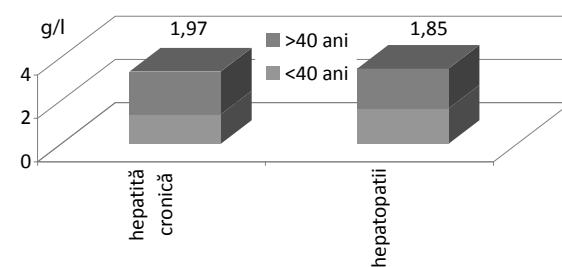


Figura 10. Activitatea IgM în BCDF în funcție de vârsta pacienților

Surplusul de masă corporală a avut impact asupra indicilor studiați la pacienții cu HC. IgE a fost majorat la bolnavii supraponderali ($194,41 \pm 24,80$ un/ml, $p < 0,01$) versus pacienții fără exces de masă corporală ($164,61 \pm 6,79$ kiu/l). Concentrația CIC a fost mai mare la persoanele HC cu masa corporală normală ($275,00 \pm 8,16$ un) versus cei supraponderali ($161,67 \pm 9,86$ un, $p < 0,01$). La pacienții cu hepatopatii, CH IgM ($1,84 \pm 0,06$ g/l, $p < 0,01$; $1,82 \pm 0,06$ g/l, $p < 0,01$)

și IgG ($16,67 \pm 0,53$ g/l, $p < 0,01$; $24,73 \pm 0,94$ g/l, $p < 0,01$) sunt ridicate versus lotul de control.

La bolnavii cu hepatopatii, cu vârsta după 40 de ani, a fost depistată creșterea concentrației de IgA ($2,02 \pm 0,09$ g/l, $p < 0,01$) și IgE ($245,22 \pm 4,49$ un/ml, $p < 0,01$), în comparație cu persoanele până la 40 ani (IgA – $1,68 \pm 0,06$ g/l, $p < 0,01$; IgE – $56,50 \pm 5,20$ un/ml, $p < 0,01$). La pacienții supraponderali din această grupă de asemenea a fost diagnosticată creșterea IgA ($2,09 \pm 0,06$ g/l, $p < 0,05$) și IgE ($334,25 \pm 38,83$ un/ml, $p < 0,01$) fără surplus ponderal (IgA – $1,94 \pm 0,05$ g/l, $p < 0,05$; IgE – $200,32 \pm 8,68$ un/ml, $p < 0,01$). La persoanele cu steatoză a fost depistată majorarea IgM ($1,88 \pm 0,002$ g/l, $p < 0,01$), îndeosebi la sexul feminin ($2,11 \pm 0,19$ g/l, $p < 0,01$) versus lotul de control ($1,43 \pm 0,08$ g/l, $p < 0,05$) și bărbații ($1,55 \pm 0,09$ g/l, $p < 0,01$) din această grupă.

La pacienții cu ciroză hepatică de asemenea a fost constatată creșterea IgM ($1,83 \pm 0,07$ g/l, $p < 0,01$) și IgG ($24,74 \pm 0,95$ g/l, $p < 0,01$), care a fost mult mai mare în comparație cu alte forme BCDF ale ficatului și lotul-martor. La femeii cu CH, IgA și IgM (IgA – $2,16 \pm 0,11$ g/l, $p < 0,01$; IgM – $1,88 \pm 0,05$ g/l, $p < 0,05$) sunt majorate, în comparație cu indicele la bărbați (IgA – $1,69 \pm 0,12$ g/l, $p < 0,01$; IgM $1,68 \pm 0,08$ g/l, $p < 0,05$). Totodată, la bărbați IgG este mai mare ($28,67 \pm 1,37$ g/l, $p < 0,01$) versus datele la femeii cu CH ($23,25 \pm 1,78$ g/l).

Sindromul hepatopriv. La pacienții cu HC nu există diferențe semnificative în concentrația proteinei totale comparativ cu persoanele sănătoase. Însă s-au depistat scăderi ale activității colinesterazei ($150,04 \pm 5,86$ mmol/l, $p < 0,01$) versus lotul-martor ($184,68 \pm 6,41$ mmol/l, $p < 0,01$). În HC se determină valori mai scăzute ale ceruloplasminei ($326,21 \pm 4,08$ mg/l, $p < 0,05$), comparativ cu cele din lotul de control ($336,85 \pm 2,99$ mg/l, $p < 0,05$).

La bolnavii cu hepatopatii activitatea colinesterazei ($143,24 \pm 5,74$ mmol/l, $p < 0,01$) și ceruloplasmina sunt scăzute ($326,44 \pm 2,96$ mg/l, $p < 0,05$) comparativ cu persoanele sănătoase (colinesteraza – $184,68 \pm 6,41$ mmol/l, $p < 0,01$; ceruloplasmina – $336,85 \pm 2,99$ mg/l, $p < 0,05$) (figurile 11, 12).

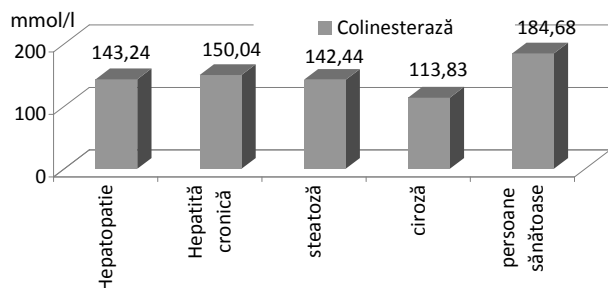


Figura 11. Activitatea colinesterazei în BCDF ale ficatului și lotul-martor

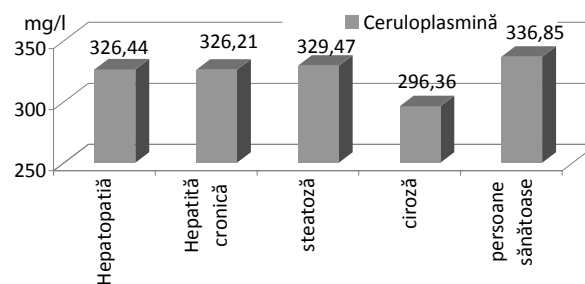


Figura 12. Activitatea ceruloplasminei în BCDF ale ficatului și lotul-martor

La bolnavii cu steatoză hepatică și, îndeosebi, în CH ($113,83 \pm 4,04$ mmol/l, $p < 0,01$), activitatea colinesterazei ($142,44 \pm 6,38$ mmol/l, $p < 0,01$) și a ceruloplasminei ($296,36 \pm 4,47$ mg/l) sunt scăzute versus aceste valori în lotul-martor. În ciroza hepatică a fost depistată diminuarea proteinei totale ($74,45 \pm 0,95$ g/l, $p < 0,01$) și ceruloplasminei ($296,36 \pm 4,43$ mg/l, $p < 0,01$) versus lotul-martor și grupele cu CH ($p < 0,01$; $p < 0,01$) și hepatopatii ($p < 0,01$; $p < 0,01$). Activitatea colinesterazei este mai scăzută la bolnavii cu hepatopatii de sex feminin ($p < 0,01$). La femeii cu steatoză hepatică a fost stabilită scăderea proteinei totale comparativ cu bărbații.

Cercetarea a pus în evidență diferențe ale activității colinesterazei și ceruloplasminei în funcție de sexul pacienților în HC. Astfel femeile au avut valori de colinesterază ($137,23 \pm 5,99$ mmol/l) mai scăzute, comparativ cu bărbații ($173,00 \pm 11,14$ mmol/l, $p < 0,05$) (figurile 13, 14).

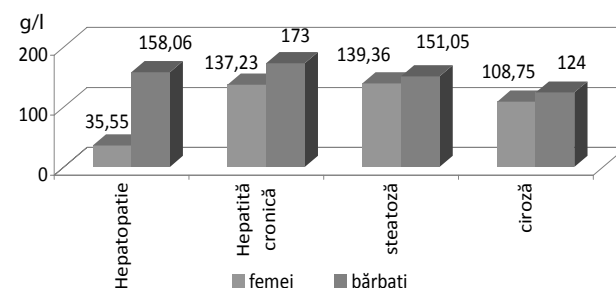


Figura 13. Activitatea colinesterazei în BCDF în funcție de sexul pacienților

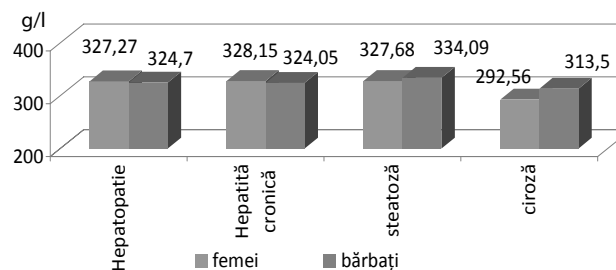


Figura 14. Activitatea ceruloplasminei în BCDF în funcție de sexul pacienților

Concentrația proteinei totale la bolnavii cu HC cu vârsta mai mare de 40 de ani ($77,02 \pm 0,85$ g/l) a fost mai joasă versus pacienții mai tineri ($82,00 \pm 1,38$

g/l, $p < 0,01$), iar ceruloplasmina ($327,70 \pm 4,19$ mg/l) în grupa de vârstă a avut valori mai înalte versus pacienți sub 40 de ani ($297,25 \pm 5,13$ mg/l, $p < 0,01$) (figurile 15, 16).

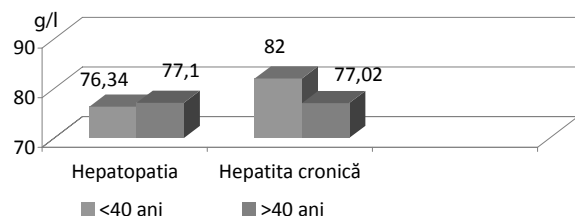


Figura 15. Activitatea proteinei totale în BCDF în funcție de vârsta pacienților

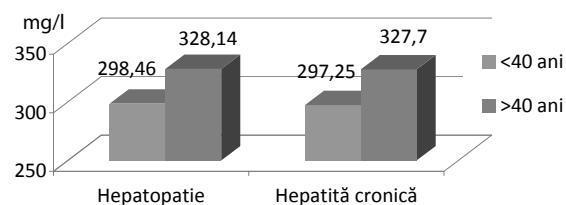


Figura 16. Activitatea ceruloplasminei în BCDF în funcție de vârsta pacienților

Influența masei corporale asupra indicilor sindromului hepatopriv nu a fost depistată în HC. Au fost comparați toți markerii sindromului hepatopriv la bolnavii cu HC în raport cu alte maladii cronice difuze ale ficatului. Analiza minuțioasă nu a arătat diferențe veridice între parametrii determinați în HC și hepatopatiile și steatoza.

La pacienții de sex feminin cu CH a fost depistată scăderea evidentă a concentrației de proteină totală ($p < 0,01$), colinesterazei ($p < 0,01$) și ceruloplasminei ($p < 0,01$) versus datele similare la bărbați.

Discuții

Datele prezentate au permis evidențierea unui șir de factori de risc prezenți la persoanele examinate, care ar putea favoriza progresarea maladiilor hepatice. Aceștia sunt, în primul rând, sexul masculin și vârsta mai înaintată. Printre bărbații cu BCDF destul de frecvent era diagnosticată hepatita cronică, pe când steatoza hepatică ceva mai des era depistată la femei. La persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani s-a determinat creșterea frecvenței hepatopatiilor și steatozei hepatice. Respectiv, printre bolnavii cu surplus ponderal, foarte frecvent era depistată steatoza hepatică.

În Moldova, dintre factorii de risc care influențează substanțial dezvoltarea diferitor boli cronice difuze ale ficatului se evidențiază masa corporală excesivă, nivelul înalt de colesterol, alcoolul, fumatul, hipertensiunea arterială etc. [12].

Majoritatea autorilor evidențiază sexul masculin și vârsta înaintată printre factorii de risc ce favorizează progresarea HC spre ciroză hepatică [7, 27].

Există publicații ce comunică o frecvență a depistării HBsAg în populația sănătoasă mai mare la bărbați decât la femei [Nagoshi S., 2008].

Prezintă interes examinarea donatorilor primari, efectuată de un grup de cercetători din Japonia [16]. Autorii au demonstrat o depistare mai frecventă a HBsAg la bărbați (0,73%), comparativ cu femeile donatoare (0,53%). Acest fapt a fost confirmat și în lucrarea lui Rashiwagi S. (1983), în care determinarea HBsAg la bărbați s-a înregistrat în 9,7% cazuri, comparativ cu 5,4% la femei. La bărbați de asemenea deseori se depista nu doar HBsAg, dar și HBeAg, ponderea depistării atingând adesea la 19,1%.

Examinarea muncitorilor sănătoși, realizată în Europa, a confirmat faptul că sexul masculin trebuie privit drept factor de risc pentru infectarea cu virusul hepatitei C [18]. În studiul realizat de Bakr J. et al. (2006) s-a demonstrat că femeile bolnave cu HC C elimină rapid virusul sub acțiunea tratamentului antiviral.

Sexul masculin condiționează nu doar răspândirea mai mare a HC de etiologie HBV și HCV, dar și o frecvență mai mare a morbidității prin patologie nealcoolică a ficatului, în special prin steatoză hepatică în Asia. O examinare a 3175 adulți în Shanghai (China) a arătat că la bărbați steatoza hepatică apare mai devreme (cu un maxim la 40-49 ani), comparativ cu femeile.

În studiul nostru, însă, s-a observat tendința de predominare a steatozei hepatice printre femeile din grupul cu vârsta mai mare, iar la bărbații mai tineri de 40 de ani predomină HC.

Determinarea concomitentă a unor markeri ai sindromului imunoinflamator în BCDF a depistat o serie de modificări semnificative în concentrația de imunoglobuline și complexe imune circulante. În grupurile bolnavilor cu HC, hepatopatii și ciroză a ficatului este atestată creșterea considerabilă a IgM și IgG, în comparație cu valorile la persoanele sănătoase. În steatoza ficatului se remarcă doar creșterea IgM versus grupa de control.

Anticorpii clasei IgM se referă la anticorpii timpurii, produși de organismul nou-născutului după infecție sau vaccinare. Partea IgM în celelalte imunoglobuline este $\leq 10\%$. În organismul uman sănătos, IgM se depistează înainte de întâlnirea cu antigenul. De obicei, componența IgM în normă variază de la 0,4-2,2 g/l, perioada de înjumătățire în medie durează 4-5 zile.

Anticorpii clasei IgM activează complementul pe calea clasică, protejează organismul de viruși (ai hepatitei B, C, D, CMV, EBV, HSV) și alte bacterii [1].

Monomerul IgM servește ca receptor de recunoaștere a antigenului pentru limfocitele B. Limfocitele T nu participă la sinteza IgM, care atrag

spre zona leziunii (infecării) celule ce participă la fagocitoză. De obicei, la 4-6 zile după imunizare, sinteza anticorpilor se reorientează de la IgM la producerea IgG. Concomitent cu creșterea titrului de IgG scade sinteza IgM. Persistența de durată a IgM este un indice indirect al tulburării funcției reglatorii a limfocitelor T helperi, ca urmare a lipsei pentru ei a ligandului C₄₀. Astfel, se dereglează transmiterea semnalului co-stimulator de către B limfocite pentru transferarea sintezei de la IgM la anticorpi de clasa IgG [21, 25].

IgG constituie 70% din imunoglobuline. Sinteza lor se realizează doar cu participarea limfocitelor T. Nivelul IgG se află sub control dublu: stimularea antigenică induce sinteza IgG și distrugerea lor. Sinteza maximală a IgG se produce în caz de introducere repetată a antigenului la un interval de 30-35 de zile. IgG activ participă în răspunsul imun al organismului, influențând activitatea imunității, atât humorală, cât și celulară, prin răspuns imun adecvat.

În HC, mai ales în ciroza ficatului, se depistează majorarea considerabilă a componentei IgG. Faptul dat confirmă prezența schimbărilor imunității humorale, celulare, din cauza prezenței virusului și, eventual, antigenelor toxice [3, 5, 10, 14, 22]. În hepatopatii a fost depistată, de asemenea, o creștere semnificativă a IgE ($p < 0,01$), mai ales la bărbați ($p < 0,05$) și la pacienții supraponderali ($p < 0,01$), în comparație cu cele ale persoanelor sănătoase, pacienților de sex masculin și celor normoponderali.

În practica clinică, determinarea IgE în ser este folosită pentru diagnosticarea bolilor alergice atopice la copii. IgE este, de asemenea, implicată în imunitatea antiparazitară [21, 24]. IgE este produs de celulele plasmatiche ale splinei, migdalelor, adenoidelor, membranelor mucoase ale tractului respirator, stomac, intestin.

Agenții infecțioși, substanțe străine, trecând prin prima linie de apărare imunitară (furnizată de IgA) se leagă cu IgE specific pe suprafața țesutului de bazofile și eozinofile. În același timp, sunt produse substanțe vasoactive, kininele, cu activitate chemotactică. În zona deteriorată este sporită migrația de neutrofile, eozinofile, IgG, a complementului și a altor factori de imunitate. S. Țurcan, în lucrarea sa efectuată la baza Departamentului № 4 în 1995, a relevat un nivel înalt de IgE la persoanele sănătoase ce au contactat cu pesticide pe termen lung. O creștere mai importantă a IgE a fost detectată la pacienții cu hepatită cronică ce au avut contact profesional cu pesticidele.

Autorul presupune că IgE trebuie analizat ca marker toxico-alergic al deteriorării ficatului. Este posibil ca în grupul bolnavilor cu hepatopatii din cercetarea noastră mulți au avut alterarea toxică a ficatului.

În toate formele de BCDF a fost depistat un nivel crescut de CIC (în ser), în special în steatoza hepatică și HC ($p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu indivizii sănătoși, pacienții cu hepatopatie ($p < 0,01$) și ciroză hepatică ($p < 0,01$). Creșterea concentrației CIC este mai evidentă la bărbați ($p < 0,05$) și la pacienții cu greutate corporală normală ($p < 0,01$).

Complexe imune circulante sunt cele formate din antigen, anticorpi și componentele complementului C3, C4, C1q legate de el. De obicei, la persoanele sănătoase CIC formate în sânge sunt distruse cu fagocite și ficat. Cu toate acestea, prin creșterea lor sau prin exces de antigen, prezența în cadrul structurii lor a IgM, C1q componentei complementului sau boli hepatice difuze, CIC în sânge sunt în exces. Ele pot fi depozitate în spațiul perivascular, cortexul renal, la rândul lor contribuie la activarea complementului și agravarea procesului inflamator, incluzând ficatul [9, 11, 13].

Determinarea CIC este importantă pentru detectarea multor boli: reacții alergice de tip III, procese inflamatorii acute și cronice (bacteriene, parazitare, fungice și virale). CIC modelează imunitatea umorală și cea celulară. Ele induc în concentrații scăzute proliferarea limfocitelor B, iar în cantități mari promovează inhibarea acestora. CIC activează limfocitele T-supresori, inhibă celulele-killeri naturali. În așa fel, determinarea CIC în BCDF are o valoare semnificativă de diagnostic, deoarece acestea reprezintă tulburări ale imunității umorale și indirect celulare în patologia hepatică. O creștere semnificativă a CIC în steatoza hepatică, cu majorare simultană a IgM indică prezența nu numai a ficatului gras, ci și a steatohepatitei în acest grup de pacienți.

Pentru a evalua sindromul hepatopriv, au fost aleși trei indicatori de bază: proteine totale, activitatea pseudocolinesterazei, ceruloplasminei. În mod normal, proteina totală este constituită din 90% albumină, imunoglobuline, lipoproteină, fibrinogen, transferină. Sinteza totală de proteine are loc în principal în ficat și în sistemul reticulo-endotelial. În boli hepatice severe, și în acest studiu la pacienții cu ciroză hepatică sinteza proteinelor a fost încălcată.

Unul dintre cei mai sensibili markeri al capacității sintetice ai ficatului este pseudocolinesterază (tip II). În cazul cirozei ficatului, sensibilitatea pseudocolinesterazei (pentru diagnosticarea stării de afectare hepatică) ajunge la 88% [24]. În alte forme ale BCDF, sensibilitatea enzimei este de 49%, specificitatea 61%. Se presupune că sinteza pseudocolinesterazei este corelată cu sinteza albuminei, proteinei totale [26]. Din aceste rezultate se vede că pentru toate formele studiate de BCDF se observă o scădere semnificativă a activității pseudocolinesterazei, comparativ cu persoanele sănătoase. Cu toate acestea,

cea mai semnificativă scădere se observă în ciroza hepatică, comparativ cu datele din grupul de control și în comparație cu alte forme de BCDF.

Următorul indicator care a fost utilizat pentru a evalua sindromul hepatopriv este ceruloplasmina, sintetizată în principal în ficat și în măsură mai mică în creier, rinichi, mușchi cardiac. Ea este principalul antioxidant intracelular nonenzimatic [4, 8, 19, 20]. În HC, hepatopatii este diagnosticată reducerea ceruloplasminei, în comparație cu persoanele sănătoase. Cu toate acestea, cele mai mici valori de ceruloplasmină au fost detectate în ciroza ficatului, mai ales la femei. Datele de mai sus indică faptul că utilizarea unor indicatori care să reflectă în mod adecvat și cuprinzător pot determina prezența dereglării funcției hepatice de sinteză în diferite forme BCDF.

Sintetizând datele expuse, menționăm faptul că printre populația sănătoasă a Republicii Moldova numărul bolnavilor cu BCDF este mult mai mare față de datele rapoartelor oficiale prezentate în Ministerul Sănătății. Pentru diagnosticarea la timp a BCDF este necesară o vigoare permanentă pentru depistarea acestora nu doar de către gastroenterologi, hepatologi și infecționiști, dar, în primul rând, de către medicii din asistența medicală primară, paralel unei informări largi a populației privind cauzele apariției BCDF.

În cazul unei anamneze agravate (intervenții chirurgicale, nașteri, donatori, injecții frecvente, piercing, tatuaj, relații sexuale întâmplătoare), la bolnavi este necesară examinarea transaminazelor și USG organelor cavității abdominale. Această abordare medico-socială complexă poate micșora morbiditatea prin BCDF și progresarea lor spre CH, fapt ce ar permite în viitor reducerea indicelui mortalității prin maladii hepatice în populație.

Concluzii

1. La examinarea a 1451 de persoane din diverse regiuni ale Republicii Moldova, maladii cronice ale ficatului au fost depistate la un număr impunător de indivizi – 41,00% (595).

2. Printre bolnavii cu maladii cronice difuze ale ficatului predominau persoanele cu hepatopatii (51,60%) și hepatite cronice (26,72%).

3. A fost stabilită relația dintre frecvența și caracterul patologiei hepatice depistate și sexul, vârsta și masa corporală a bolnavilor. Printre bărbații cu BCDF predominau bolnavii cu hepatite cronice. Printre persoanele examinate, la cei cu vârsta mai mare de 40 de ani mai frecvent se diagnosticau hepatopatii.

4. În HC, hepatopatii, steatoză și ciroză hepatică a fost determinată creșterea veridică a IgM și CIC. Cele mai crescute valori de IgG s-au apreciat la bol-

navii cu ciroză hepatică. IgE a cescut cel mai mult în hepatopatii, iar concentrația CIC a fost cea mai înaltă în steatoza hepatică.

5. A fost determinată influența sexului, vârstei și masei corporale a pacienților asupra concentrației imunoglobulinelor (A, M, G, E) și CIC:

a) În HC, hepatopatii, steatoză și ciroză hepatică, concentrația IgM a fost mai crescută la femei. Concentrația CIC a avut valori mai mari la bărbații cu HC versus femeile.

b) La bolnavii cu HC și în hepatopatii cu obezitate a fost mai crescută IgE la bărbați, iar IgG s-a majorat în ciroza hepatică cu exces de masă corporală.

c) În HC concentrația IgM a fost mai înaltă la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani, iar IgG a fost mai înaltă la bolnavii mai tineri de 40 ani. În hepatopatii s-a determinat creșterea IgA și IgE la pacienții mai tineri de 40 de ani versus contingentul de vârstă mai mare.

6. În HC, hepatopatii, steatoză și ciroza hepatică, la bolnavii de sex feminin s-a diagnosticat scăderea activității pseudocolinesterazei. Scăderea proteinei totale și a pseudocolinesterazei este mai semnificativă în ciroza hepatică, comparativ cu persoanele sănătoase și cu alte forme de BCDF.

7. În HC, hepatopatii și ciroză hepatică s-a înregistrat scăderea valorilor de ceruloplasmină (comparativ cu persoanele sănătoase), mai exprimată la femeile cu ciroză hepatică versus alte forme de BCDF. În HC și hepatopatii, scăderea ceruloplasminei este mai exprimată la pacienții mai tineri de 40 ani. În ciroza hepatică reducerea concentrației antioxidantului este mai accentuată la femei comparativ cu bărbații.

8. La supravegherea în dinamică a bolnavilor cu BCDF necesită o atenție deosebită pacienții cu creșterea concentrației IgM, IgG, IgE, CIC, scăderea valorilor proteinei totale, a pseudocolinesterazei și ceruloplasminei.

Bibliografie

1. Andrieș L., Olinescu L. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău: Știința, 1992, 476 p.
2. Bakr I., Rekecewicz C., El Hosseiny M. et al. *Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males*. In: Gut, 2006, nr. 55, p. 1183-1187.
3. Bertolino P., Klimpel G., Lemon S.M. *Hepatic inflammation and immunity: a summary of a conference on the function of the immune system within the liver*. Hepatology, 2000; nr. 31, p. 1374-1378.
4. Bhardwaj P. *Oxidative stress and antioxidants in gastrointestinal diseases*. In: Tropical Gastroenterology, 2008, p. 1-5. www.tropicalgastro.com.
5. Dancygier H. *The liver as an Immune organ*. In: Clinical Hepatology, Springer, 2010; nr. 1, p. 142-152.
6. Dumbrava V.-T., Proca N., Lupașco Iu., Harea Gh. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova*. În: Sănătatea

- Publica, Economie și Management în Medicină, 2013, vol. 5(50), p. 7-12. Congresul III Național de Gastroenterologie cu participarea internațională.
7. Fattovich G., Pasina M., Cusumano C. *Natural history of chronic hepatitis B. Ceska a slovenska gastroenterology a hepatologie*. Abstracts of Prague Hepatology Meeting, 2008, September 18-th – 20-th, suppl. 2, p. 72-74.
 8. Görenek L., Acar A., Aydin A. et al. *Oxidative stress and antioxidant defenses in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. Therapy*. In: J. Translat. Med., 2006; nr. 4: p. 25, doi: 10.1186/1479 5876-4-25.
 9. Herkel J., Schuchmann M., Tiegs et al. *Immune mediated liver injury*. In: J. Hepatol., 2005; nr. 42, p. 920-923.
 10. Hobe K., Janssen E., Beutler B. et al. *The interface between innate and adaptive immunity*. In: Nature Immunol, 2004; nr. 5, p. 971.
 11. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology (principles and practice)*. In: Springer, 2002, 825 p.
 12. Mazur M., Revenco V., Ciocanu M., Dumbrava V., Chicu V. et al. *Prevention and control of non-communicable disease in Republic of Moldova*. Chișinău, 2009, 44 p.
 13. Recanelli V., Rehmann B. *The liver as an immunological organ*. In: Hepatology, 2006; nr. 43, p. 952-962.
 14. Selmi C., Mackay I.R., Gershwin M.E. *The immunological milieu of the liver*. In: Semin. Liver Dis., 2007; nr. 27, p. 129-139.
 15. Sumiko Nagoshi. *Sex – or gender – specific medicine in hepatology*. In: Hepatology Research, 2008, nr. 38, p. 219-224.
 16. Tanaka J., Kumagai J., Katayama K. et al. *Sex and age – specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3485648 first time blood donors during 1995-2000*. In: Intervirology, 2004, nr. 47, p. 32-40.
 17. Țurcan S. I. *Particularitățile clinico-imunologice în hepatite cronice ale bolnavilor din diferite zone ecologice ale Moldovei*. Autoreferat d.ș.m. Chișinău, 1995, 22 p.
 18. Yazdanpanah Y., De Carli G., Miguera B. et al. *Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study*. In: Clin. Infect. Dis., 2005, nr. 41, p. 1423-1430.
 19. Белая О.Л., Фомина И.Г., Байдер Л.М., Куроптева З.В., Тюкавкина Н.А. *Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией*. В: Клин. Мед., 2006; № 7, с. 46-50.
 20. Буеверов А.О. *Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2002; № 4, с. 21-25.
 21. Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. Киев: Изд-во ООО «Полиграф Плюс», 2006, 481 с.
 22. Ивашкин В.Т. *Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 6, с. 4-10.
 23. Ивашкин В.Т. *Механизмы иммунной толерантности и патология печени*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 2, с. 8-13.
 24. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. Москва: Изд. Медицина, 2000, 540 с.
 25. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология* (перевод с английского). Москва: Изд. «Мир», 2000, 581 с.
 26. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. *Основные биохимические константы человека в норме и при патологии* (2-ое изд.). Киев: «Здоровье», 1987, 160 с.
 27. Яхонтова О.И., Шубина М.Э., Валенкевич Л.Н., Баранова Л.В., Вунш Н.В., Луковникова С.Ф. *Значимость факторов риска в развитии хронических вирусных гепатитов В и С*. В: РЖГК, 2002, № 5, с. 29-34.

SCORUL ULTRASONOGRAFIC PENTRU DIAGNOSTICUL NONINVAZIV AL STEATOZEI HEPATICE

**Angela PELTEC¹, Diana SCHIPOR²,
Vlada DUMBRAVA¹, Elina BERLIBA¹,
Ludmila TOFAN¹, Svetlana TURCAN¹,
Nicolae PROCA¹, Calina BUGOR³,**

¹Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu, ²Facultatea Medicină Generală nr. 1, USMF N. Testemițanu,

³Secția Hepatologie, Spitalul Clinic Republican

Summary

Ultrasonographic score for noninvasive diagnostic of fatty liver

Liver steatosis is defined as fatty infiltration affecting greater than 5% of hepatocytes. Liver steatosis is associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. The noninvasive methods of detection and quantification of steatosis includes Ultrasonography, Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Aim of the study: We established correlations between clinical, biochemical and imaging parameters in patients with liver steatosis. The study involved 38 patients with hepatic steatosis determined by ultrasound methods. All patients were evaluated anthropometrically, with biological and immunological methods. The degree of steatosis in all patients was assessed according to ultrasound score Hamaguchi. We scored the ultrasonographic findings from 0 to 6 points.

As a result, the study subjects consisted of 38 subjects, 18 men (47%) and 20 women (53%). The mean age where 50,2 ± 12,3 year. A total of 27 patients have had chronic viral hepatitis type C (71%) and 8 patients were infected with hepatic virus type B (21%). Among them, 3 patients have had chronic hepatitis type C and B (8%). The mean waist circumference, and body mass index were 89,47 ± 7,70cm and 28 ± 3,37 kg/m², respectively. We diagnosed

liver steatosis of score 2 in 18 (47%), of score 4 in 9 (24%), of score 5 in 7 (18%), in score 6 in 4 (11%) of subjects. Visceral obesity was diagnosed in 14 of subjects (37%). The metabolic syndrome was diagnosed in 23 (68%) case. The correlation between the score and visceral fat area was statistically significant, $p < 0,001$. The majority of patient included in this study was infected with hepatic virus type C. In case of patients with chronic viral hepatitis type C and B, the ultrasonography scoring system could provide accurate information about hepatic steatosis.

Keywords: fatty liver disease, ultrasonography scoring system

Резюме

Ультразвуковая шкала для неинвазивной диагностики стеатоза печени

Стеатоз печени определяется как жировая инфильтрация, поражающая более 5% гепатоцитов. Стеатоз печени связан с резистентностью к инсулину и метаболическим синдромом. Неинвазивные методы диагностики и количественного определения стеатоза включают УЗИ, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. Мы оценивали наличие корреляции между клиническими, биохимическими и ультразвуковыми параметрами у пациентов со стеатозом печени, диагностированным ультразвуковым методом. У всех пациентов были проведены клинические (включая антропометрические), биохимические и иммунологические исследования. Степень стеатоза оценивалась с помощью ультразвуковой шкалы *Nataguchi*, предназначенной для неинвазивной диагностики стеатоза печени, от 0 до 6 баллов.

Из 38 пациентов – 18 мужчин (47%) и 20 женщин (53%). Средний возраст – $50,2 \pm 12,3$ лет. В общей сложности у 27 (71%) пациентов был выявлен хронический вирусный гепатит С, 8 (21%) пациентов были инфицированы хроническим вирусным гепатитом В, у 3 (8%) пациентов был диагностирован хронический гепатит С и В. Средняя окружность талии и индекс массы тела были $89,47 \pm 7,70$ см и $28 \pm 3,37$ кг/м² соответственно. Висцеральное ожирение диагностировано у 14 субъектов (37%). Метаболический синдром был обнаружен в 23 (68%) случаев. Корреляция между степенью стеатоза, оцениваемого с помощью ультразвуковой шкалы *Nataguchi*, и объемом висцерального жира была статистически значимой, $p < 0,001$. Большинство пациентов, включенных в исследование, были инфицированы вирусом гепатита С. В случае пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и В, ультразвуковая шкала оценки могла бы обеспечить точную информацию о различии стеатоза печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, ультразвуковая шкала

Introducere

Steatoza hepatică este o noțiune descriptivă ce indică acumularea veziculelor de grăsime, a incluziunilor lipidice în hepatocite, predominant a trigliceridelor. Din punctele de vedere etiologic

și patogenetic, reprezintă un sindrom neomogen, indică afecțiuni hepatice, în cadrul datelor examenului microscopic mai mult de ½ din hepatocite sunt încărcate cu grăsimi, iar cota lipidelor atinge 6-10% din masa totală a parenchimului hepatic [2].

Steatoza hepatică este o problemă majoră de sănătate, prevalența steatozei hepatice este în creștere în întreaga lume. Acest lucru este datorat în mare măsură asocierii steatozei hepatice cu obezitatea, sindromul metabolic și rezistența la insulină. Diagnosticul timpuriu și tratamentul adecvat al steatozei pot preveni dezvoltarea unei ciroze și a unui carcinom hepatocelular.

În hepatita virală C, steatoza este asociată cu o fibroză mai severă și cu progresarea rapidă a bolii. În hepatita virală C se descriu două tipuri de steatoză: steatoza virală, indusă de VHC genotipul 3, și steatoza metabolică, care este o trăsătură a sindromului metabolic și a insulinorezistenței, cu o perturbare metabolică sistemică, însoțită de risc înalt de diabet zaharat și boli cardiovasculare. Prezența steatozei hepatice influențează eficacitatea tratamentului antiviral al hepatitelor virale cronice. La momentul actual, biopsia hepatică rămâne a fi testul de referință pentru evaluarea steatozei hepatice, însă are neajunsuri în ceea ce privește invazivitatea sa și probabilitatea de prelevare a probelor eronate.

Progresele apărute în metodele imagistice – USG, CT, RMN, Fibroscan – oferă oportunitatea de a revoluționa modul de examinare a pacienților cu steatoză. Evaluarea ultrasonografică a ficatului este o metodă ieftină și sigură, disponibilă și bine tolerată de pacienți. Aceasta reprezintă o metodă de prima linie pentru evaluarea steatozei hepatice, cu aplicații clinice și epidemiologice [3].

Scopul acestui studiu a fost aplicarea scorului ultasonografic pentru depistarea gradului steatozei hepatice la pacienții incluși în studiu.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 38 de pacienți, dintre care 18 bărbați (47%) și 20 de femei (53%), cu vârsta cuprinsă între 18 și 70 de ani (vârsta medie – $50,2 \pm 12,3$ ani), internați în secția *Hepatologie* a Spitalului Clinic Republican, baza clinică medicală nr. 4, Disciplina *Gastroenterologie*, Departamentul *Medicină Internă* al USMF N. Testemițanu. Gradul de steatoză la toți pacienții a fost apreciat conform scorului ecografic de steatoză hepatică *Hamaguchi*.

Pentru fiecare bolnav inclus în studiu au fost efectuate: anamneza – istoricul medical; testul *Le Go*, constituit din semnele obiective ale intoxicației alcoolice cronice, care se depistează la examenul obiectiv al bolnavului; consumul de tutun; antropometria – înălțimea, greutatea, circumferința abdominală, indi-

celele masei corporale (masa/talie²); luarea tensiunii arteriale; analiza generală a sângelui (hemoglobină, eritrocite, hematocrit, leucocite, trombocite); analiza biochimică a sângelui (bilirubină, ALAT, ASAT, fosfatază alcalină, GGTP, albumină, trigliceride, colesterol, glucoză, protrombină); ultrasonografia abdominală și sistemul de scorificare *Hamaguchi*.

Ultrasonografia și sistemul de scorificare.

Hepatologul a efectuat ecografia abdominală cu un transductor de 3,5 Mhz cu scanner de rezoluție înaltă în modul B. Setările *gain*, *gain inițial* și *the time gain compensation* au fost efectuate în hotare înguste. Când s-a apreciat gradul de steatoză și fibroza hepatică, *the time gain compensation* nu a fost ajustat, dar a fost utilizat atunci când porțiunile mai adânci ale ficatului nu puteau fi delimitate. Fiecare examen a durat în medie 5 minute, incluzând examenul specific al ficatului, vezicii biliare, splinei, pancreasului, rinichilor.

Evaluarea ultrasonografică a inclus examenul contrastului hepatorenal, luminozității hepatice, atenuării posterioare și ștergerii desenului vascular. În timpul sonografiei au fost înregistrate 12 sonograme ale ficatului, în care a fost înregistrată secțiunea sagitală, cu vizualizarea marginii ficatului, din abordul drept subcostal, secțiunea subcostală, unde s-au obținut 6 sonograme care au conținut: vena hepatică dreaptă, vena portă dreaptă, vena hepatică medie și cea stângă, porțiunea transversală a venei portale și secțiunea ombilicală. După aceea s-au înregistrat 4 sonograme din abord intracostal drept, care au permis vizualizarea lobului drept ce conținea vena hepatică medie și ramura dreaptă anterioară superioară și dreaptă anterioară inferioară a venei porte, vena hepatică dreaptă și ramura dreaptă superioară posterioară și dreaptă anterioară posterioară a venei porte.

Sistemul de scorificare ecografică a steatozei hepatice:

A. LUMINOZITATEA HEPATICĂ ȘI CONTRASTUL HEPATORENAL

- 0 luminozitatea hepatică și contrastul hepatorenal ABSENT
- 1 luminozitatea hepatică sau contrastul hepatorenal PREZENT
- 2 luminozitatea hepatică UȘOARĂ și contrastul hepatorenal PREZENT
- 3 luminozitatea hepatică SEVERĂ și contrastul hepatorenal PRFEZENT

B. ATENUAREA POSTERIOARĂ

- 0 – absentă
- 1 – diafragma se vizualizează ci greu, dar se distinge
- 2 – diafragma nu se vizualizează

C. ȘTERGEREA DESENULUI VASCULAR

- 0 – absentă
- 1 – pereții vaselor intrahepatice șterse, lumenul îngustat

SCORUL PENTRU A = 0; SCORUL TOTAL = 0

SCORUL PENTRU A ≥ 1, SE CALCULEAZĂ SUMA A+B+C

SCORUL TOTAL ≥ 2, CRITERII PENTRI STEATOZĂ

SE CALCULEAZĂ SCORUL TOTAL

Pe linia medioaxilară au fost vizualizate lobul drept al ficatului cu rinichiul drept aranjate unul lângă altul. Toate aceste imagini au permis evaluarea a 4 caractere ultrasonografice care includ prezența contrastului hepatorenal, luminozitatea hepatică, atenuarea posterioară, ștergerea desenului vascular.

Diagnosticul de "contrast hepatorenal" a fost bazat pe evidența ultrasonografiei între ficat și parenchimul rinichiului drept, efectuată pe ultrasonograma intercostală dreaptă pe linia medioaxilară dreaptă. Diagnosticul de "luminozitate hepatică" a fost bazat pe intensitatea adnormală care se vizualizează prin ecourile hiperecogene de la parenchimul hepatic, fiind gradată în 3 grade: absentă, ușoară și severă în acord cu intensitatea. Scorul a fost definit ca: 1 – contrast hepatorenal sau luminozitate hepatică prezentă; 2 – prezența ambelor criterii; 3 – când luminozitatea hepatică este severă.

Atenuarea ultrasunetului în porțiunile adânci ale ficatului a fost gradată în 3 grade. Diagnosticul de „atenuare posterioară” a fost bazat pe evidența atenuării penetrării ultrasunetului în porțiunile adânci ale ficatului sau vizualizarea neadecvată a diafragmei.

Diagnosticul de „desen vascular șters” a fost stabilit în baza dereglării vizualizării pereților vaselor intrahepatice și a îngustării lumenului lor.

Când scorul contrastului hepatorenal sau al luminozității hepatice este ≥ 1, am calculat suma tuturor scorurilor. În cazul în care contrastul hepatorenal sau luminozitatea hepatică este absentă, scorul este 0. Scorul ≥ 2 servește drept criteriu pentru steatoză hepatică [4].

Analiza statistică. Pentru interpretarea rezultatelor au fost utilizate sistemul *Excell* și testul *Student T*. În Student T, pentru a afla valoarea P, am folosit media, eroarea-standard și numărul total de pacienți. P < 0,05 – diferență semnificativă statistic.

Rezultate

La cei 38 de pacienți, steatoza hepatică a fost asociată cu hepatita virală cronică de diferită etiologie. Hepatita cronică de etiologie virală tip C a fost

diagnosticată la 27 bolnavi (71%), tip B – la 8 (21%) și tip B și C – la 3 pacienți (8%). Circumferința abdominală medie a fost de $89,47 \pm 7,70$ cm, dar indicele masei corporeale (IMC) $28 \pm 3,37$ kg/m². În funcție de scorul ecografic: 18 (47%) pacienți au avut scorul ecografic 2; 9 (24%) – scorul 4; 7 (18%) pacienți – scorul 5 și 4 (11%) – scorul 6.

Am comparat componentele sindromului metabolic în funcție de scorul ecografic (vezi tabelul).

Corelația dintre componentele sindromului metabolic, enzimele hepatice și scorul ecografic

| Scor | 2 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| IMC, kg/m ² * | 26,7±3,5 | 27,6±2,59 | 27,9±1,42 | 29,8±5,89 |
| Circumferința abdominală, cm * | 86,2±7,7 | 88,3±8,57 | 89,4±4,54 | 94±9,94 |
| TAS, mm Hg * | 123,6±21,45 | 124,5±13,79 | 124,7±18,86 | 130,5±11,54 |
| TAD, mm Hg * | 78,8±7,18 | 79,2±8,81 | 79,5±8,86 | 82,9±2,5 |
| Glucoză, mmol/l * | 5,85±3,71 | 6,15±1,88 | 6,4±3,27 | 6,8±0,38 |
| Colesterol, mmol/l * | 5,01±1,05 | 5,84±1,28 | 6,18±1,65 | 7,12±1,29 |
| Trigliceride, mmol/l * | 1,62±0,43 | 2,14±0,66 | 2,34±1,50 | 2,62±0,64 |
| ALAT, U/l ** | 83,37±50,69 | 70±37,83 | 74,22±62,47 | 124,075±80,0 |
| ASAT, U/l ** | 62,2±46,08 | 49,28±31,26 | 52,74±47,01 | 120,37±120,7 |
| GGTP, U/l ** | 79,89±71,60 | 144,68±120,1 | 106,84±65,5 | 99,32±76,16 |
| Fosf. alcalină U/l** | 82,1±28,52 | 81,01±17,35 | 77,7±25,19 | 70,075±7,87 |
| Sdr. metabolic, nr. | 10 (45%) | 4 (17%) | 6 (26%) | 3 (13%) |

Notă: * – P<0,001; ** – P>0,05

Obezitatea viscerală a fost diagnosticată la 14 subiecți (37%). IMC la pacienți care aveau la ecografie stenoza hepatică cu scorul 2 era de 26,7 kg/cm², precum și cei care prezentau scorul 6 – 29,8 kg/cm² (p<0,001).

Sindromul metabolic a fost diagnosticat la 23 din 38 de pacienți (68%). Există o diferență statistic semnificativă între toate componentele sindromului metabolic și scorul ecografic. Corelația dintre scorul ultrasonografic și obezitatea viscerală a fost semnificativă statistic. Însă nivelul transaminazelor nu a diferit semnificativ în funcție de scorul ultrasonografic al steatozei hepatice.

Concluzii

Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost infectați cu virus hepatic C. Gradul steatozei hepatice a corelat cu prezența obezității viscerale și a diferitor componente ale sindromului metabolic.

Bibliografie

1. Dumbravă V.-T. *Medicină internă*. Vol. II. *Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie*. Ediția a II-a, Chișinău, 2008, p. 364-382.
2. Dumbravă V.-T. *Bazele hepatologiei*. Vol. I. Chișinău, 2010, p. 211-236.
3. Feldman Mark, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. *Gastrointestinal and Liver disease*. Vol. I, 2010; p. 1401-1410.
4. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., et al. *The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; nr. 102, p. 2708–2715.

Angela Peltec, dr. med., conf. univ.,
Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. Testemițanu 29
tel.: 022403529; mob. 079435493
e-mail: apeltec@yahoo.com

HEMODYNAMICA PORTALĂ LA BOLNAVII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C, ASOCIATĂ CU STEATOZĂ HEPATICĂ

Gheorghe HAREA,
Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The portal hemodynamic in patients with chronic hepatitis C, in association with hepatic steatosis

Hepatic steatosis, along with alcohol consumption, co-infections, is a known unfavorable factor of chronic hepatitis C (CH) progression. The more rapidly develops fibrosis the earlier appears portal hypertension. **Objective:** to study the portal hemodynamic's changes in patients with CH C in association with hepatic steatosis.

Materials and methods. 111 patients with CH C were investigated, 56 (50.45%) – with steatosis and 55 (49.55%) – without steatosis. The control group served 30 practical healthy persons. Abdominal ultrasound was performed, with duplex Doppler of the portal system; with evaluation of diameter, velocities and blood flow volume of the portal, splenic and superior mesenteric veins, the hepatic and splenic arteries, as well as pulsatility and resistance indexes in these arteries.

Results. In patients with CH C with steatosis the blood flow velocity in portal and splenic veins and the volume of blood flow in portal vein were lower than in patients without steatosis. In women with concomitant steatosis were observed significant changes in arterial blood flow: flow velocity and Pi in hepatic and splenic arteries were higher than in the comparison group.

Conclusion. The presence of hepatic steatosis in patients with CH C has a negative impact on portal hemodynamics.

Keywords: chronic hepatitis C, liver steatosis, Doppler, portal blood flow

Резюме

Портальная гемодинамика у больных с хроническим вирусным гепатитом C, ассоциированным со стеатозом печени

Стеатоз печени, наряду с употреблением алкоголя, ко-инфекциями, является общепризнанным фактором, влияющим на скорость прогрессирования хронического вирусного гепатита C. Быстрое развитие фиброза может привести к более раннему появлению портальной гипертензии. **Цель исследования:** изучение изменений портальной гемодинамики у больных с хроническим вирусным гепатитом C, ассоциированным со стеатозом печени.

Материал, методы. Обследованы 111 больных с хроническим вирусным гепатитом C, из них 56 больных

(50,45%) со стеатозом и 55 больных (49,55%) без стеатоза печени. Контрольной группой служили 30 практически здоровых людей. Проведены доплерография и дуплексный доплер сосудов портальной системы с изучением диаметров, скоростей и объемов кровотока в воротной, селезеночной и верхней брыжечной венах, в печеночной и селезеночной артериях, а также индексов пульсатильности и резистентности в этих артериях.

Результаты. У больных с хроническим вирусным гепатитом C и стеатозом печени скорость кровотока в воротной и селезеночной венах, а также объем кровотока в воротной вене оказались меньше, чем у больных без стеатоза. Более выраженные изменения портальной гемодинамики были выявлены у женщин с сочетанным стеатозом; у них отмечались и изменения в артериальном кровотоке – скорость кровотока и индекс пульсатильности выше, чем в группе без стеатоза.

Заключение. Наличие сочетанного стеатоза печени у больных с хроническим вирусным гепатитом C отрицательно влияет на портальную гемодинамику.

Ключевые слова: гепатит C, стеатоз печени, доплерография, портальный кровоток

Introducere

Hepatita cronică C (HCC) reprezintă o problemă pentru sănătatea publică, cauzată de răspândirea largă a infecției cu virus hepatic C (VHC) în lume (>200 milioane de persoane cu prezența anticorpilor anti-HCV).

Steatoza hepatică, caracterizată prin acumulare excesivă de lipide în citoplasma hepatocitelor, este și una dintre manifestările histologice de bază ale hepatitei C. Cercetările histologice pun în evidență grade diferite de steatoză hepatică la pacienții cu HCC, chiar și în lipsa altor factori posibili steatogeni (alcoolul, substanțele narcotice, sindromul metabolic) [3]. La bolnavii infectați cu VHC, steatoza hepatică este preponderent macroveziculară și se localizează în zonele periportale, dar nu în cele centrolobulare. Steatoza hepatică în HCC este mai frecventă, comparativ cu alte boli cronice difuze ale ficatului, cum sunt hepatita cronică B sau hepatitele autoimune. Această frecvență mare se consideră a fi rezultatul acțiunii directe a replicării VHC, care conduce la o acumulare excesivă de lipide în ficat.

Evoluția progresivă a hepatitei cronice nu are o frecvență constantă, dar depinde de o serie de factori ce caracterizează organismul-gazdă: vârsta, sexul, consumul de alcool, masa ponderală excesivă, coinfecțiile [1, 10]. Steatoza hepatică este considerată un factor ce poate influența atât progresarea fibrozei hepatice, cât și răspunsul la tratamentul antiviral cu alfa-interferon [11].

Influența steatozei asupra dezvoltării fibrozei în HCC este subiectul unor discuții științifice în

ultimii ani. Opiniile despre relațiile dintre obezitate, steatoză și fibroza hepatică la pacienții cu hepatită C sunt contradictorii. Cercetările epidemiologice arată că diabetul zaharat și insulinorezistența (fenomene legate patogenetic cu steatoza hepatică) prin sine sunt factori de risc pentru fibroză avansată în HC C [7]. Odată cu progresarea fibrozei hepatice, se pot dezvolta modificări în hemodinamica portală, cu apariția, în timp, a hipertensiunii portale. Ecografia cu examinarea Doppler-duplex color a sistemului portal este o metodă de evaluare a hemodinamicii portale simplă, neinvazivă, cu o acuratețe acceptabilă.

Scopul cercetării a fost studierea modificărilor hemodinamicii portale la bolnavii cu hepatită cronică virală C, asociată cu steatoză hepatică.

Material și metode

Materialul clinic a fost selectat în secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican, mun. Chișinău. Au fost examinați 111 bolnavi cu hepatită cronică virală C, care au fost divizați în 2 loturi de studiu: 56 bolnavi de hepatită cronică virală C, asociată cu steatoză hepatică (50,45%), și 55 pacienți cu HC C fără steatoză hepatică (49,55%). Lotul-martor a fost constituit din 30 de persoane sănătoase.

Tuturor pacienților cu HC C incluși în studiu li s-a efectuat ultrasonografia (USG) abdominală, la aparatul *Toshiba Xario*, cu utilizarea sondei multihertz convexe, în regim 2D și Doppler-duplex color. Prin această investigație s-a urmărit depistarea semnelor de steatoză hepatică, suplimentar au fost examinați parametri speciali: fluxul sangvin mono-/bifazic în venele hepatice, hiperecogenitatea parenchimului ficatului, prezența zonelor hipoecogene în hilul hepatic, creșterea dimensiunilor lobului caudat.

În scopul evaluării hemodinamicii portale, la toți pacienții s-a efectuat Doppler USG a sistemului portal. Au fost examinați următorii parametri: dimensiunile ficatului – lobul drept (LD), lobul stâng (LS), lobul caudat (LC), diametrul venei porte (VPD), suprafața (aria) venei porte (VPS), viteza maximă în vena portă (VPVmax), viteza medie în vena portă (VPVmed), viteza minimă în vena portă (VPVED), volumul fluxului în vena portă (VPVFL), diametrul venei lienale (VLD), suprafața (aria) venei lienale (VLS), viteza maximă în vena lienală (VLVmax), viteza medie în vena lienală (VLVmed), viteza minimă în vena lienală (VLVED), volumul fluxului în vena lienală (VLVFL), diametrul venei mezenterice (VMezD), suprafața (aria) venei mezenterice (VMezS), viteza maximă în vena mezenterică (VMezVmax), viteza medie în vena mezenterică (VMezVmed), viteza minimă în vena mezenterică (VMezVed), volumul fluxului în vena mezenterică (VMezVFL), diametrul arterei hepatice (ArHepD), suprafața (aria) arterei hepatice (ArHepS),

viteza maximă în artera hepatică (ArHepVmax), viteza medie în artera hepatică (ArHepVmed), viteza minimă în artera hepatică (ArHepVed), volumul fluxului în artera hepatică (ArHepVFL), indicele pulsatil în artera hepatică (ArHepPi), indicele de rezistență în artera hepatică (ArHepRi), raportul sistolic/diastolic al vitezei în artera hepatică (ArHepS/D), diametrul arterei lienale (ALD), suprafața (aria) arterei lienale (ALS), viteza maximă în artera lienală (ALVmax), viteza medie în artera lienală (ALVmed), viteza minimă în artera lienală (ALVED), volumul fluxului în artera lienală (ALVFL), indicele pulsatil în artera lienală (ALPI), indicele de rezistență în artera lienală (ALRi), raportul sistolic/diastolic al vitezei în artera lienală (ALS/D).

Rezultate obținute

Evaluarea rezultatelor USG Doppler la pacienții cu HC C și steatoză hepatică a demonstrat o mărire a dimensiunilor lobului caudat al ficatului ($37,18 \pm 1,63$ mm), comparativ cu indicele similar la cei cu HC C fără steatoză. Pentru grupul de bolnavi cu HC C și steatoză a fost caracteristică diminuarea vitezei minime a fluxului sangvin în v. portă (VPVED – $10,96 \pm 0,47$ cm/s), în comparație cu datele obținute în grupul HC C fără steatoză ($13,11 \pm 0,80$ cm/s). Concomitent, la pacienții cu HC C și steatoză hepatică asociată s-a observat micșorarea volumului fluxului în v. portă (VPVFL – $1248,66 \pm 47,63$ ml/min) versus indicii similari la bolnavii fără steatoză ($1398,05 \pm 54,24$ ml/min, $p < 0,05$). Viteza minimă a fluxului în v. lienală (VLVED – $12,43 \pm 0,59$ cm/s) la fel a fost scăzută la pacienții cu HC C și steatoză, comparativ cu cei fără steatoză ($14,08 \pm 0,62$ cm/s; $p < 0,05$).

Datele prezentate, ce caracterizează starea ficatului, splinei și a sistemului port, obținute prin metoda Doppler USG, au fost studiate și analizate atât la bărbații, cât și la femeile cu HC C cu și fără steatoză hepatică.

Diametrul v. porte (VPD) la femeile cu HC C și steatoză ($11,34 \pm 0,3$ mm) și în lipsa acesteia ($12,03 \pm 0,39$ mm) diferă semnificativ de același parametru în grupul de control ($10,0 \pm 0,3$ mm; $p < 0,01$). Există deosebiri cu persoanele sănătoase și între aria (suprafața) venei porte (VPS) în ambele grupuri de femei – cu HC C asociată cu steatoză ($101,46 \pm 5,48$ mm²; $p < 0,01$) și în absența steatozei hepatice ($113,68 \pm 7,29$ mm²; $p < 0,01$).

Evaluarea diametrului v. lienale (VLD) în grupul de control ($5,9 \pm 0,3$ mm), a suprafeței acesteia (VLS – $27,3 \pm 0,31$ mm²), a volumului sangvin în v. lienală (VLVFL – $258,0 \pm 15$ ml/min) și a vitezei fluxului în ea ($15,1 \pm 0,6$ cm/s) și compararea cu datele din loturile de bolnavi a arătat creșteri veridice comparativ cu norma la femeile cu HC C și steatoză ($7,1 \pm 0,21$ mm; $p < 0,01$ și $39,65 \pm 2,3$ mm²; $p < 0,01$ și $564,54 \pm 64,19$ ml/

min; $p < 0,01$ și $23,00 \pm 1,24$ cm/s; $p < 0,01$) și, respectiv, în lipsa steatozei hepatice ($7,3 \pm 0,4$ mm; $p < 0,01$ și $43,16 \pm 4,98$ mm²; $p < 0,01$ și $515,00 \pm 73,88$ ml/min; $p < 0,01$ și $19,50 \pm 1,94$ cm/s; $p < 0,05$).

Compararea între loturile de bolnavi a relevat că în prezența steatozei hepatice, la bolnavii cu HC C de sex feminin s-au depistat dimensiuni mai mari ale lobului hepatic drept ($128,90 \pm 1,52$ mm; $p < 0,05$) și ale lobului caudat ($39,54 \pm 2,61$ mm, $p < 0,01$), versus indicii analogi din grupul de paciente fără steatoză ($121,66 \pm 1,48$ mm și $24,66 \pm 3,20$ mm, respectiv).

Concomitent, la femeile din grupul HC C cu steatoză, similar caracteristicilor generale de grup, se păstrează o micșorare veridică a vitezei fluxului sanguin în v. porta (VPVED – $10,27 \pm 0,57$ cm/s, $p < 0,01$) comparativ cu datele obținute la femeile cu HC C fără steatoză ($14,50 \pm 1,85$ cm/s). Vitezele maximă și medie în v. lienalis au fost, însă, veridic mai mari (VLVmax – $32,18 \pm 3,02$ cm/s, $p < 0,01$; VLVmed – $23,00 \pm 2,24$ cm/s, $p < 0,05$) la femeile cu steatoză hepatică versus cele fără steatoză ($27,33 \pm 2,41$ cm/s și $19,50 \pm 1,94$ cm/s).

A prezentat interes deosebit studierea fluxului sangvin arterial în a. hepatică și a. lienală la persoanele sănătoase și în grupul de pacienți cu HC C. Diametrul a. hepatică (ArHepD) la femeile cu HC C asociată cu steatoză ($3,88 \pm 0,11$ mm; $p < 0,01$) și în lipsa acesteia ($3,90 \pm 0,22$ mm; $p < 0,01$) a fost semnificativ mai mic față de indicii similari în grupul de control ($4,9 \pm 0,09$ mm). Indicele pulsatil în a. hepatică (ArHepPi – $1,58 \pm 0,09$) în prezența steatozei este veridic mai mare versus persoanele sănătoase ($0,98 \pm 0,1$; $p < 0,01$) și comparativ cu cel din grupul fără steatoză ($1,18 \pm 0,1$; $p < 0,01$). La compararea loturilor de bolnavi am stabilit că viteza maximă în a. hepatică (ArHepVmax) este mai mare la femeile cu HC C cu steatoză ($90,27 \pm 3,18$ cm/s, $p < 0,01$) versus indicele similar în lipsa steatozei ($77,58 \pm 4,70$ cm/s).

Viteza maximă a fluxului în a. lienală (ALVmax) – $93,18 \pm 8,7$ cm/s, la fel ca și indexul pulsatil în această arteră (ALPi) – $1,19 \pm 0,10$ – și raportul vitezelor sistolică/diastolică al fluxului în a. lienală (ALS/D) – $3,011 \pm 0,14$ – se caracterizează prin cifre mai înalte la femeile cu HC C cu steatoză, în comparație cu lipsa steatozei (ALVmax – $69,89 \pm 2,73$ cm/s; $p < 0,01$, ALPi – $0,85 \pm 0,04$; $p < 0,05$ și ALS/D – $2,34 \pm 0,11$; $p < 0,01$).

Aceiași indici ce caracterizează starea ficatului, a splinei și a sistemului port în HC C, cu și fără steatoză, au fost studiați și interpretați și la pacienții de sex masculin.

În ambele grupuri de bărbați cu HC C: cu steatoză: VPD – $11,67 \pm 0,32$ mm; $p < 0,01$, VPS – $107,0 \pm 6,08$ mm²; $p < 0,01$, VPVFL – $1197,57 \pm 64,13$ ml/min; $p < 0,05$, VLD – $7,01 \pm 0,72$ mm; $p < 0,01$, VLS – $38,57 \pm 2,41$ mm²; $p < 0,01$, VLVmed – $22,57 \pm 2,24$ cm/s;

$p < 0,01$, VLVFL – $528,57 \pm 58,61$ ml/min; $p < 0,01$; fără steatoză hepatică: VPD – $12,00 \pm 0,21$ mm; $p < 0,01$, VPS – $115,30 \pm 4,71$ mm²; $p < 0,01$, VPVFL – $1424,20 \pm 107,30$ ml/min; $p < 0,05$, VLD – $7,35 \pm 0,17$ mm; $p < 0,01$, VLS – $42,30 \pm 1,96$ mm²; $p < 0,01$, VLVmed – $19,60 \pm 1,25$ cm/s; $p < 0,01$, VLVFL – $486,00 \pm 32,35$ ml/min; $p < 0,01$ am depistat diametre și suprafețe crescute ale v. porte și v. lienale, accelerarea vitezelor fluxului pe vena lienală, de asemenea și creșterea volumului fluxului în v. portă și v. Lienală, indiferent de prezența sau absența steatozei.

La rândul lor, bărbații cu HC C cu steatoză au avut dimensiuni ale lobului caudat mai mari ($29,00 \pm 1,41$ mm), comparativ cu grupul de bărbați HC C fără steatoză ($23,00 \pm 1,54$ mm; $p < 0,01$). Analiza comparativă a arătat o tendință de majorare a lobului stâng hepatic ($77,28 \pm 4,26$ mm) și a vitezei maxime a fluxului în v. portă (VPVmax – $26,57 \pm 2,5$ cm/s) în caz de prezență a steatozei la bărbații cu HC C, comparativ cu lipsa steatozei ($72,40 \pm 1,69$ mm și VPVmax – $23,90 \pm 2,08$ cm/s).

Au fost obținute diferențe veridice între indicii Doppler: valori crescute ale vitezei maxime în v. lienală la bărbații cu HC și steatoză (VLVmax – $37,43 \pm 6,63$ cm/s) versus lipsa steatozei hepatice ($27,70 \pm 3,02$ cm/s; $p < 0,05$). La fel, și volumul fluxului sangvin în această venă a fost mai mare la bărbații cu HC C și steatoză (VLVFL – $528,57 \pm 58,61$ ml/min), comparativ cu lipsa acestei asocieri ($486,00 \pm 32,35$ ml/min; $p < 0,01$).

Fluxul sangvin arterial în a. hepatică la bărbații cu HC C cu steatoză (ArHepD – $3,55 \pm 0,14$ mm; $p < 0,01$, ArHepVFL – $197,14 \pm 15,54$ ml/min; $p < 0,01$) și fără steatoză (ArHepD – $3,68 \pm 0,13$ mm; $p < 0,01$, ArHepVFL – $220,00 \pm 24,14$ ml/min; $p < 0,01$) a demonstrat scăderi veridice comparativ cu grupul de control (ArHepD – $4,9 \pm 0,1$ mm, ArHepVFL – $332,9 \pm 23,6$ ml/min).

Au fost comparate și diferențele dintre grupurile de bolnavi cu și fără steatoză hepatică în funcție de sex. Atât la bărbații, cât și la femeile cu HC C asociată cu steatoză diametrul și suprafața v. porte (VPD; $p < 0,01$ și VPS; $p < 0,01$), volumul fluxului (VPVFL; $p < 0,01$), diametrul v. lienale (VLD; $p < 0,01$) și suprafața ei (VLS; $p < 0,01$), volumul fluxului în v. lienală (VLVFL; $p < 0,01$) s-au deosebit semnificativ de indicii analogi la persoanele sănătoase. Am constatat creșterea diametrului v. porte, v. lienale, a suprafețelor acestora și a fluxului sangvin în ambele vene. Analiza comparativă între datele obținute la femeile versus bărbații cu HC C cu steatoză evidențiază dimensiuni ale lobului caudat mai mari la femei ($39,54 \pm 2,61$ mm) decât la bărbați ($29,00 \pm 1,54$ mm; $p < 0,01$). La femei, de asemenea, s-a observat tendința spre creștere a dimensiunilor lobilor hepatici drept ($127,08 \pm 2,85$ mm) și stâng ($78,16 \pm 2,92$ mm), comparativ cu indicii simi-

lari la bărbații cu HC C ($125,85 \pm 2,50$ mm și $77,28 \pm 4,26$ mm). Viteza maximă a fluxului în v. portă (VPVmax) la femeile cu HC C și steatoză ($31,27 \pm 3,65$ cm/s) este mai mare decât acest parametru la bărbați ($26,57 \pm 2,50$ cm/s; $p < 0,05$). Însă viteza maximă a fluxului în v. lienală (VLVmax) de $37,43 \pm 6,63$ cm/s, volumul în v. mesenterică (VMezVFL) egal cu $321,43 \pm 17,46$ ml/min sunt mai înalte la bărbații cu HC C și steatoză versus femeile din grupul cu patologie similară ($32,18 \pm 3,02$ cm/s; $p < 0,05$ și $268,89 \pm 15,76$ ml/min; $p < 0,01$).

Fluxul arterial, caracterizat de diametrul a. hepatice (ArHepD) la bărbații ($3,56 \pm 0,14$ mm; $p < 0,01$) și femeile ($3,88 \pm 0,11$ mm; $p < 0,01$) cu HC C și steatoză a manifestat valori mai mici comparativ cu grupul de control ($4,9 \pm 0,1$ mm). Concomitent, în grupul de bărbați cercetați volumul fluxului arterial este mai mic (ArHepVF – $197,14 \pm 15,54$ ml/min; $p < 0,01$) versus controlul ($332,9 \pm 23,6$ ml/min). De menționat că la femeile bolnave în asociere cu steatoză, indexul pulsatil (ArHepPi – $1,58 \pm 0,09$; $p < 0,01$) și cel de rezistență (ArHepRi – $0,68 \pm 0,02$; $p < 0,05$) sunt veridic mai înalți față de parametrii analogi în grupul de persoane sănătoase ($0,98 \pm 0,1$ și $0,63 \pm 0,03$).

A fost constată creșterea volumului fluxului sangvin în a. hepatică (ArHepVFL) la femeile cu HC C și steatoză ($341,66 \pm 18,88$ ml/min), dar și a vitezelor maximă ($90,27 \pm 13,18$ cm/s), medie ($40,45 \pm 6,46$ cm/s) și minimă ($20,54 \pm 3,30$ cm/s), în comparație cu rezultatele obținute la bărbații HC C cu steatoză ($197,14 \pm 15,54$ ml/min; $p < 0,001$, $60,71 \pm 5,10$ cm/s; $p < 0,05$, $31,85 \pm 1,98$ cm/s; $p < 0,05$ și $17,28 \pm 1,45$ cm/s; $p < 0,05$, respectiv). A fost înregistrată creșterea valorilor ArHepPi la femei ($1,58 \pm 0,09$) versus bărbații cu HC C și steatoză ($1,26 \pm 0,11$; $p < 0,05$), precum și indici mai mari ai raportului sistolic/diastolic în a. lienală și a indexului pulsatil (ALPi) – $1,19 \pm 0,10$; $p < 0,05$ și de rezistență (ALRi) – $0,64 \pm 0,02$; $p < 0,05$, comparativ cu bărbații (ALPi $0,83 \pm 0,03$; ALRi $0,55 \pm 0,01$).

Toți parametrii menționați, ce caracterizează starea ficatului, splinei și a fluxului sangvin în sistemul port au fost studiați la pacienții cu HC C fără steatoză în funcție de sex. Indiferent de lipsa steatozei, atât la bărbați, cât și la femei s-au determinat schimbări similare ale diametrelor v. porte și v. lienale, ale suprafețelor acestora, volumului fluxului și vitezei în v. lienală – toți acești parametri au avut valori superioare față de indicii similari la persoanele sănătoase. Printre pacienții cu HC C fără steatoză, atât la bărbați ($3,68 \pm 0,13$ mm), cât și la femei ($3,90 \pm 0,92$ mm) diametrul a. hepatice a fost mai mic, comparativ cu valorile în grupul de control ($4,9 \pm 0,1$ mm). Volumul fluxului arterial în a. hepatică (ArHEpVFL) la bărbații cu HC C fără steatoză este veridic mai scăzut ($220,0 \pm 24,17$ ml/min; $p < 0,01$) versus parametrul similar la persoanele sănătoase. Indicele pulsatil în

a. hepatică (ArHepPi – $1,24 \pm 0,08$) este superior față de valorile lui în grupul de control ($0,98 \pm 0,1$).

A prezentat interes și interpretarea comparativă a tuturor parametrilor la femei și bărbați în grupul de pacienți cu HC C fără steatoză. Rezultatele obținute sugerează că, în lipsa steatozei hepatice, la bolnavii cu HC C diferențele dintre indici conform categoriilor de sex nu sunt atât de semnificative. Cu toate acestea, la bărbații cu HC dimensiunea longitudinală a splinei ($51,90 \pm 0,93$ mm) este mai mare decât la femei ($47,00 \pm 1,34$ mm; $p < 0,01$). La bolnavii cu HC C de sex feminin fără steatoză hepatică a fost mai mare fluxul în a. hepatică (ArHEpVFL – $360,00 \pm 33,66$ ml/min; $p < 0,01$), comparativ cu bărbații ($220,00 \pm 24,17$ ml/min), dar și accelerarea vitezelor maximă (ArHepVmax – $77,50 \pm 4,76$ cm/s; $p < 0,01$), medie (ArHepVmed – $44,66 \pm 3,39$ cm/s; $p < 0,01$) și minimă (ArHEpVed – $26,00 \pm 1,72$ cm/s; $p < 0,01$) în a. hepatică la femei versus bărbații ($61,60 \pm 3,66$ cm/s; $32,30 \pm 3,90$ cm/s și $19,30 \pm 2,03$ cm/s).

Rezultatele prezentate ne permit să concluzionăm că asocierea HC C cu steatoza hepatică la femei condiționează dereglări hemodinamice mai importante în sistemul port, comparativ cu bărbații cu aceeași patologie. Posibil ca aceste particularități să fie condiționate de acțiunea hormonilor estrogeni asupra parametrilor studiați.

Menționăm că metoda USG posedă capacități de diagnostic înalte prin cercetarea detaliată a structurii țesutului hepatic, aprecierea dimensiunilor lobilor ficatului, determinarea parametrilor ce caracterizează circuitul portal. Metoda este inofensivă, posedă valoare informativă, rezultatele căreia corelează cu indicii histologici [9] și este utilă nu doar în diagnosticul hepatitelor cronice, dar și al steatozei hepatice, în special în patologia asociată.

Discuții

Steatoza hepatică, este recunoscută ca unul dintre factorii capabili să influențeze atât progresarea fibrozei hepatice, cât și succesul tratamentului cu interferon la bolnavii cu hepatită cronică virală C. În hepatita cronică C cu genotip non-3 gradul steatozei, probabil, este în relație cu gradul de progresare a fibrozei hepatice [5]. Este important și rolul apoptozei în progresarea fibrozei hepatice în HC C. În hepatita cronică C cu steatoză se activează apoptoza, legată de activitatea necroinflamatorie, de activarea celulelor stealate și de avansarea gradului fibrozei [13]. Activitatea caspazei (controlează apoptoza) este crescută în biopotul hepatic și în serul pacienților cu hepatită cronică C [12] și corelează direct cu progresarea steatozei. Toate aceste date confirmă existența legăturilor între steatoză, apoptoză și dezvoltarea fibrozei în HC C.

Biopsia hepatică rămâne încă standardul de aur în diagnosticarea steatozei hepatice, dar caracterul invaziv al acesteia, riscurile și complicațiile posibile explică necesitatea aplicării altor metode de diagnostic, mai puțin invazive și mai inofensive. Metoda tomografiei computerizate (TC) este utilă în determinarea steatozei hepatice. RMN abdominală, în special cu aplicarea tehnicii de supresie a lipidelor, în comparație cu TC, posedă capacități mai mari de diagnosticare a steatozei hepatice și de apreciere a gradului acesteia, este mai puțin ofensivă comparativ cu biopsia hepatică, însă este mai costisitoare și mai puțin accesibilă.

În comparație cu TC și RMN abdominală, USG ficatului este mult mai accesibilă, inofensivă și permite depistarea steatozei la bolnavii cu patologie hepatică. Tabloul ecografic de creștere a ecogenității țesutului hepatic este un criteriu de diagnostic al steatozei hepatice, fenomen confirmat prin biopsie hepatică. Excluzând un șir de circumstanțe cu potențial de a erona diagnosticul, valoarea prognostică a metodei atinge 94%. Hirche T. O. et al. [6] menționează despre posibilitățile de sporire a specificității (până la 74,5%) și a sensibilității (până la 88,2%) metodei, folosind USG Doppler la pacienții cu HC C, prin cercetare minuțioasă a mono-/bifazității fluxului venos și prin depistarea zonelor hipoecogene în hilul hepatic. Aceste zone hipoecogene corespund zonelor de parenchim hepatic ce conține un exces de lipide, sunt înconjurate și contrastate de un parenchim echogen, infiltrat cu lipide. Prezența acestor zone este specifică și poate facilita diferențierea steatozei de fibroză și ciroza hepatică. Anume această metodă a fost utilizată în diagnosticarea steatozei la pacienții din acest studiu.

Valoarea de investigație a USG a crescut odată cu implementarea Doppler color în 1982, oferind posibilitatea diferențierii fluxului sangvin arterial de cel venos, aprecierii caracterului fluxului portal, cu măsurarea unui șir de parametri specifici [4]. Pacienții incluși în studiul nostru au fost supuși investigației respective. Majoritatea investigatorilor consideră că USG Doppler color este o metodă valoroasă pentru diferențierea hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice de steatoze. Există date că procesul inflamator în ficat, la fel ca și steatoza de diferit grad, determină dereglări hemodinamice, care pot avea corelații indirecte cu modificările histologice obținute prin biopsia hepatică. A fost raportată existența corelațiilor pozitive ale indicilor ce caracterizează fluxul în a. hepatică, v. portă sau indexul de rezistență în a. hepatică [2, 8].

Rezultatele obținute de noi din totalul de pacienți cu HC C cu steatoză hepatică pun în evidență o creștere veridică a dimensiunilor lobului caudat comparativ cu pacienții fără asocierea hepatitei

virale cu steatoza. Asupra dimensiunilor lobului caudat hepatic au influențat și alți factori, precum apartenența sexuală. Sexul pacienților a avut impact și asupra dimensiunilor splinei, dar și asupra vitezei fluxului în v. portă la cei cu steatoză și în lipsa acesteia. La femeile cu hepatită cronică virală C asociată cu steatoză, dimensiunile lobului caudat și ale splinei au fost mai mari versus lipsa steatozei. Viteza fluxului (VLVmax, VLVmed) în vena lienală și în artera hepatică (ArHepVmax) la femeile cu HC C asociată cu steatoza, dar și indexul pulsatil (ArHepPi) sunt mai mari față de parametrii similari în lotul fără steatoză. Femeile cu HC C și steatoză au demonstrat viteze mai mari ale fluxului în a. hepatică (ArHepVmax și ArHepVmed), ale indexului pulsatil în a. lienală (ALPi) și ale raportului sistolic/diastolic în ea (ASL/D), în comparație cu pacientele fără steatoză.

Astfel, s-a determinat influența sexului feminin și a steatozei asupra indicilor cercetați, ce caracterizează dimensiunile ficatului, splinei, starea fluxului în v. lienală, a. hepatică, a. lienală.

În grupul de bărbați cu HC C și steatoză se păstrează tendința de majorare a lobului caudat, a vitezei maxime a fluxului în v. portă (VPVmax), v. lienală (VLVmax), creșterea volumului fluxului în v. lienală (VLVFL), versus pacienții fără steatoză. Menționăm că apartenența de sex a influențat parametrii analizați, atât în v. portă, v. lienală, cât și în a. hepatică, a. lienală și a. mesenterică. Dimensiunile lobului caudat la femeile cu steatoză și HC C sunt mai mari comparativ cu dimensiunile la bărbați. Viteza maximă a fluxului în v. portă (VPVmax) este veridic mai mare, însă este scăzută viteza fluxului în v. lienală (VLVmax) și volumul fluxului în v. mesenterică (VMezVFL), viteza fluxului în v. mesenterică (VMezVmax) la femeile cu HC C asociată steatozei, comparativ cu lipsa steatozei. Printre bărbații cu HC C și steatoză s-a determinat încetinirea vitezei maxime și celei medii în v. mesenterică (VMezVmax și VMezVmed) în comparație cu bărbații cu HC C fără steatoză.

La femeile cu hepatită cronică virală C și steatoză hepatică, dimensiunile lobului caudat sunt mai mari decât ale bărbaților. Viteza fluxului în v. portă (VPVmax și VPVmed), v. mesenterică (VMezVmax), a. hepatică (ArHepVmed), precum și indexul pulsatil în a. hepatică (ArHepPi) și a. lienală (ALPi) și cel de rezistență (ALRi), volumul fluxului în a. hepatică (ArHepVFL) la femeile cu HC C și steatoză sunt veridic mai mari în comparație cu bărbații cu aceeași patologie. Viteza maximă în v. lienală (VLVmax) și volumul sangvin în v. mesenterică (VMezVFL) sunt mai mari la bărbați. Acești parametri corespund tendinței de creștere a dimensiunilor splinei la bărbații cu HC C și steatoză. Cel mai probabil că aceste modificări ale parametrilor la nivelul v. lienale și v. mesenterice trebuie interpretate ca fiind compensatoare.

Rezultatele prezentate ne permit să concluzionăm că asocierea HC C cu steatoza hepatică la femei condiționează dereglări hemodinamice mai mari în sistemul port, comparativ cu bărbații cu aceeași patologie. Posibil ca aceste particularități să fie condiționate de acțiunea hormonilor estrogeni asupra parametrilor studiați.

În opinia lui Zhang L., în diagnosticul timpuriu al hipertensiunii portale este importantă aprecierea indicilor de pulsilitate și de rezistență în artera hepatică [14]. Anume acești parametri au avut cea mai mare valoare în evaluarea bolnavilor cu steatoză hepatică, în special în funcție de sex (femei), fapt ce indică indirect prezența unor manifestări mai importante ale hipertensiunii portale la bolnavii HC C din aceste grupuri.

Merită o atenție specială presupunerea făcută de Hirche T. O., precum că prezența lipidelor în lobul hepatic drept, tendință observată în totalitate în grupul cu steatoză, detectată prin metoda USG Doppler color, este în corelație cu anumite variații anatomice ale vaselor accesorii hepatice [6]. Autorul a evidențiat un defect în circulația portală prin intermediul unei vene aberante v. Gastrică, în comun cu acumularea de lipide în segmentul IV hepatic. Aceste modificări pot avea legătură cu o circulație sangvină complementară extraportală în regiunea hilului hepatic și pot afecta irigarea pancreasului prin intermediul venelor pancreatoduodenale sau piloroduodenale, indiferent de v. portă, ce poate conduce ulterior la dereglări de secreție a insulinei.

În concluzie menționăm că metoda USG posedă capacități de diagnostic înalte prin cercetarea detaliată a structurii țesutului hepatic, aprecierea dimensiunilor lobilor ficatului, determinarea parametrilor ce caracterizează circuitul portal. Metoda este inofensivă, posedă valoare informativă, rezultatele căreia corelează cu indicii histologici [9], și este utilă nu doar în diagnosticul hepatitelor cronice, dar și a steatozei hepatice, în special în patologia asociată.

Concluzii

1. La bolnavii cu hepatită cronică și steatoză hepatică s-au constatat viteze mai mici ale fluxului în vena portă și vena lienală, precum și volum mai mic al fluxului sangvin în vena lienală, versus bolnavii fără steatoză hepatică.

2. Modificări mai pronunțate ale hemodinamicii portale s-au depistat la femeile cu hepatită cronică virală C și steatoză hepatică asociată, la acestea fiind depistate dereglări atât în sistemul venos, cât și în cel arterial.

3. Doppler-duplex color a sistemului portal este o metodă simplă, neinvazivă de examinare a hemodinamicii portale și poate fi pe larg aplicată pentru evaluarea acesteia la bolnavii cu patologie hepatică cronică.

Bibliografie

1. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. *The IDF epidemiology task force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition*. In: *Lancet*, 2005, nr. 366, p. 1059-1061.
2. Alpay Haktanir, Birsen Songul Cihan, Cetin Celenk. *Value of Doppler Sonography in Assessing the Progression of Chronic Viral Hepatitis and in the Diagnosis and Grading of Cirrhosis*. In: *J. Ultrasound. Med.*, 2005, nr. 24, p. 311-321.
3. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P. and Negro F. *Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter*. In: *Gut*, 2006, nr. 55, p. 123-130.
4. Chuo L. S., Mahmud R., Salih Q.A. *Color Doppler Ultrasound Examination of the Main Portal Vein and Inferior Vena Cava in Normal Malaysian Adult Population: a Fasting and Postndial Pra Evaluation*. In: *The Internet Journal of Cardiovascular Reaesrch*, 2005, nr. 2(2), p. 756-780.
5. Gordon A., McLean C.A., Pedersen J.S., Bailey M.J., Roberts S.K. *Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C. Predictors, distribution and effect on fibrosis*. In: *J. of Hepatol.*, 2005, nr. 431(1), p. 38-44.
6. Hirche T. O., Ignee A., Schneider A., Dietrich C.F. *Evaluation by Ultrasound in Patients With in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection*. In: *Liver International*, 2007, nr. 27(6), p. 748-757.
7. Hui J.M., Sud A., Farrell G.C., et al. *Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression*. In: *Gastroenterology*, 2003; nr. 125, p. 1695-1705.
8. Iliopolus P., Vlychou M., Margaritis V., Tsamis I., et al. *Gray and Color Doppler Ultrasonography in Differentiation between Chronic Viral Hepatitis and Compensated Early Stage Cirrhosis*. In: *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, 2007; nr. 16(3), p. 279-286.
9. Lupușor M., Badea R. *Imaging Diagnosis and Quantification of Hepatic Steatosis: Is it an Accepted Alternative to Needle Biopsy?* In: *Romanian Journal of Gastroenterology*, 2005; nr. 14, p. 419-425.
10. Marcellin P., Asselah T., Boger N. *Fibrosis and disease progression in hepatitis C*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 36(1), p. 547-556.
11. Negro F. *Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2006; nr. 12, p. 6756-6765.
12. Seidel N., Volkman X., Langer F., et al. *The extent of liver steatosis in chronic hepatitis C virus infection is mirrored by caspase activity in serum*. In: *Hepatology*, 2005; nr. 42, p. 113-120.
13. Wilckowska A., Zein N.N., Gerian L.M., Lopez A.R., McCullough A.J., Feldstein A.E. *In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in non-alcoholic fatty liver disease*. In: *Hepatology*, 2006; nr. 44, p. 27-33.
14. Zhang L., Duan Y-Y., Li J-M. *Hemodynamic Features of Doppler Ultrasonography in Patients with Portall Hypertension*. In: *J. Ultrasound. Med.*, 2007; nr. 26, p. 1689-1696.

Gheorghe Harea, cercetător științific,
Laboratorul *Gastroenterologie*,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165
Tel.: 022-205539; mob.: 373-69137254
e-mail: gh.harea@gmail.com

TRATAMENTUL ANTIVIRAL
CU INTERFERON ALFA 2B PEGILAT
ȘI RIBAVIRINĂ ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C
LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Tatiana RABA,

Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Treatment of chronic hepatitis C at children in Moldova pegylated the alpha 2b interferon and ribavirin

The combined antiviral therapy with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin is approved in children from 3-year age and teenagers. In compliance with the National Program of the Republic of Moldova in 2007-2011 and 2012-2016 35 children, of age 4-17 years were treated in pediatrics hepatology with pegylated interferon alpha 2b (60 mcg/m²/week) plus ribavirin (15 mg/kg/day), duration of therapy consisted 24 weeks for genotype 2 or 48 weeks for genotype 1b. Chronic hepatitis C in 35 children was characterized by the minimum clinical signs, low biochemical activity, low virus loading $\leq 600\ 000$ ui/ml in 60% of cases and minimum degree of fibrosis (F0-F2 in 29 of 35 surveyed). 33 patients finished the antiviral treatment, while 2 children discontinued therapy because of the expressed headaches (1) and in connection with immigration overboard of the republic. The received results revealed minimum side effects with achievement of SVR in 73% cases, including: with genotype 1b – 69%, while with genotype 2 and 3a – in 100%. Antiviral therapy in 35 children is seif, but demands an individual approach.

Keywords: children, chronic hepatitis viral C, genotype, pegylated interferon, ribavirin, sustained virologic response

Резюме

Лечение пегилированным альфа 2в интерфероном и рибавирином хронического гепатита С у детей в Республике Молдова

Противовирусная комбинированная терапия пегилированным альфа 2в интерфероном и рибавирином апробирована у детей с 3-х летнего возраста. В соответствии с Национальной Программой Республики Молдова на 2007-2016 г., в отделении детской гепатологии была проведена терапия пегилированным альфа 2в интерфероном 60 (1,5) мкг/неделю в сочетании с рибавирином в дозе 15 мг/кг/день в течении 24 (генотип 2, 3а) или 48 недель (генотип 1в) у 35 детей в возрасте 4-17 лет, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (генотип 1в – 31, генотип 2 – 1, генотип 3а – 3). Хронический гепатит С у 35 детей характеризовался минимальными клиническими признаками, низкой биохимической активностью, в 60% случаев низкой вирусной нагрузкой $\leq 600\ 000$ ui/ml и минимальной степенью фиброза F0-F2 у 29 (100%) из 29 обследованных. Полный курс лечения

закончили 33 пациента, а 1 пациент отказался продолжать терапию спустя три недели из-за выраженных головных болей и 1 отменил терапию в связи с иммиграцией за пределы республики. Полученные результаты указывают на хорошую приверженность к терапии, минимальные побочные эффекты с достижением УВО в 73% случаях, включительно: при генотипе 1в – 69%, генотипах 2 и 3а – в 100%. Проводимая комбинированная противовирусная терапия у детей пегилированным альфа 2в интерфероном в сочетании с рибавирином безопасна, требует индивидуального подхода.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит С, генотип, пегилированный интерферон, рибавирин, устойчивый вирусологический ответ

Introducere

Hepatita cronică virală C (HCVC) la copii în Republica Moldova continuă să fie o problemă medico-socială stringentă, din cauza morbidității înalte prin hepatitele cronice virale B, C și D atât la adulți, cât și la copii, rata înaltă de 4,5% de HBsAg+ și 2,5% anti-HCV+ în rândul femeilor de vârstă fertilă [3]. Copiii cel mai frecvent se infectează cu VHC în rezultatul transfuziilor de sânge și pe cale verticală, fiind născuți de mame infectate cu VHC [2, 4]. Este constatat că HCVC la copii frecvent este depistată ca primar cronică, evoluează asimptomatic și poate influența negativ calitatea vieții acestora prin progresarea fibrozei, dezvoltarea cirozei hepatice și a hepatocarcinomului la o vârstă tânără sau adultă, aptă de muncă [2].

Tratamentul cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină la copii a fost aprobat de AASLD (American Association for Study of Liver Diseases, 2006-2010), NAESPGN (North American and European Societies of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2007-2009) și EASL (European Association for the Study of the Liver, 2007-2012) de la vârstă de 3 ani, fiind efectuate studii multicentrice și trialuri clinice, și este considerat drept unul inofensiv și eficace [1, 2, 3]. În cazul HCVC genotip 1b la copii, răspunsul virusologic susținut (RVS) obținut în rezultatul tratamentului cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină a fost în 65%, iar în genotipurile 2 și 3 – în 93% cazuri [2].

Totodată, este necesar de menționat că schemele actuale de tratament a HCVC la copii necesită reevaluare și standardizare în conformitate cu particularitățile de vârstă, deoarece studiile efectuate la copii și adolescenți sunt efectuate pe un număr mic de cazuri, comparativ cu cele la adulți. Tratamentul antiviral la copiii cu HCVC are drept scop prevenirea progresării procesului inflamator cronic viral, diminuarea nivelului de viremie VHC sau negativarea ARN VHC, stoparea fibrozei hepatice și instalării cirozei hepatice pentru un termen lung. Aceasta va avea

un impact benefic asupra calității vieții copiilor și populației adulte.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea eficacității terapiei antivirale cu interferon alfa 2b pegilat, combinată cu ribavirină în HCVC la copii.

Materiale și metode

Studiul dat a inclus 35 de copii cu HCVC, cu vârstă între 4 și 17 ani, spitalizați în perioada 2010-2013 în secția de hepatologie pediatrică a IMSP SCRC Em. Coțaga, la care a fost inițiat tratamentul antiviral cu interferon alfa 2b pegilat, combinat cu ribavirină. Susținerea financiară a tratamentului antiviral a fost prevăzută în cadrul Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011 și 2012-2016. Durata terapiei a fost dependentă de genotipul VHC și a constituit 48 (în genotipul 1b) și 24 (în genotipurile 2, 3a) de săptămâni. Inițierea tratamentului combinat antiviral la copiii cu HCVC a fost efectuată cu: acordul scris al părinților, decizia comisiei etice instituționale pentru tratamentul costisitor, prezența complianței pacientului și familiei, viremiei VHC.

Diagnosticul de HCVC a fost confirmat în baza datelor anamnestice (durata persistenței anti-HCV și a viremiei VHC mai mult de 24 de săptămâni de la prima depistare), clinico-biochimice, cu determinarea hemogramei, nivelului bilirubinei totale (Bi), ALAT și ASAT, în baza examenului complex imunologic și hormonal, inclusiv determinarea neutrofilelor $\geq 1500/\text{mm}^3$, trombocitelor $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, Hb $\geq 11\ \text{g/l}$ la fete și $\geq 12\ \text{g/l}$ la băieți, genotipului VHC, a sonografiei abdominale, cuantificării gradului de fibroză (scor Metavir prin metoda elastografiei, Fibroscan). Nivelul viremiei ARN VHC a fost determinat prin metoda *PCR Real Time ROTOR Gene 6000 CORBETT RESEARCH*. La indicații clinice a fost efectuată tomografia computerizată abdominală, în caz de necesitate individuală pacientul a fost consultat de neurolog, cardiolog sau alt specialiști. În scop de diagnostic diferențiat cu afecțiunile autoimune hepatice și ale tiroidei, au fost examinați autoanticorpii antihepatice anti-ANA, anti-LKM, anti-LC; anti-AMA, anti-AMA-2, antitiroperoxidază (anti-TPO), hormonii tiroidieni T3, T4, TSH.

În studiu nu au fost incluși pacienți cu coinfecția HIV, HCVB sau HCVD, ciroză hepatică, afecțiuni severe autoimune hepatice și ale tiroidei, neurochirurgicale, cu prezența convulsiilor în antecedente, cu tulburări psihice sau comportamentale, tratamente imunodepresante. Interferonul alfa 2b pegilat a fost administrat în doză $60\ \text{mcg}/\text{m}^2/\text{săptămână}$ (echivalent cu $1,5\ \text{mcg}/\text{kg}/\text{s}$), în combinație cu ribavirina în doze $15\ \text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ timp de 24 (genotipurile 2, 3a) sau 48 de săptămâni (genotipul 1b). Pe parcursul curei de tratament, toți pacienții au fost monitorizați pri-

vind starea generală, greutatea, frecvența pulsului, tensiunea arterială, reacțiile adverse și următorii parametri paraclinici: hemograma, trombocitele, Bi, ALAT și ASAT, ARN VHC în timp real la 12, 24 și 48 (genotipul 1b) săptămâni, la 12 și 24 de săptămâni (genotipurile 2, 3), precum și peste 6 luni după anularea tratamentului. Negativarea ARN VHC la 12 săptămâni a fost considerat ca răspuns virusologic timpuriu (RVR), iar persistența ARN VHC negativ la a 24 și 48 de săptămâni – drept un răspuns virusologic așteptat (RVA).

Toți pacienții care au finalizat cura deplină de tratament peste 6 luni după anularea terapiei au fost examinați clinic, biochimic, imunologic, inclusiv cu determinarea ARN VHC în timp real, a gradului de fibroză prin elastometrie (Fibroscan). Răspunsul pozitiv biochimic a fost definit prin normalizarea ALAT și ASAT, Bi totale, gama-glutamyltranspeptidazei (GGT) pe fundalul tratamentului antiviral efectuat. Menținerea ARN VHC negativ pe parcursul a 6 luni după anularea tratamentului antiviral a fost considerată drept un răspuns virusologic susținut (RVS). În cazurile diminuării hemoglobinei $\leq 10\ \text{g/l}$ și apariției neutropeniei severe $\leq 750/\text{mm}^3$, conform recomandărilor protocolului internațional a fost redusă doza de ribavirină și individual a interferonului. Pe tot parcursul tratamentului, la toți pacienții incluși în studiu a fost constatată o bună complianță și tolerare a remediilor administrate.

Rezultate obținute

Dintre cei 35 de copii încadrați în tratament, 10 (29%) aveau vârsta între 4 și 11 ani, iar 25 (71%) – între 12 și 17 ani, vârsta medie fiind de 12,5 ani; 24 (69%) din ei erau băieți și 11 (31%) – fete; 16 (45%) erau din mediul urban și 19 (54%) – din regiunile rurale ale republicii. Genotipul 1b a fost depistat la 31 (88,5%), genotipul 2 – la 1 (3%), iar genotipul 3a – la 3 (8,5%) dintre copiii cu HCVC.

Conform anamneșticului epidemiologic, posibila infectare cu VHC a copiilor incluși în studiu au fost pe cale verticală 18 (51%), prin transfuzii de sânge 7 (20%), multiple manopere parenterale 2 (6%). Într-un caz (3%), HCVC a fost depistată primar, după 7 luni de tratamente stomatologice, iar în 7 (20%) cazuri modul de infectare nu a fost posibil de stabilit. Mamele copiilor la care a fost presupusă infectarea cu VHC pe cale verticală au fost examinate la anti-HCV, ARN VHC cantitativ și genotipul VHC. În 17 (94%) din 18 cazuri, genotipul copiilor a coincis cu cel al mamelor, acestea prezentând și viremie VHC. Înainte de tratament, copiii cu HCVC au prezentat acuze la: apetit scăzut și dureri în hipocondrul drept – 31 (89%), supraoboseală – 18 (51%), insuficiență ponderală – 13 (37%), tulburări de somn și capacitate

redușă de însușire a programului de studii – 5 (14%), prurită – 4 (11%).

Dintre cei 35 de copii cu HCVC supuși tratamentului antiviral, 20 (57%) au prezentat citoliză moderată, media ALAT fiind de $42 \pm 19,4$ și ASAT $37 \pm 13,4$ ui/l. Viremie $\leq 600\,000$ ui/ml a fost determinată în 21 (60%) de cazuri, iar $\geq 600\,000$ ui/ml – la 14 (40%) din pacienții incluși în studiu. Gradul de fibroză hepatică a fost cuantificat în 29 (83%) de cazuri. La o treime (7) din copii, procesul cronic viral a evoluat fără fibroză, în 18 (62%) cazuri – fibroză minimală (F1), iar în 4 (14%) – fibroză medie F2. 33 (94%) din 35 de pacienți incluși în tratament au finalizat terapia, iar 2 au abandonat tratamentul (1 – peste 3 săptămâni de tratament pentru persistența cefaleei și 1 – peste 12 săptămâni din motivul emigrării familiei).

Pe parcursul tratamentului, toți pacienții incluși în studiu au prezentat o înaltă complianță, beneficiind de suport psihologic și consultativ. Reacțiile adverse constatate: 100% din pacienți au prezentat semne moderate de sindrom gripal în ziua injectării și persistent pe parcursul a 2-3 luni de la debutul tratamentului, manifestat prin subfebrilitate sau febră $38,5-39,5^\circ\text{C}$, cefalee, slăbiciune generală, diminuarea apetitului. La 10 (30%) copii a fost constatată pierdere ponderală în primele 3 luni de tratament cu 3-5 kg, care a fost stabilizată după suplimentarea cu proteine. În 15 (45%) cazuri s-a constatat diminuarea Hb până la 9-10 g/l, leucopenie și neutropenie moderată în 11 (33%), trombocitopenie – 9 (27%), grețuri – 2 (6%), sindrom depresiv – 6 (18%), reducerea piloziității craniene – 4 (12%), dereglări de somn – 3 (9%), labilitate emoțională – 4 (12%) cazuri.

În 3 cazuri de HCVC genotipul 1b, a fost redusă doza ribavirinei și a interferonului până la 1.0 mcg/kg/s: 1 caz cu hipertensiune arterială 140/90 mm col. Hg și tahicardie în ziua injectării, 1 caz – episoade de hemoragii nazale și timp Quic prelungit, survenite la a 41-a săptămână de tratament; după administrarea vitaminei K, terapia a fost continuată și finalizată cu succes. La al treilea pacient, în vârstă 15 ani, de sex masculin, în primele 3 luni de tratament antiviral combinat fiecare injectare era însoțită de cardialgii și tahicardie 120-140 bătăi/minut, care au dispărut după diminuarea dozei de ribavirină, administrarea de sedative, terapia fiind continuată.

La finele curei de tratament, în 20 (100%) cazuri a fost constatată normalizarea ALAT și ASAT la cei ce au prezentat citoliză înainte de tratament. Peste 12 săptămâni de terapie, 33 din 35 de copii cu HCVC au prezentat RVP cu negativarea ARN VHC. Răspuns virusologic susținut (RVS) a fost obținut la 24 (73%) din cei 33 de copii ce au finalizat cura de tratament: la 20 (69%) – cu HCVC genotipul 1b, 1 (100%) – genotipul 2 și 3 (100%) – cu genotipul 3a. În 6 (18%) cazuri

de HCVC genotip 1b, peste 12 și 24 de săptămâni de tratament a fost constatat răspunsul virusologic parțial, cu diminuarea ARN VHC, iar 3 (9%) au manifestat recădere, cu majorarea nivelului viremiei față de pretratament. Peste 6 luni după anularea terapiei antivirale, la toți cei 9 pacienți a fost atestată creșterea nivelului viremiei. Diminuarea fibrozei la finele curei de terapie au prezentat 15 (68%) bolnavi: cu genotip 1b – 13, genotip 2 – 1 și genotip 3a – 1 din cei 22 de pacienți la care a fost cuantificat gradul de fibroză pretratament.

Discuții

Conform rezultatelor obținute, HCVC a fost mai frecventă la băieți (69%) și la vârsta de 12-17 ani (71% cazuri). La copiii cu HCVC a predominat genotipul 1b în 88,5%, genotipul 2 – 3%, iar 3a – 8,5% din copii. Cale verticală de infectare cu VHC a fost menționată la 51% din pacienți, fapt ce a fost confirmat prin coincidența genotipului VHC a copiilor și a mamelor lor în 94% de cazuri. Manifestările clinice ale HCVC au fost exprimate prin: dureri abdominale în hipocondrul drept (89%), supraoboseală fără efort fizic (51%), inapetență și pierdere în greutate (37%). HCVC în 57% s-a manifestat prin semne clinico-paraclinice minimale, prezentat prin citoliză de gr. I-II și în 60% cazuri cu viremie joasă până $\leq 600\,000$ ui/ml. La 29 de pacienți cu HCVC, la care a fost cuantificat gradul de fibroză, s-a constatat fibroza minimală F0-F2 în 100% cazuri: 24% – absența fibrozei (F0), în 62% – F1, în 14% cazuri – F2. Datele obținute în studiul dat corelează cu rata de 99% de fibroză minimală raportată de Wirth S. și colab. [2].

Totodată, pentru copii și adolescenți este caracteristică activitatea minimală a procesului cronic viral indus de VHC, însă actualmente este imposibil de a prognoza evoluția și vârsta critică la care acest proces poate avansa în ciroză hepatică și hepatocarcinom [2, 4]. Tratamentul antiviral la copiii și adolescenții cu HCVC este preferabil pentru prevenirea progresării maladiei pe termen lung și poate avea o rată mai înaltă de eficacitate. RVS a fost obținut la 73% din pacienții incluși în studiu, iar gradul de fibroză minimală a influențat semnificativ efectul tratamentului antiviral ($p < 0,05$).

Rezultatele obținute la cei 35 de copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 17 ani cu HCVC, tratați cu alfa 2b interferon pegilat în combinație cu ribavirina: copiii cu HCVC genotip 1b au avut un RVS în 69% cazuri, iar cei cu genotipul 2 sau 3a au prezentat RVP și RVS în 100% cazuri. O pătrime dintre cei cu HCVC genotip 1b, supuși terapiei combinate antivirale, au manifestat un răspuns slab și întârziat, cu recădere pe parcursul terapiei.

Datele obținute în studiul nostru sunt mai înalte decât cele raportate de Wirth S. și colab., care au constatat un RVS în 65% din cazuri [2]. Aceasta poate fi explicat prin numărul mic de pacienți incluși în studiul dat. Interferonul alfa 2b pegilat și ribavirina administrate copiilor cu HCVC de 4-17 ani s-au dovedit a fi inofensive, deși la toți pacienții pe parcursul terapiei au fost manifeste: semne gripale în 100%, inapetență și diminuare ponderală în 30%, anemie – 45%, neutropenie – 33% cazuri. Rata de 73% a RVS obținută în studiul nostru la copiii cu HCVC poate fi considerată direct proporțională gradului de fibroză hepatică ($p < 0,05$), nivelului scăzut de viremie și vârstei medii de 12,5 ani ($p < 0,005$) a copiilor tratați. Este necesar de menționat că, deși la copiii și adolescenții cu HCVC incluși în studiu a predominat genotipul 1b, care se consideră unul rezistent la terapia antivirală, a fost obținut un RVS în 69%.

Concluzii

Hepatita cronică virală C la copiii incluși în studiu a evoluat cu semne clinice și activitate biochimică minimale, cu nivel de viremie moderat și fibroză minimă. Răspuns virusologic susținut (RVS) a fost constatat în 73% din cazuri (genotip 1b – 69%, genotip 2 sau 3a – 100%).

Terapia antivirală cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină în HCVC la copii și adolescenți este inofensivă, necesită o complianță din partea pacientului și a familiei acestuia. Schemele de tratament antiviral cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină în HCVC la copii trebuie să fie individualizate, în scopul minimizării efectelor adverse.

Bibliografie

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines, p. 20.
2. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M-A. et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. In: Journal of Hepatology EASL, 2010, nr. 52, p. 501-507.
3. Spănu C. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016. În: Monitorul Oficial al RM, 17.02.2012, nr. 34-37, articol 115.
4. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. In: Lancet, 2001; nr. 358, p. 958-965.

Tatiana Raba, dr. în med., conf. univ.,
Departamentul Pediatrie, USMF N. Testemițanu
Tel.: 079305818,
e-mail: tatianaraba@yahoo.com

PNEUMONITA INTERSTITIALĂ INDUSĂ DE TERAPIA ANTIVIRALĂ CU INTERFERON

**Victor BOTNARU¹, Oxana MUNTEANU¹,
Doina RUSU¹, Leonid ONEA²,**

¹Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Pneumologie/Alergologie,
USMF Nicolae Testemițanu,

²Centrul de Diagnostic German, or. Chișinău

Summary

Interstitial pneumonitis caused by antiviral therapy with interferon

Pulmonary toxicity is an exceptional but unanticipated complication of interferon (IFN) treatment. Interstitial pneumonitis (IP) can occur at any stage of IFN therapy. Prompt discontinuation of medication is the cornerstone. The severity of pulmonary injury may be associated with the rapid development of IP indicating the necessity of methylprednisolone pulse therapy, followed by low dose prednisolone therapy for a short term.

Keywords: hepatitis, interferon, interstitial pneumonitis, corticosteroid therapy

Резюме

Интерстициальный пневмонит, вызванный противовирусной терапией интерфероном

Развитие лекарственных поражений легких является исключительным и непредвиденным осложнением лечения интерфероном. Интерстициальный пневмонит (ИП) может развиваться на любом этапе терапии. Отмена препарата является ключевым фактором успеха. Тяжесть повреждения легких может быть связана с быстрым развитием ИП, указывающим на необходимость пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим применением небольших доз преднизолона в течение короткого срока.

Ключевые слова: гепатит, интерферон, интерстициальный пневмонит, терапия кортикостероидами

Introducere

În ultimii ani sunt înregistrate rezultate remarcabile în tratamentul hepatitelor virale B și C. Deși eficace, terapia antivirală este însoțită de multiple efecte adverse. Frecvența, tipul și severitatea acestora variază mult în diverse statistici. Efectele adverse severe impun întreruperea tratamentului sau reducerea dozelor de interferon și ribavirină.

Printre efectele adverse ale terapiei cu interferon (INF) sunt menționate ca fiind frecvente supresia medulară, sindromul pseudogripal (febră, frisoane, cefalee, artralгии, mialгии), tulburări neuropsihice (fatigabilitate, iritabilitate, insomnie, depresie) și sindroame autoimune (tiroidită, hepatită, diabet).

Discuții

Complicațiile pulmonare sunt rar întâlnite, fiind raportată o incidență totală sub 1%, dar cu un spectru destul de variat (pneumonită interstițială, pneumonită organizantă, sarcoidoză pulmonară, colecții lichidiene pleurale, SDRA, exacerbarea astmului bronșic).

Efecte adverse mai importante ale ribavirinei sunt considerate anemia hemolitică dependentă de doză, tusea, dispneea, rash-ul, depresia și dispepsia. Nu au fost descrise cazuri de pneumonită interstițială (PI) cauzată de ribavirină.

Incidența exactă a pneumonitei interstițiale induse de interferon rămâne a fi neclară, dar este raportată ca cea mai frecventă reacție adversă cu implicare pulmonară, fiind urmată de sarcoidoză (cu formarea granulomelor necazeificante), exacerbarea astmului, colecții lichidiene pleurale și pneumonită organizantă. Studiul publicat de Okanoue et al. în Japonia [6] raportează 3 cazuri de apariție a pneumonitei interstițiale din 667 de pacienți tratați cu interferon, cu o incidență de 0,45% (mai înaltă decât cea raportată la populația generală a Japoniei sau a SUA, estimată la 0,01-0,3%).

La moment, mecanismul dezvoltării pneumonitei interstițiale la pacienții ce folosesc interferon nu este pe deplin elucidat, dar se incriminează dezvoltarea fibrozei prin inhibiția celulelor T supresoare și activarea celulelor T citotoxice, cu inducerea citokinelor proinflamatorii și eliberarea exagerată a citokinelor fibrogenice.

Interferonul pegilat α -2b are perioadă de înjumătățire și durată de absorbție mai mari comparativ cu interferonul α -2b convențional, dar nu a fost observată o incidență mai mare a reacțiilor adverse pulmonare la interferonul pegilat. Diferența instalării reacțiilor adverse a fost dependentă de doză la ambele tipuri (dozele mai mari decât cele recomandate sunt asociate cu un procent mai mare al reacțiilor adverse și cu lipsa unui efect terapeutic mai bun).

În sursele publicate în limba engleză (*PubMed, Elsevier, Springer*), în perioada 1986-2013 au fost descrise în 18 articole 26 de cazuri cu pneumonită interstițială induse de tratamentul cu INF (vezi tabelul).

Cazurile diagnosticate cu pneumonită interstițială la pacienții tratați cu INF pentru hepatita C

| Ref. | Anul | Vârsta/sex | Tratamentul antiviral administrat | Durata terapiei cu INF (săptămâni) | Tratament* | Evoluție |
|------|------|------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------|------------|
| [1] | 1993 | 60/F | INF α -2b | 8 | A | Rezolvare |
| [2] | 1994 | 58/F | INF α | 12 | A | Rezolvare |
| | | 56/M | INF α | 6 | A+S | Rezolvare |
| | | 72/F | INF α | 3 | A+S | Ameliorare |
| [3] | 1994 | 48/F | INF α | 9 | A+S | Rezolvare |
| [4] | 1994 | 62/F | INF α | 3 | A+S | Rezolvare |
| [5] | 1996 | 49/F | INF α -2b | 6 | A+S | Rezolvare |
| | | 59/M | INF α -2b | 4 | A+S | Rezolvare |
| | | 42/M | INF α -2b | 16 | A+S | Rezolvare |
| [6] | 1996 | 46/M | INF α | 4 | A | Rezolvare |
| | | 57/M | INF α | 5 | A | Rezolvare |
| | | 59/M | INF α | 23 | A | Rezolvare |
| [7] | 2001 | 57/M | INF α , ribavirin | 12 | A | Rezolvare |
| [8] | 2002 | 48/F | INF α -2b, ribavirin | 24 | A | Rezolvare |
| | | | INF α -2a, ribavirin | 6 | A+S | Ameliorare |
| | | 50/M | | 4 | A+S | Rezolvare |
| [9] | 2003 | 49/M | INF α -2b, ribavirin | 2 | A+S | Deces |
| [10] | 2004 | 71/F | INF α -2a, ribavirin | 20 | A | Rezolvare |
| [11] | 2004 | 51/M | INF α -2b, ribavirin | 5 | A+S | Deces |
| [12] | 2005 | 58/F | INF α -2b, ribavirin | 12 | A+S | Rezolvare |
| | | | INF α -2a, ribavirin | 12 | A | Rezolvare |
| [13] | 2006 | 68/F | INF α -2b, ribavirin | 14 | A+S | Rezolvare |
| [14] | 2007 | 47/F | INF α -2b, ribavirin | 10 | A+S | Rezolvare |
| [15] | 2008 | 43/F | INF α -2b, ribavirin | 10 | A+S | Deces |
| [16] | 2009 | 39/F | INF α -2a, ribavirin | 36 | A+S | Rezolvare |
| [17] | 2010 | 51/F | INF α -2b, ribavirin | 4 | A+S | Rezolvare |
| [18] | 2013 | 45/M | INF α -2b, ribavirin | 9 | A+S | Deces |

Notă. *A – anularea tratamentului antiviral, S – administrare de corticosteroidieni sistemici

Pneumonita poate apărea la orice stadiu al tratamentului antiviral (de la 2 la 48 săpt.), susținând caracterul idiosincrasic al acestui efect secundar. Mai frecvent au fost înregistrate cazuri cu PI în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului [1-18].

Pneumonită interstițială deseori are un debut insidios și inițial este dificil de diferențiat de manifestările unei infecții virale respiratorii, de insuficiența cardiacă, de pneumonia cu germeni atipici sau de tusea și dispneea induse de ribavirină. Cele mai frecvente manifestări clinice (semnalate în diferite combinații) la acești pacienți sunt tusea uscată, dispneea, febra și crepitațiile fine. Hemoptizia, wheezingul și semnele de condensare pulmonară sunt extrem de rare.

La radiografia toracelui se atestă opacități și infiltrații pulmonare bilaterale, cu o distribuție neuniformă, iar HRCT pune în evidență atât consolidări, cât și opacități tip "sticlă mată", mai des localizate în câmpurile pulmonare medii sau inferioare [10-12, 16, 19].

Sub aspect morfologic, leziunile pulmonare variază de la modificări interstițiale ușoare până la sindromul de leziune alveolară acută (DAD), care frecvent duce la deces. La examenul histologic al biopsiilor pulmonare în cazurile descrise în literatură, drept criterii pozitive pentru diagnosticul de pneumonită interstițială au fost considerate infiltrația interstițială predominant limfocitară și fibroza interstițială cu îngroșarea pereților alveolari, dar în lipsa leziunilor granulomatoase [19].

Nu există criterii de diagnostic unanim recunoscute pentru PI indusă de INF.

Ji F.P. și colegii [19] au propus următoarele criterii de diagnostic:

1) dispnee, tuse uscată, febră, astenie, artralгии sau mialgii, anorexie pe parcursul administrării tratamentului antiviral;

2) opacități cu distribuție neuniformă la radiografia toracelui și opacități de tip "sticlă mată" și reticulare la HRCT;

3) pattern restrictiv la testele funcționale cu sau fără hipoxemie;

4) lipsa infecției pulmonare cu bacterii, fungi, viruși și a datelor în favoarea insuficienței cardiace;

5) ameliorarea simptomelor de pneumonită după sistarea tratamentului cu interferon;

6) date în favoarea PI la LBA, biopsie pulmonară sau recidivă a PI după reînceperea tratamentului cu INF.

Diagnosticul se consideră cert în prezența a 6 criterii, este probabil în prezența primelor 5 criterii și este posibil în prezența primelor 4 criterii.

Severitatea bolii se apreciază conform criteriilor din ghidurile ATS/ERS pentru leziunile pulmonare cu pattern obstructiv, restrictiv sau mixt. Indicele Tiffenau < 50% la spirometrie sau PaO₂ < 60 mm Hg la gazimetrie sunt considerate perturbări severe ale funcției pulmonare. Din cei 26 de pacienți, 9 au fost cu o evoluție severă a bolii, dintre care 4 au decedat,

majoritatea fiind tratați cu corticosteroizi sistemici (87%). Unii autori consideră că administrarea INF în doze mari mai des determină apariția reacțiilor toxice pulmonare, comparativ cu dozele-standard [8].

Conform datelor prezentate în literatură, majoritatea pacienților cu PI au supraviețuit după întreruperea medicației antivirale, fiind descrise doar 4 cazuri de deces [1-19]. Impactul clinic important al recunoașterii cât mai timpurii a acestei complicații este argumentat prin gradul mai sever de dezvoltare a fibrozei pulmonare la pacienții cu o identificare mai tardivă a acesteia (datorată lezării pulmonare mai îndelungate). Dezvoltarea fibrozei pulmonare duce la pierderea progresivă a volumului pulmonar, la perturbarea schimbului gazos și reducerea duratei de viață.

Concluzii

Managementul-standard al PI induse de INF include stoparea terapiei antivirale și inițierea puls-terapiei cu corticosteroizi în cazurile severe. Datele privitor la necesitatea și durata tratamentului corticosteroidian la pacienții cu forme ușoare sau moderate de PI sunt controversate în lipsa studiilor clinice randomizate [10,18,19].

Bibliografie

1. Kamisako T., et al. *Interstitial pneumonitis and interferon-alfa*. In: BMJ, 1993, nr. 306, p. 896.
2. Chin K., et al. *Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C*. In: Chest, 1994, nr. 105, p. 939-941.
3. Moriya K., et al. *Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment for chronic hepatitis C*. In: J. Gastroenterol., 1994, nr. 29, p. 514-517.
4. Hizawa N., et al. *A patient with chronic hepatitis C who simultaneously developed interstitial pneumonia, hemolytic anemia and cholestatic liver dysfunction after alpha interferon administration*. In: Intern. Med., 1994, nr. 33, p. 337-341.
5. Ishizaki T., et al. *Pneumonitis during interferon and/or herbal drug therapy in patients with chronic active hepatitis*. In: Eur. Respir. J., 1996, nr. 9, p. 2691-2696.
6. Okanoue T., et al. *Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C*. In: J. Hepatol., 1996, nr. 25, p. 283-291.
7. Karim A., et al. *Interstitial pneumonitis in a patient treated with alpha-interferon and ribavirin for hepatitis C infection*. In: Am. J. Med. Sci., 2001, nr. 322, p. 233-235.
8. Kumar K., et al. *Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C*. In: Am. J. Gastroenterol., 2002, nr. 97, p. 2432-2440.
9. Abi-Nassif S., et al. *Pegylated interferon and ribavirin-induced interstitial pneumonitis with ARDS*. In: Chest, 2003, nr. 124, p. 406-410.
10. Midturi J., et al. *Spectrum of pulmonary toxicity associated with the use of interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature*. In: Clin. Infect. Dis., 2004, nr. 39, p. 1724-1729.

11. Fuhrmann V., et al. *Severe interstitial pneumonitis secondary to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment of hepatitis C infection*. In: Dig. Dis. Sci., 2004, nr. 49, p. 1966-1970.
12. Renou C., et al. *Interstitial pneumonia recurrence during chronic hepatitis C treatment*. In: Am. J. Gastroenterol., 2005, nr. 100, p. 1625-1626.
13. Hillier A., et al. *Consensus interferon induced interstitial pneumonitis in a patient with HCV*. In: Am. J. Gastroenterol., 2006, nr. 101, p. 200-202.
14. Chen Y., et al. *Interstitial pneumonitis after combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C*. In: Chang Gung Med. J., 2007, nr. 30, p. 92-97.
15. Carrillo-Esper R., et al. *Interstitial pneumonitis associated with pegylated interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C: case report*. In: Ann. Hepatol., 2008, nr. 7, p. 87-90.
16. Ji F.P., et al. *Clinical features of interstitial pneumonitis due to interferon alpha therapy for chronic hepatitis C*. In: Nanfang Yike Daxue Xuebao, 2009, nr. 29, p. 667-670.
17. Slavenburg S., et al. *Pneumonitis as a consequence of (peg) interferon-ribavirin combination therapy for hepatitis C: a review of the literature*. In: Dig. Dis. Sci., 2010, nr. 55, p. 579-585.
18. Hegade V., Sood R., et al. *Pulmonary complications of treatment with pegylated interferon for hepatitis C infection – two case reports*. In: Ann. Hepatol., 2013, Jul.-Aug., nr. 12(4), p. 629-633.
19. Ji F.P., et al. *Diagnosis and management of interstitial pneumonitis associated with interferon therapy for chronic hepatitis C*. In: World J. Gastroenterol., 2010, Sep. 21; nr. 16(35), p. 4394-4399.

Victor Botnaru, dr. hab. med.,
prof. univ.,
Departamentul Medicină Internă,
Clinica Pneumologie/Alergologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, bd. Stefan cel Mare 165
Tel.: 022 572390; 022 205507
e-mail: victor.botnaru@usmf.md

THE “ADITIVE” OR “INTERFERENCE” EFFECT OF THE VHC WITH THE HSV TYPE I, II IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C?

Adela ȚURCANU,

The State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemițanu

Rezumat

Efectul aditiv sau de interferență dintre VHC și HSV I, II la pacienții cu hepatită cronică virală C, asociată cu infecția herpetică

Cercetările recente sugerează că infecția herpetică, dezvoltând o stare de imunodeficit, influențează evoluția hepatitei cronice virale C. Totodată, hepatita cronică C, influențând bilanțul Th1/Th2, poate favoriza reactivarea infecției herpetice latente. În studiu au fost înrolați 144 bolnavi cu hepatită cronică virală C: 103 – HVC fără HSV I, II și 41 HVC cu HSV I, II. La pacienții cu dublă infecție s-au depistat corelații între nivelul anticorpilor anti-HSV I, II și activitatea AST și ALT, dintre anti-HSV I, II Ig M și VHC (NS5). Au fost depistate corelații directe între ALT și IgG; AST și IgG; IgM și corelații indirecte între ALT și CD4⁺ CD3⁺; AST și CD4⁺. Pentru toți pacienții, HCV/HSV I, II + VHC a fost depistat în reactivare, ceea ce ne sugerează ideea că HSV I, II ar fi un factor de risc pentru progresia hepatitei cronice. Rezultatele studiului nostru denotă corelații vizibile biochimico-imunologice la pacienții cu dublă infecție, explicându-se posibil prin acțiune de interstimulare (efect aditiv) între VHC și HSV I, II.

Cuvinte-cheie: *efect aditiv, hepatita C*

Резюме

Взаимодействие ВГС и герпесной инфекции у больных с хроническим гепатитом С

Изучение механизма взаимодействия между различными системами при таких широко распространенных сочетанных патологиях, как гепатит С и HSV-инфекция является актуальной проблемой, решение которой позволит вскрыть патогенетические особенности процесса. Сегодня не вызывает сомнения, что клинические варианты, тяжесть заболевания и прогноз во многом зависят от иммунного ответа на внедрившийся вирус. Цель работы – в сравнительном аспекте установить характер совместного течения хронического гепатита С и HSV I, II их клинико-иммунологическую симптоматику. Результаты: У больных HCV/HSV I, II имеет место дисфункция иммунной системы, проявляющаяся дефицитом клеточного (снижение абсолютного содержания в крови CD3- CD4-, CD8-, CD 16-клеток) и активацией гуморального звена иммунитета, угнетением функциональной активности лейкоцитов. что свидетельствуют о потенцирующем взаимовлиянии этих двух нозологических форм.

Ключевые слова: *герпесная инфекция, гепатит С*

Introduction

The association between liver diseases and other infectious diseases represents one of the most actual research topics. Analyzing the information contained in specialized publications regarding viral associations, it has been proven that these associations determine a pathology with a more severe evolution, for a longer period of time and on which background, usually, other complications may occur [2, 3,4]. The interaction between two viruses in the organism may develop as either an inter stimulation action

(*additive effect*) or removal of one virus by the other one (*interference effect*) [9].

It has been proven that that the seropositive individuals for HSV I, II and those with genital ulcerative diseases present a higher risk in getting the infection with VHC [5, 6, 7]. The recent researches suggest that the herpetic infection, by creating a specific state of immunodeficiency, may hasten the evolution of the viral chronic hepatitis C [3, 9]. In turn, the viral chronic viral hepatitis C, as alternates the balance Th1/Th2, would create favorable circumstances for the reactivation of the latent herpetic infection. Most previous studies have focused on alternative hypothesis, which is whether herpes virus infections promote HCV replications and thereby results in accelerated progression of liver disease due to HCV (especially on HCV positive liver transplant recipients) [9].

Objectives

- To assess the biochemical- immunological particularities of patients with chronic hepatitis C associated with HSV type I and II compared with patients with chronic hepatitis C with HSV – negative.
- To evaluate the correlations between biochemical parameters and humoral and cellular immunological indicators of patients with chronic hepatitis C HSV I, II positive compared with patients with chronic hepatitis C HSV I, II negative.

Material and methods

The clinical material has been selected based on the Clinic Republican Hospital during 2002–2005. There were 144 patients enrolled in the research, having chronic hepatitis of C viral etiology, from different regions of the country, who were divided in two groups (depending on the presence or absence of the herpetic infection, type I, II): 103 patients with viral chronic hepatitis C, without the herpetic infection; 41 patients with viral chronic hepatitis C, in association with the herpetic infection type I, II. At the same time, in this research have been included: 20 more patients with the herpetic infection type I, II and 20 people served as healthy group.

Before giving the hepatitis diagnosis, a complex of laboratory: biochemical parameters, serological markers (antibodies anti VHC Ig G, anti VHC Ig M, ARN VHC quantitative; and anti HSV I+II Ig G and Ig M), parameters for humoral and cellular immunological status and instrumental researches were performed. The value of the indices' immune parameters was used to determine the degree and the type of immune disorders using the absolute value T lymphocytes - CD3, CD 4, CD8 (Zemskii A.) [1, 8]: **(the indicator value of a patient/the indicator value of a healthy person) – 1 x 100**. If the obtained value

is negative, marked with a “-”, then the patient has immune insufficiency. If the patient's result is marked with “+”, it stands for the hyper function of the immune system.

- ± 1-33% – immune disorders, 1st degree; 34-66% – immune disorders, 2nd degree; 66% or more – immune disorders, 3rd degree.

Results

To the patients with chronic hepatitis C in association with the HSV I, II were identified of biochemical changes which are being noticed by the increased activity of the AST and Rittis index at 1/2 of the patients. There have been recorded differences of ALT and AST values, depending on the phase of the herpetic infection, so in the active phase of the herpetic infection (n=33) there have been obtained higher levels of ALT (p<0.05), AST (p<0.05), versus the patients with the herpetic infection in the inactive phase.

The evaluation of the parameters that illustrate the activity of the humoral immunity in the group of patients with chronic hepatitis C in association with the HSV type I and II, highlighted the following ideas:

- From the concentration of different groups of immunoglobulin, it's distinguished a more specific variation for the groups Ig A and Ig G; the concentration of IgA was high at the patients with mixed infections, overcoming 1.2 of the analogic parameter at the patients with VHC (mono infection), p<0.05 and 1.5 of those patients from the healthy group, p<0.01.
- The variations of the serum level of Ig G were obvious, this way an increased value of this factor was recorded at the patients with mixed infections, versus those with mono infection, p<0.05 and from the healthy group, p<0.05.
- The absolute value of CD20⁺ lymphocytes at the patients with VHC+HSV I, II has the tendency to grow, being considered as high for more than half of the patients.
- The leukocyte /B lymphocyte ratio at the patients with associated infections, constituted -16.9 ± 2.07 , having differences statistically veracious with a homonymous factor from the healthy group people - 29.1 ± 0.25 , p<0.001.
- The immunoreglator index (CD3/CD4) at the patients with chronic hepatitis C and HSV I, II constituted 1.6 ± 0.14 compared with the same index in patients with chronic hepatitis C without HSV I, II – 4.08 ± 0.23 .

According to our date, we suggest using the leukocytes/B-lymphocytes ratio and immunoreglator index are a simple indicators of immunoseverity

in patients with chronic hepatitis C associated with HSV I, II.

The patients with viral chronic hepatitis C in association with the HSV I, II developed a deficiency of T lymphocytes, not only taking them from the T-helpers (CD4) but also T-suppressors (CD8).

- Between the characteristic parameters of the patients with VHC with HSV I, II and those with VHC, have been proven statistical differences regarding the absolute number of T CD3⁺. T CD3⁺ was 1.7 times lower at the patients with VHC + HSV I+II than at the patients with mono infection.
- T CD4⁺ at the patients with VHC + HSV I, II recorded lower values than at the patients with HCVC, $p < 0.01$ as well as versus the healthy group, $p < 0.05$.

In the chronic viral C hepatitis associated with the HSV I, II, a 2nd degree immune disorder is determined, associated with immunodeficiency, manifested by the deficiency of T total lymphocytes and the subpopulations T CD4⁺, T CD8⁺, and the immunoregulator factor. In the VHC mono infection was found a 2nd degree immune disorder type immune stimulation, manifested by the increased of T total lymphocytes, the T CD4⁺ and B- lymphocytes and immunoregulator index.

After analyzing the given data, at the patients with HCVC associated with HSV I, II was established a correlations between level anti HSV I, II Ig M with activity of AST ($r = 0.65$, $p < 0.001$) and ALT ($r = 0.86$, $P < 0.01$). It's notable the interrelation between the anti HSV I, II Ig M with the non-structured part of the virus C (NS5) ($r = 0.44$ $p < 0.01$).

The character of the immunologic and biochemical parameters' interrelation in the viral C hepatitis associated with the herpetic infection type I and II, caught our eye. This way, there have been found direct correlations between ALT and AST with humoral immunologic parameters, as ALT and Ig G ($r = 0.62$, $p < 0.01$) and AST with Ig G ($r = 0.59$ $P < 0, 01$) and with Ig M ($r = 0.51$, $p < 0.01$). There have been found indirect correlations between the levels of biochemical markers and the absolute value of the immune competent cells: ALT with CD4⁺ ($r = -0.36$ $p < 0.05$), CD3⁺ ($r = -0.49$, $p < 0.01$), AST with CD4⁺ ($r = -0.48$ $p < 0.05$), CD3⁺ ($r = -0.42$, $p < 0.01$). Our research highlights that for all the patients with HCVC + HSV I, II VHC is in a reactivation phase, which makes us concern that the herpetic infection might hurry the evolution of the chronic C hepatitis.

Discussions

Our study is the first research effectuated in the Republic of Moldova regarding the interaction

between VHC and HSV I,II, evaluated from the expressivity of liver biochemical syndromes, by evaluating the complete immunogram. Our research highlights that for all the patients with chronic hepatitis C associated with HSV I and II, the virus C is in a reactivation phase, which suggest that the herpetic infection does appear to promote VHC reactivation. This phenomenon has been called "*cofactor type interrelation*". The analysis of laboratory data highlights some of the particularities that differentiates chronic hepatitis C (mono infection) from the chronic hepatitis C associated with HSV I, II. This way, the parameters of the cytolysis are more pronounced at the patients with associated infections than those with mono infection.

Our study demonstrates that latent HSV type I, II infection is correlated with necroinflammatory activity (ALT, AST) among HCV-infected patients. This suggests that a masked HSV type I, II infection may interfere with the clinical outcome of chronic hepatitis C and favor or accelerate the evolution to progression liver disease. Suggestively, our observations showed that latent HSV type I, II infection has some influence on the immunological status of chronic HCV infection and in the promotion of HCV replication. The mechanism behind these interactions are unclear. Viral reactivation may merely be a marker of a more profound immunosuppressed state promoting both HCV and herpes virus reactivation. It is common knowledge that HSV particles may persist for decades after self-limited acute infection and clinical recovery [7, 8, 9]. In addition, infections by HSV are ranging from an asymptomatic subclinical infection in healthy individuals, and to disseminated disease in immunocompromised patients [2, 3, 4].

Our study showed that in patients with chronic hepatitis C associated with HSV I, II developed the immunodeficiency compared with patients without HSV I, II who developed immune disorder type immune stimulation. Alternatively, more specific interactions may exist. The researchers demonstrate that the primary infection by hepatomimetic viruses (HSV, CMV, EBV) is often associated with a vigorous T lymphocyte response [4, 5, 8]. HSV reactivation develop frequently when T lymphocyte-mediated immunity is compromised or HSV may contribute to further T lymphocyte hyporesponsiveness [2, 6, 7].

We suggest that the latent infections by HSV type I, II may play a significant role in the progression of liver disease in HCV-infected patients and may deteriorate the prognosis of those patients in relation with the response to antiviral therapy. Repeated measurements of HSV type I, II infection markers in combination with periodic health examinations of study subjects may provide useful information on

their clinical outcome and identify development and progression of liver diseases in HCV infected patients.

Conclusions

In the chronic viral C hepatitis associated with the HSV type I and II, a 2nd degree immune disorder is determined, associated with immunodeficiency, manifested by the deficiency of T total lymphocytes CD3 and the subpopulations T CD4⁺, T CD8⁺, and the immune regulator factor; leukocyte/B- lymphocyte factor. It is visible the presence of a correlation between immunological response and biochemical processes that take place in the liver at the HCVC+HSV I, II patients, possibly as a result of the inter stimulation (additive) effect between VHC with HSV.

The research of herpes virus infection type I, II in chronic hepatitis C patients is important because of at least 2 reasons: the diagnosis and the precocious treatment of this disease, which would prevent any other complications to the patients with VHC; and the patients with the infectious pathology detected may serve as target for the screening of chronic viral C hepatitis patients.

References

1. Adela Țurcanu I. *CD4+, CD8+ and CD16+ T cell responses in patients with chronic HCV associated with herpes virus infection*. In: Journal of Clinical Virology, vol. 36, suppl. 2, 2006, p. 117–118
2. Atul Humar et al. *An assessment of interactions between hepatitis C virus and herpes virus reactivation in liver transplant recipients using molecular surveillance*. In: Liver Transplantation, 2007, nr. 13, p. 1422–1427.
3. Corey L., Wald A. *Genital herpes*. In: Holmes K.K., Sparling P.F., Mardh P.-A., Lemon S.M., Stamm W.E., Piot P., Wasserheit J.N. editors. Sexually Transmitted Diseases. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1999, p. 285–312.
4. Burton M.J., A.D. Penman, I. Sunesara et al. *The Effect of Herpes Simplex Type-2 (Hsv-2) Suppression on Hepatitis C (HCV) Viral Load in Veterans With HSV-2/HCV Co-Infection*. In: Digestive Disease Week. Orlando, May 18–21, 2013. Abstract Sa1032.
5. Burton M.J. et al. *Prevalence and characteristics of herpes simplex virus type-2 coinfection in veterans with hepatitis C*. In: Am. J. Med. Sci., 2012; nr. 344(6), p. 436–440.
6. Gregoreopolu U. et al. *Suppression of the ERK1/2 signaling pathway from HCV NS5A protein expressed by herpes simplex recombinant viruses*. In: Archives of Virology, 2003, vol. 148, issue 2, p. 237–251.
7. Melissa A. Marx et al. *Association of Hepatitis C Virus Infection with Sexual Exposure in Southern India*. In: Clin. Infect. Dis., 2003, nr. 37 (4), p. 514–520.
8. Michelle Span et al. *Immunology of hepatitis C infection*. In: Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, vol. 26, issue 4, 2012, p. 391–400.
9. S. Gerakari, I. Zouboulis-Vafiadis, G. Chrysos, G. Daikos, K. Themeli-Digalaki, S. Papadopoulos, N. Katsilambros. *The Effect of Coinfection by Hepatotropic and*

Hepatotropic Viruses in Physical Evolution of HCV Hepatitis. In: Internet Journal of Infectious Diseases, 2010, vol. 9, nr. 2.

10. Vlada Dumbrava, Adela Țurcanu, Lucia Andries. *T cell modification in patients with chronic hepatitis C*. Book Posters, XXV EAACL Congress of Immunology and Alergology, Vienna, 10–14 June, Poster presentation n. 1702/ abstract book pp. 145

Adela Țurcanu,

dr. în med., conf. univ.,

USMF Nicolae Testemițanu

Tel.: 079402161 / 022 404494

E-mail: adela_turcanu@yahoo.com

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI PARACLINICE ÎN CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ

Nicolae PROCA¹, Diana DANILESCU¹, Maria COJUHARU², Calina BUGOR², Tatiana BURDA²,

¹Departamentul Medicină Internă,

Clinica medicală nr. 4, USMF N. Testemițanu,

²Spitalul Clinic Republican

Summary

Clinical and paraclinical particularities in primary biliary cirrhosis

The aim of the study was to evaluate the clinical and paraclinical particularities in primary biliary cirrhosis (PBC). We performed a retrospective study of 40 patients, hospitalized in the Department of Hepatology: 37 women (92,5%) and 3 men (7,5%), with a mean age of 47 years. Onset of disease was asymptomatic in 10 (25,0%) patients and was manifested by pruritus in 17 (42,5%) patients. The most common symptoms of PBC at the time of the examination were: asthenia in 30 (75,0%) patients and pruritus in 22 (55,0%) patients. Hepatomegaly was detected in 34 (85,0%) patients, splenomegaly – in 21 (52,5%) patients and palmar erythema – in 4 (10,0%) patients. Often extrahepatic manifestations were: osteoporosis in 4 patients (10,0%), arthralgia 7 (17,5%) patients and pneumosclerosis in 7 (17,5%) patients. All patients had cholestasis syndrome. Antimitochondrial antibodies were determined in 32 (80,0%) patients, and increased IgM values in 28 (70,0%) patients.

Keywords: primary biliary cirrhosis, pruritus, antimitochondrial antibodies

Резюме

Клинические и параклинические особенности при первичном билиарном циррозе печени

Целью исследования было оценить клинические, лабораторные и инструментальные особенности

при первичном билиарном циррозе печени (ПБЦ). Было проведено ретроспективное исследование 40 пациентов, госпитализированных в отделение гепатологии: 37 женщин (92,5%) и 3 мужчин (7,5%), средний возраст которых составил 47 лет. У 10 (25,0%) больных начало заболевания было бессимптомным и у 17 (42,5%) заболевание проявлялось кожным зудом. Самыми частыми симптомами ПБЦ были: астения у 30 (75,0%) пациентов и зуд у 22 (55,0%). Гепатомегалия обнаружена у 34 (85,0%) больных, спленомегалия – у 21 (52,5%), пальмарная эритема – у 4 (10,0%) пациентов. Внепеченочные проявления представлены остеопорозом у 4 (10,0%) больных, болью в суставах – у 7 (17,5%) и пневмосклерозом – у 7 (17,5%) пациентов. У всех пациентов диагностировали синдром холестаза. У 32 (80,0%) больных были обнаружены антимитохондриальные антитела и у 28 (70,0%) – повышенный уровень иммуноглобулинов класса М.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, антимитохондриальные антитела, зуд

Introducere

Ciroza biliară primitivă (CBP) este o patologie colestatică cronică progresivă, de etiologie necunoscută, cu patogenie autoimună, caracterizată morfologic prin inflamația granulomatoasă distructivă a ducturilor biliare intrahepatice [1].

Patologia hepatică și cea gastrointestinală sunt probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova [3]. Analizând structura mortalității generale pentru anul 2010, prezentat de Biroul Național de Statistică, concluzionăm că mortalitatea prin boli ale aparatului digestiv este plasată pe locul III [2].

CBP constituie ≈ 0,6-2% din cazurile deceselor de ciroză hepatică [3]. Boala afectează preponderent persoanele de sex feminin (75-95% cazuri), cu vârsta medie de 40-60 ani. CBP este răspândită pe tot globul și la toate rasele. Incidența CBP este de 5,8-15 cazuri, iar prevalența este de 37 – 144 cazuri pe an la un milion de locuitori [1].

CBP este o patologie de etiologie necunoscută, declanșatori fiind considerați factorii:

- *infecțioși:* bacteriile pot conține omologii de secvență care, prin mimetism molecular, pot provoca reactivitate încrucișată imunologic – *E. coli*, *Mycobacterium gordonae* și *Chlamydia pneumonia* [1, 9];
- *toxic-medicațioși și chimici:* fumatul este singurul xenobiotic în mod clar asociat cu CBP, chiar dacă cu un rol nonetiologic [10];
- *de mediu:* în mediul urban este crescută prevalența CBP, comparativ cu mediul rural [1, 10];
- *genetici:* s-a relevat doar frecvența crescută a polimorfismului genei receptorului către vitamina D [1];
- *imunologic:* CBP este considerată o boală autoimună, deoarece la aproximativ 95% din pacienți

au fost diagnosticați anticorpii antimitochondriali [10].

În 25-60% din cazuri boala evoluează asimptomatic, diagnosticul fiind stabilit pe criteriile paraclinice [4, 5, 8]. În formele simptomatice, debutul este insidios [5]. Inițial pacientul abia simte o astenie ușoară [8]. Ulterior apar pruritul, icterul, fatigabilitatea, pigmentarea melanică a tegumentelor, xantelasma, steatoreea, hepatosplenomegalia și malabsorbția vitaminelor K, A și D, fracturi spontane (osteoporoza); mai puțin frecvente sunt artrita sau artralgia, durerile abdominale în pătratul superior pe dreapta [5, 8].

În stadiul incipient se determină hiperpigmentarea pielii, excoriații, xantelasma, xantomatoza și hepatomegalie. Etapele ulterioare sunt marcate de hipertensiune portală și decompensare hepatică: splenomegalie, cap de meduză, ascită, eritem palmar [6, 7].

Pentru stabilirea diagnozei de CBP, sunt 3 criterii de bază: anticorpi antimitochondriali în ser, sindromul colestatic, modificări histologice caracteristice în ficat. Cele mai frecvente modificări biochimice în sindromul colestatic sunt: creșterea fosfatazei alcaline (FA) și gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP). Alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST) sunt crescute moderat. Principalul marker al CBP este prezența în ser a anticorpilor antimitochondriali (AMA) la 90%-95% din pacienți. Absența AMA nu exclude diagnosticul de CBP, fiind diagnosticați AMA negativi [1, 6, 7].

Examenul ecografic este important pentru toți pacienții cu coleastă. În CBP nu există o dilatare a căilor biliare intrahepatice. Biopsia este necesară pentru a determina stadiul histologic al bolii la diagnostic și pentru confirmarea existenței CBP la pacienții cu AMA negativ, cuprinde 4 stadii [1, 6, 7].

Material și metode

Am studiat un lot de 40 de pacienți, la care au fost evaluate particularitățile clinice și paraclinice. Au fost incluși în studiu bolnavii diagnosticați cu CBP în secția *Hepatologie*, în intervalul ianuarie 2011 – decembrie 2013. În *tabelul 1* este prezentată distribuția pacienților în funcție de sex și vârstă.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor în funcție de sex și vârstă

| Sexul | Vârsta (ani) | | | | | Nr. | % |
|---------|--------------|-------|-------|-------|-----|-----|------|
| | 20-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | >60 | | |
| Femei | 1 | 10 | 14 | 10 | 2 | 37 | 92,5 |
| Bărbați | - | - | - | 1 | 2 | 3 | 7,5 |
| Total | 1 | 10 | 14 | 11 | 4 | 40 | 100 |

Metodele de studiu în lotul nostru de pacienți cu CBP au inclus cercetările tradiționale, efectuate unui pacient hepatologic, variind de la cele simple la cele mai complexe.

Indicii cantitativi se prezintă în forma de valori medii (M) ± eroarea-standard a valorii medii (m). Pentru determinarea puterii relației dintre indicii studiați, am calculat coeficientul de corelare Pearson. Valorile coeficientului de corelare (r) au fost evaluate după gradul de veridicitate conform scorului Chedoc: de la 0,1 până la 0,3 indică relație slabă, 0,31-0,5 – moderată, 0,51-0,7 – semnificativă, 0,71-0,9 – strânsă și >0,9 – foarte strânsă. Semnul "-" indică corelare inversă.

Rezultate obținute

În urma efectuării studiului asupra unui lot de 40 de pacienți cu CBP, am obținut rezultate despre diagnosticul clinic. Am determinat că raportul dintre sexe CBP a constituit 37 (92,5%) femei la 3 (7,5%) bărbați, cu vârsta medie de 47 ani.

Durata medie a bolii a pacienților din lotul de studiu este de 4,5±3,2 ani. La 70,0% din ei CBP a debutat pe parcursul a 1-6 ani.

Debutul bolii a fost asimptomatic la 10 (25,0%) pacienți, fiind depistați în urma unui control de rutină, iar la 17 (42,5%) bolnavi debutul a fost marcat de prurit cutanat. Alte simptome cu care a debutat boala au fost: icter cutanat 14 (35,0%) pacienți, astenie – 6 (15,0%) și disconfort abdominal – 5 (12,5%) bolnavi. Pruritul cutanat a fost depistat la debutul CBP la 42,5% pacienți, iar icterul cutanat – la 35,0%. Numai 6 pacienți au prezentat concomitent și icter cutanat, și prurit la debutul maladiei.

Cele mai frecvente simptome ale CBP la momentul examinării au fost astenia la 30 (75,0%) pacienți și pruritul la 22 (55,0%). Icterul tegumentar s-a depistat la 20 pacienți (50,0%), cel mai des în asociere cu pruritul cutanat. Hepatomegalie a fost constatată la 85,0% bolnavi, cu diferit grad, ficatul fiind mărit în medie cu 5-6 cm.

În majoritatea cazurilor, suprafața ficatului a fost netedă sau micronodulară, cu o consistență semidură sau dură. Splenomegalia s-a constatat la 56,0% pacienți, iar la 95,0% – în asociere cu hepatomegalia. Dintre manifestările extrahepatice am decelat: osteoporoza la 4 (10,0%) bolnavi, artralgiile la 7 (17,5%) și pneumoscleroza la 7 (17,5%) pacienți.

Sindromul colestatic. Se determină schimbări semnificative ale principalilor indici ai sindromului de colestază între loturile studiate, valorile indicilor sindromului colestatic la pacienții cu CBP din lotul II sunt în creștere evidentă față de cei din lotul I. Gradul de corelare cu expresivitatea sindromului colestatic după GGTP a fost semnificativ, respectiv $r = 0,53$ și $0,55$ (tabelul 2).

Tabelul 2

Evaluarea sindroamelor hepatice biochimice

| | Lotul I* | Lotul II** | Coeficient de corelare (r) |
|----------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|
| Sindromul colestatic | | | |
| GGTP-U/l | 177,7±79,6 | 505,9±409,1 | |
| FA- U/l | 131,5±52 | 544,5±341,3 | 0,53 |
| Bilirubina totală – μmol/l | 40,9±34,5 | 95,5±78,3 | 0,55 |
| Bilirubina conjugată – μmol/l | 16,9± 11,2 | 60,3±12,3 | 0,48 |
| Colesterol – mmol/l | 4,6±1,3 | 7,1±2,03 | 0,54 |
| Sindromul citolitic | | | |
| ALT – U/l | 113,3±237,7 | 94,6±52,8 | -0,48 |
| AST – U/l | 162,2±143,2 | 98,9±53,7 | -0,45 |
| Sindromul hepatopriv | | | |
| Proteina totală – g/l | 71,4±7,6 | 62,3±9,9 | -0,3 |
| Albumina – g/l | 38,6±17,2 | 34,5±22,3 | -0,28 |
| Protombina – % | 84,2±7,8 | 59,8±8,6 | -0,19 |
| Sindromul imunoinflamator | | | |
| IgM – g/l | 4,8±2,5 | 6,6±5,6 | 0,74 |
| VSH – mm/h | 21,5±5,7 | 36,8±8,2 | 0,71 |

Notă: *lot I – expresivitatea sindromului colestatic cu GGTP<200 U/l; **lot II – expresivitatea sindromului colestatic cu GGTP>200 U/l

Sindromul citolitic. Pe măsura creșterii expresivității sindromului colestatic, se determină o tendință de scădere invers proporțională a indicilor sindromului citolitic. Gradul de corelare a sindromului citolitic cu expresivitatea sindromului colestatic după GGTP a fost moderat: $r = -0,48$ și $-0,45$, și invers (tabelul 2).

Sindromul hepatopriv. Nivelul mediu al valorilor indicilor sindromului hepatopriv la pacienții din lotul I este în limitele normei, în comparație cu cei din lotul II, unde se înregistrează o tendință spre scădere. Gradul de corelare cu expresivitatea sindromului colestatic după GGTP pentru sindromul hepatopriv a fost invers și slab, $r = -0,19$, $-0,3$ (tabelul 2).

Sindromul imunoinflamator. Valorile indicilor sindromului imunoinflamator au o tendință de creștere în lotul II, în comparație cu lotul I. Gradul de corelare cu expresivitatea sindromului colestatic pentru sindromul imunoinflamator a fost unul strâns: $r = 0,71$ și $0,74$ (tabelul 2).

La 28 (70,0%) bolnavi din lotul de studiu au fost depistate valori crescute ale imunoglobulinei M, în medie 5,7±4,2 g/l. Din 40 pacienți cu CBP, anticorpi

antimitocondriali au fost depistați la 32 (80,0%), iar 8 pacienți au fost AMA negativi. Au mai fost depistați și: anticorpi antinucleari la 8 bolnavi (20,0%), anticorpi anti-ADN dublu catenar la 3 pacienți (7,5%).

Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la 24 pacienți, la 29,0% s-a diagnosticat pneumoscleroza difuză. Prin radiografia sistemului osteoarticular, efectuată la 16 pacienți, la 50,0% s-a determinat osteoporoză și poliartrită reumatoidă, mai frecvent cu afectarea coloanei vertebrale. La 36 bolnavi s-a efectuat fibrogastroduodenoscopia, unde la 19,0% s-a depistat dilatarea varicelor esofagiene. Cu scopul de a exclude icterul mecanic, tuturor pacienților li s-a efectuat ultrasonografia abdominală (USG), cu depistarea căilor biliare intrahepatice și extrahepatice normale. În 15 cazuri a fost efectuată rezonanța magnetică nucleară (RMN) în regim standard și colangiografic, pentru a exclude obstrucțiile mecanice. Biopsia hepatică a fost realizată la 5 pacienți, confirmându-se diagnosticul de CBP.

Concluzii

1. La majoritatea pacienților cu CBP, debutul bolii a fost monosimptomatic: prurit sau icter, ceea ce are o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului timpuriu.

2. Cele mai frecvente manifestări extrahepatice în CBP sunt: osteoporoza, artralgiile, pneumoscleroza și afectarea tiroidiană.

3. Sindromul de coleastăză reprezintă un element-cheie în stabilirea diagnosticului de CBP.

4. Corelarea GGTP cu sindromul imunoinflamator (VSH și IgM) a fost strânsă, cu sindromul colestatic (FA, bilirubina totală și colesterolul) – semnificativă; iar cu sindromul citolitic (ALT și AST) – moderată și invers proporțională.

5. La determinarea prezenței anticorpilor anti-mitocondriali și a valorilor crescute de IgM la femeile cu sindrom colestatic putem suspecta CBP.

6. USG organelor abdominale, TC spiralată și RMN în regim standard și colangiografic nu prezintă date specifice pentru CBP, însă contribuie la excluderea altor maladii însoțite de sindromul de coleastăză.

Bibliografie

1. Babiuc C., Dumbrava V. *Medicina internă*, vol. 2, Chișinău, 2008, 355 p.
2. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, site oficial: <http://www.statistica.md/>
3. Dumbrava V., Proca N., Lupașcu I., Harea G. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medicosociale în Republica Moldova*. În: Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină, 2013, nr. 5 (50), p. 7-8.
4. Grigorescu Mircea. *Tratat de gastroenterologie*. București, 2001, 820 p.
5. Sporea Ioan, Goldiș Adrian. *Curs de gastroenterologie și hepatologie*. Timișoara, 2012, 113 p.
6. Boyer Thomas D., Manns Michael P., Sanyal Arun J. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 2012, 1408 p.

7. Greenberger Norton J., Blumberg Richard S., Burakoff Robert. *Current Diagnosis and Treatment Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy*. New York, 2012, 624 p.
8. Kuntz E., Kuntz Hanns-Diter. *Hepatology, Principles and Practice History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*. 2001, 850 p.
9. Lindor K.D., Hoofnagle J. et al. *Primary biliary cirrhosis clinical research single-topic conference*. *Hepatology*, 1996, vol. 23, no. 3, p. 639-644.
10. Thomson A.B. R., Shaffer E. A. *First Principles of Gastroenterology and Hepatology*. 2012, 826 p.

Nicolae Proca, dr. med, conf. univ.,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. V. Alecsandri 4
Tel.: 022205545; mob.: 069239775; 068335615
e-mail: procanicolae@mail.com

TRATAMENTUL IMUNOSUPRESIV ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

*Elina BERLIBA*¹, *Vlada DUMBRAVA*¹, *Elmira ȘUMUTOVSCHI*², *Liudmila TOFAN-SCUTARU*³,
*Maria COJUHARI*³, *Antonina OSMAN*³,

¹Departamentul Medicină Internă, USMF N. Testemițanu,

² USMF N. Testemițanu,

³ Spitalul Clinic Republican

Summary

Immunosuppressive treatment of autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a disease in which the immune system attacks liver cells. It may present as acute hepatitis, chronic hepatitis or established cirrhosis. Without therapy, most patients die within 10 years of disease onset. Treatment with corticoids has been shown to improve survival significantly. The life expectancy of patients in clinical remission is similar to that of general population. We present a clinical study of 20 patients from the Department of Hepatology, IMSP Republican Clinical Hospital, diagnosed with autoimmune hepatitis, the purpose of which is to study the biological features and clinical syndromes in patients with autoimmune hepatitis during immunosuppressive therapy.

Keywords: *autoimmune hepatitis, antinuclear antibody, immunosuppressive therapy*

Резюме

Иммуносупрессивная терапия пациентов с аутоиммунным гепатитом

Аутоиммунный гепатит является заболеванием, при котором иммунная система организма атакует клетки печени. Это может проявляться как острый гепатит,

хронический гепатит или установленный цирроз печени. Без терапии, большинство пациентов умирают в течение 10 лет с момента начала заболевания. Лечение кортикостероидами показало значительное улучшение выживаемости. Средняя продолжительность жизни пациентов в стадии клинической ремиссии аналогична общей популяции. Мы представляем клиническое исследование у 20 пациентов из отделения гепатологии Республиканской Клинической Больницы, с диагнозом аутоиммунного гепатита, целью которого является изучение биологических особенностей и клинических синдромов у пациентов с аутоиммунным гепатитом во время иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, антинуклеарные антитела, иммуносупрессивная терапия

Introducere

Hepatita autoimună (HAI) este o boală cronică, mediată imunologic, care se manifestă prin tulburări hepatice inflamatorii de etiologie necunoscută. Aceasta se caracterizează prin prezența unui nivel ridicat de autoanticorpi circulanți, hipergamaglobulinemie și niveluri crescute ale transaminazelor serice. Sunt frecvente modificările histologice de ciroză la primele semne clinice ale bolii, boala inițial evoluând frecvent subclinic.

HAI este o boală relativ rară, constituind 11-20% din toate cazurile de hepatită cronică în țările occidentale și demonstrând o prevalență a bolii de 1:5,000-1:10.000 și o incidență de 0.85/100 000 în țările dezvoltate [2, 4]. 70-80% din pacienți HAI sunt de sex feminin [1, 2, 3]. Boala poate afecta persoanele de orice vârstă, incidența maximă este situată între 10 și 30 ani și între 45 și 70 de ani [2, 5].

Tratamentul de elecție în HAI este corticoterapia, care are efect favorabil, mai ales în primii doi ani. Această terapie ameliorează simptomele, datele de laborator și prelungește viața la majoritatea pacienților [1, 3]. Obiectivul tratamentului în HAI este obținerea imunosupresiei, deci a remisiunii complete, care înseamnă remisiune clinică, biochimică și histologică, și prevenirea reacțiilor adverse ale corticoterapiei sistemice. Totodată, se va urmări prevenirea progresiei spre ciroza hepatică.

Circa 75-80% din pacienții diagnosticați cu HAI obțin remisiune în timp de 2 ani de tratament imunosupresiv. Pentru bolnavii cu eșec sau intoleranță la terapia-standard, sunt disponibile mai multe terapii imunosupresive de a doua linie: micofenolat mofetil, ciclosporină, tacrolimus, metotrexat sau rituximab. La bolnavii cu ciroză și insuficiență hepatică se recomandă transplantul hepatic, bolnavii cu HAI având cele mai înalte rate de supraviețuire dintre toate indicațiile de transplant [4, 6]. În lipsa tratamentului imunosupresiv, majoritatea pacienților decedează în 10 ani.

Scopul studiului a fost cercetarea particularităților sindroamelor clinice și biologice hepatice la pacienții cu hepatită autoimună în perioada tratamentului imunosupresiv.

Material și metode de cercetare

Materialul clinic a fost selectat în baza secției *Hepatologie* a IMSP Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2010-2013. În lotul de studiu au fost examinați 20 de pacienți cu hepatită autoimună din diferite localități ale republicii: 18 femei (90%) și 2 bărbați (10%), dintre care 8 (40%) cu vârsta sub 40 de ani, iar 12 (60%) – peste 40 de ani, vârsta medie fiind de $41,75 \pm 1,53$ ani).

Lotul de control a inclus 20 de persoane practic sănătoase – 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale.

Caracteristica clinică a pacienților a fost efectuată în baza următoarelor sindroame clinice: sindromul astenovegetativ, sindromul dolor abdominal, dispeptic, sindromul articular, hepatomegalia, splenomegalia, icterul, pierderea ponderală. Pentru aprecierea eficacității tratamentului imunosupresiv, am studiat evoluția sindroamelor biologice hepatice: sindromul citolitic (ALT, AST); sindromul colestatic (bilirubina totală și conjugată, fosfataza alcalină, γ -GT); sindromul hepatopriv (proteina totală, albuminele serice, indexul protrombinic); sindromul imunoinflamator (leucocitele, limfocitele, nesegmentate, VSH, IgG, IgM, IgA, CIC). De asemenea, au fost evaluați markerii autoimuni: anticorpii antinucleari (ANA); anticorpii antifibră musculară netedă (ASMA); anticorpii antimicrosomiali hepatorenali (anti-LKM1); anti-antigenul solubil hepatic (SLA); anticorpii antimitocondriali (AMA).

Rezultate și discuții

Pacienții din lotul de studiu au fost clasificați după vârstă și sex, astfel observându-se prevalența sexului feminin în lotul de studiu, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate, unde raportul femei/bărbați este de 4/1 – 10/1 [2, 3], iar vârsta medie fiind de $41,75 \pm 1,53$ ani, deci predomină pacienții de vârstă tânără, aptă de muncă.

Cercetarea markerilor autoimuni la pacienții incluși în studiu a relevat prezența ANA la 14 persoane, ceea ce constituie 70%; Anti-P-ANCA – la 6 pacienți (30%); ASMA – 5 (25%); Anti-LKM1 s-a depistat la 6 pacienți (30%). Astfel, conform rezultatelor obținute, HAI-tip1 (ANA pozitiv) a fost identificată la 14 pacienți (70%), iar HAI-tip 2 (LKM1 pozitiv) – la 6 (30%).

Incidența înaltă a ANA (70%) în lotul de studiu corespunde cu datele din literatura de specialitate, care relevă prezența ANA la 67% din bolnavii cu hepatită autoimună.

Pacienții cu HAI au urmat tratament imunosupresiv în monoterapie cu prednisolon (60-40 mg inițial, cu scăderea treptată a dozei până la 15-10 mg/zi) – 16 pacienți (80%), și în regim combinat prednisolon/azatioprină – 4 pacienți (20%). Pentru evaluarea eficacității tratamentului imunosupresiv, au fost evaluate sindroamele și simptomele clinice la pacienții cu HAI, inițial și pe durata tratamentului.

Cercetarea sindroamelor clinice la pacienții cu hepatită autoimună a relevat prezența mai frecventă a sindroamelor astenovegetativ (100%), dispeptic (75%); hepatomegalia a fost depistată la 70% bolnavi, iar splenomegalia – la 65%. Mai puțin frecvent s-au înregistrat: icterul (35%), sindromul articular (25%) și pierderea ponderală (20%).

Terapia imunosupresivă a influențat benefic asupra evoluției sindroamelor clinice. La pacienți s-a constatat o regresie veridică a sindroamelor clinice: astenovegetativ ($p < 0,01$), dolor ($p < 0,01$), a splenomegaliei ($p < 0,01$), sindromului articular ($p < 0,05$) și icterului ($p < 0,05$). La fel, s-a determinat o tendință în ameliorare a celorlalte manifestări clinice.

Cercetarea sindromului citolitic la pacienții cu HAI, până la inițierea tratamentului imunosupresiv, a determinat valori ale ALT ($140,94 \pm 34,25$ U/l) de 5,7 ori mai crescute versus grupul de control ($24,76 \pm 1,34$ U/l), și valori ale AST de $129,56 \pm 32,19$ U/l – de 6,7 ori mai ridicate versus controlul ($19,42 \pm 1,26$ U/l). Pe parcursul tratamentului imunosupresiv, valorile ALT și AST s-au micșorat veridic, comparativ cu cele inițiale, respectiv $67,24 \pm 11,47$ U/l și $55,27 \pm 11,06$ U/l (tabelul 1).

Tabelul 1

Evaluarea eficacității tratamentului imunosupresiv asupra sindromului citolitic la pacienții cu HAI

| Indici | Lotul martor – I | HAI (inițial) – II | HAI (pe durata tratamentului) – III | P_{II-III} |
|---------|------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------|
| ALT U/l | $24,76 \pm 1,34$ | $140,94 \pm 34,25^{**}$ | $67,24 \pm 11,47$ | $p < 0,05$ |
| AST U/l | $19,42 \pm 1,26$ | $129,56 \pm 32,19^{**}$ | $55,27 \pm 11,06$ | $p < 0,05$ |

Notă: ** – $p < 0,01$ diferența dintre lotul I și lotul II

Expresivitatea sindromului colestatic a fost reflectată de următorii parametri: bilirubina totală, bilirubina neconjugată, fosfataza alcalină, γ -GTP.

Analizând comparativ testele biochimice care vizează sindromul colestatic la pacienții cu HAI până la inițierea tratamentului imunosupresiv, am constatat majorarea acestor valori, comparativ cu lotul-martor: bilirubina totală – $56,88 \pm 16,42$ mcmol/l, fosfataza alcalină – $235,26 \pm 32,01$ U/l, γ -GTP – $85,78 \pm 20,04$ U/l. Totodată s-a observat micșorarea lor pe durata tratamentului: bilirubina totală – $32,74 \pm 12,02$ mcmol/l, fosfataza alcalină – $131,26 \pm 28,61$ U/l, γ -GTP – $62,06 \pm 13,1$ U/l. Compararea indicilor ce reflectă

sindromul de coleastă la pacienții cu HAI, înainte și pe parcursul tratamentului, a relevat o diferență statistic veridică a valorilor bilirubinei totale și a fosfatazei alcaline ($p < 0,05$) pe durata tratamentului imunosupresiv.

Sindromul hepatopriv a fost evaluat prin determinarea indicilor care reflectă funcția de sinteză hepatică – indicele protrombinic, nivelul proteinelor serice și al albuminelor. La pacienții lotului II, cu HAI, până la inițierea tratamentului imunosupresiv s-au atestat valori scăzute ale indicelui protrombinei – $78,2 \pm 3,16\%$, ale proteinelor serice – $67,32 \pm 2,04$ g/l și ale albuminelor serice – $33,84 \pm 1,48$ g/l, comparativ cu lotul-martor, unde valorile au constituit respectiv $86,6 \pm 0,76\%$, $75,2 \pm 0,40$ g/l și $50,9 \pm 1,58$ g/l (tabelul 2). Deci, evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții cu HAI a relevat reducerea semnificativă a tuturor parametrilor acestui sindrom, comparativ cu lotul-martor, ceea ce denotă o alterare gravă a funcției de sinteză hepatică la bolnavii cu HAI.

Pe parcursul tratamentului imunosupresiv, la pacienții cu HAI s-a remarcat o ameliorare vădită a valorilor sindromului hepatopriv, care s-a manifestat prin creșterea veridică a indicelui de protrombină – $88,9 \pm 2,76\%$, a nivelului proteinelor serice – $76,15 \pm 2,10$ g/l și al albuminelor serice – $46,85 \pm 1,37$ g/l (tabelul 2).

Tabelul 2

Evaluarea eficacității tratamentului imunosupresiv asupra sindromului hepatopriv la pacienții cu HAI

| Indici | Lotul-martor – I | HAI (inițial) – II | HAI (pe durata tratamentului) – III | P_{II-III} |
|---------------------|------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Protrombina (%) | $86,6 \pm 0,76$ | $71,2 \pm 3,16^*$ | $88,9 \pm 2,76$ | $P < 0,05$ |
| Proteina tot. (g/l) | $75,2 \pm 0,40$ | $67,32 \pm 2,04^{**}$ | $76,15 \pm 2,10$ | $P < 0,01$ |
| Albuminele (g/l) | $50,9 \pm 1,58$ | $33,84 \pm 1,48^{***}$ | $46,85 \pm 1,37$ | $P < 0,01$ |

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, diferența dintre lotul I și lotul II

Studierea indicilor ce reflectă sindromul imuno-inflamator la pacienții din lotul de studiu a demonstrat că numărul leucocitelor ($5,34 \pm 0,51 \times 10^9/l$) nu a fost crescut versus lotul-martor ($5,68 \pm 0,16 \times 10^9/l$), pe când neutrofilele nesegmentate – $3,67 \pm 0,44\%$ ($p < 0,05$), limfocitele – $31,95 \pm 2,14\%$ ($p < 0,01$) și VSH – $26,91 \pm 4,05$ mm/h ($p < 0,001$) s-au dovedit a fi veridic majorate, comparativ cu persoanele din lotul-martor, la care neutrofilele nesegmentate au constituit $2,24 \pm 0,41\%$, limfocitele – $24,68 \pm 1,2\%$ și VSH – $10,62 \pm 0,9$ mm/h. Totodată, pe parcursul tratamentului s-a constatat o micșorare a acestor indici.

În componența parametrilor imunității umorale a pacienților cu hepatită autoimună au fost consta-

tate modificări importante, manifestate prin conținut seric crescut al IgM ($3,06 \pm 0,14$ g/l; $p < 0,001$) și IgG ($28,78 \pm 2,12$ g/l; $p < 0,001$) (tabelul 3), versus valorile respective din lotul-martor. Totodată, la pacienții lotului de studiu se atestă valori crescute ale complexurilor imunocirculante – $315,72 \pm 55,31$ UDO.

Tabelul 3

Indicii imunității umorale la pacienții cu HAI

| Indici | Lotul-martor – I (n=20) | HAI – II (n=20) | p_{I-II} |
|------------|----------------------------|--------------------|-------------|
| Ig A (g/l) | $2,45 \pm 0,10$ | $2,96 \pm 0,22$ | $p > 0,05$ |
| Ig M (g/l) | $0,81 \pm 0,04$ | $3,06 \pm 0,14$ | $p < 0,001$ |
| Ig G (g/l) | $10,66 \pm 0,31$ | $28,78 \pm 2,12$ | $p < 0,001$ |
| CIC (UDO) | $94 \pm 8,36$ | $315,72 \pm 55,31$ | $p < 0,001$ |

În HAI, nivelul IgM, IgG și nivelul CIC au fost veridic statistic mai majorate versus lotul-martor ($p < 0,001$), ceea ce pledează în favoarea faptului că hepatita autoimună este însoțită de modificări imunologice semnificative.

Tratamentul bolii autoimune a ficatului prevede medicație specifică și este complicat atât datorită particularităților individuale, cât și din cauza dificultăților de diagnostic. În prezent continuă cercetările eficacității terapeutice a diferitelor preparate în terapia ficatului autoimun. Noi am studiat eficacitatea medicației cu prednisolon în terapia pacienților cu hepatită autoimună. Cercetând bolnavii înainte de administrarea tratamentului și pe parcursul terapiei imunosupresive, am constatat o evoluție progresiv-pozitivă a sindroamelor clinice și biologice, astfel rezultatele noastre au demonstrat efectul favorabil al prednisolonului la pacienții cu hepatită autoimună.

Concluzii

1. Evaluarea clinică a pacienților cu hepatită autoimună a constatat prezența mai frecventă a sindroamelor astenovegetativ (100%), dispeptic (75%), dolo abdominal (60%), a hepatomegaliei (70%), splenomegaliei (65%), icterului (35%) și sindromului articular (25%).

2. Terapia imunosupresivă a influențat benefic evoluția sindroamelor clinice la pacienții cu HAI prin regresarea veridică a sindroamelor astenovegetativ, dolo, a splenomegaliei, sindromului articular și icterului.

3. La pacienții cu HAI, inițial s-a determinat sindrom citolitic manifestat prin valori crescute de 5,7 ori ale ALT, versus grupul de control ($p < 0,01$), și de 6,7 ori mai ridicate ale AST versus lotul-martor ($p < 0,01$). La pacienții cu hepatită autoimună, pe parcursul tratamentului cu prednisolon s-a constatat micșorarea veridică a ALT și AST, comparativ cu valorile inițiale ($p < 0,05$).

4. Inițial, evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții cu HAI a relevat reducerea semnificativă a albuminelor, proteinei totale ($p < 0,01$) și a protrombinei ($p < 0,05$), comparativ cu lotul-martor, și a demonstrat creșterea veridică a acestor parametri pe parcursul tratamentului imunosupresor.

5. Modificările imunologice umorale se caracterizează prin creșterea predominantă a IgG și CIC la bolnavii cu hepatită autoimună, comparativ cu persoanele sănătoase.

Bibliografie

- Hind I. Fallatah and Hisham O. *Autoimmune Hepatitis as a Unique Form of an Autoimmune Liver Disease: Immunological Aspects and Clinical Overview*. In: Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases*, October 2012, Article ID 312817, 17 p.
- Dumbrava Vlada-Tatiana. *Bazele hepatologiei*. Compendiu pentru studenți și rezidenți, 2010, p. 7-35.
- Czaja A.J. and Manns M.P. *Advances in the Diagnosis, Pathogenesis, and Management of Autoimmune Hepatitis*. In: *Gastroenterology* 2010, nr. 139, p. 58–72.
- Heneghan M.A., Yeoman AD et al. *Autoimmune hepatitis*. In: *Lancet*, 2013, vol. 382, issue 9902, p. 1433-1444.
- Gleeson D., Heneghan M.A. *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis*. In: *Gut*, 2011, nr. 60, p. 1611–1629.
- Yeoman A., Longhi M., Heneghan M. Review article: *The modern management of autoimmune hepatitis*, 2010, <http://onlinelibrary.wiley.com>

Elina Berliba, d.ș.m., conf. univ.,
Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079689636; e-mail: alina_berliba@yahoo.com

PHENOTYPIC OR GENOTYPIC DIAGNOSIS OF HEMOCHROMATOSIS?

Adela ȚURCANU,
The State University of Medicine and Pharmacy
N. Testemițanu

Rezumat

Diagnosticul fenotipic sau genotipic al hemocromatozei?

Hemocromatoza ereditară (HE) este o afecțiune genetică determinată de supraîncărcarea cu fier, bazată pe mutația genei HFE, clasificată în 4 genotipuri, cel mai răspândit fiind genotipul I (90%). Implicarea ficatului este cea mai frecventă abnormalitate în HE, iar studiile dovedesc că indicele hepatic al fierului poate fi în limitele normei la persoanele cu HE, totodată fiind sporit la cei cu sindroame

secundare de supraîncărcare cu fier. În această publicație propunem spre discuție care, totuși, ar fi cele mai eficiente metode: genotipice ori fenotipice în stabilirea HE, bazându-se pe un caz clinic real.

Cuvinte-cheie: hemocromatoză, diagnostic

Резюме

Фенотипичное и генотипичное определение гемохроматоза

Наследственный гемохроматоз – аутосомно-рецессивное заболевание, частота распространённости которого 1 человек на 200, относится к заболеваниям, при которых относительно несложно выявить генетический дефект (HFE-гена). Несмотря на полиморфность гемохроматоза, поражение печени встречается в 100% случаев, которое может регистрироваться как при случайном обследовании по поводу повышения уровня трансаминаз, так и при дебюте портальной гипертензии на фоне уже сформировавшегося цирроза печени. До генетического тестирования существует вполне пригодный метод обследования населения путем чувствительного фенотипического скрининга: определения насыщения трансферрина, количество сывороточного железа, уровень ферритина.

Ключевые слова: гемохроматоз, диагностика

Introduction

HH includes a variety of chronic iron overload syndromes of genetic origin. They can be classified into 4 groups from type 1 to type 4 according to genetic mutations [1, 2]. HH is the most genetic condition known in people of European descent. It is estimated that one in 200 people with European ancestry have the typical genetic pattern associated with this condition [6, 7]. If the disease is defined based on symptoms, the prevalence would be much lower, and because the symptoms may be nonspecific, it is more difficult to assess the prevalence of symptomatic hemochromatosis [3, 8].

Classic HH is an autosomal recessive iron-overload disorder associated with mutation of the HFE gene, which is located on chromosome 6; in most cases the mutation is a single-base change that results in the substitution of tyrosine for cysteine at position 282 of the HFE protein (C282Y) [1, 2, 7]. Homozygosity for the C282Y mutation is now found in approximately 5 of every 1000 persons of northern European descent — a prevalence 10 times that of cystic fibrosis genotypes [3,5]. All persons who are homozygous for the C282Y mutation are genetically predisposed to a chain of events that may culminate in severe damage to multiple organs, but it is currently impossible to predict whether, and to what extent, the mutation will be phenotypically expressed [4, 7].

Most of the debate regarding hemochromatosis centers on its phenotypic or genotypic diagnosis.

The genetic defect, which caused no serious obstacle to reproduction and may phenotypic and genetic features have conferred some advantages, was passed on and spread by population migration [7, 8].

The genetic aspect of hemochromatosis

Human iron homeostasis depends on the coordinated functions of numerous genes, the precise roles of which are, in many cases, still obscure. The major-histocompatibility-complex class I-like protein, HFE, which has an ancestral peptide-binding groove that is too narrow for antigen presentation, is also incapable of binding iron [5, 6, 8]. Newly synthesized HFE binds to beta 2 - macroglobulin, an event necessary for its expression on the cell surface and endosome membranes, where it interacts with transferrin receptor 1 (TfR1), the major receptor for transferrin. By disrupting a disulfide bond in HFE that is critical for its binding to beta 2 -macroglobulin, the C282Y mutation impairs cell-surface expression of HFE and the interaction of HFE with TfR1.

TfR2 (transferrin receptor type 2) differs from TfR1 in its affinity in vitro for transferrin (1/25 to 1/30 as strong), its high level of expression on hepatocytes, and the fact that its expression is not down-regulated by hepatic iron overload [4, 7]. Hepcidin is synthesized by hepatocytes in response to both inflammatory stimuli and iron overload. It has been hailed as “the iron-regulatory hormone,” although the mechanisms underlying its effects are unclear. Other mutation in HFE have also describes, for example of a mutation in which aspartic acid replace histidine at position 63 (H63D), or cysteine replaces serine at position 65 (S65C) [1, 3, 6].

The phenotypic aspect of hemochromatosis

Whether a clinically asymptomatic patient with elevated iron levels should be classified as having HH is currently an issue of debate. Some investigators have proposed a case definition for HH comprising a sustained elevation in serum ferritin levels (>200 µg/l in women and >300 µg/l in men) and transferrin saturation (>45% in women and >50% in men) in the absence of any other risk factors for iron overload [4, 6]. This approach has the advantage of simplicity, but it would probably identify a number of patients who do not have iron overload. Other researchers insist that iron overload should be documented and quantified by liver biopsy [1, 2]. The pattern of iron distribution might be helpful in defining the cause of disease. The hepatic iron index (hepatic iron concentration divided by patient age) was devised before genetic testing, and originally used to differentiate patients with alcoholic siderosis from those with HH. Subsequent studies using genetic testing, however, have shown

Table 2

Case with hereditary hemochromatosis

that many patients with early hemochromatosis do not have an elevated hepatic iron index (>1.9), and that patients with other types of iron overload do have an elevated hepatic iron index [5, 6].

The patients with HH should have a constellation of clinical signs and symptoms. The association of any symptoms of HH with elevated iron levels or C282Y homozygosity has, however, come under increased scrutiny. Patients with bronze diabetes probably represent <1% of all HH patients, and studies have shown that the prevalence of diabetes is similar in both C282Y homozygous and control populations. Other symptoms associated with HH, such as fatigue and arthralgia, are nonspecific and very common in the general population [6, 7, 8].

Table 1

Methods for iron overload assessment

| | Methods for iron overload assessment according to the type of evaluation |
|---|--|
| A | Clinical features: signs and symptoms |
| B | Serum markers: iron; ferritin; transferrin, transferrin saturation |
| C | Tissue iron concentration: liver biopsy |
| D | Iron toxicity markers: non transferrin bound iron, labile plasma iron; markers of oxidative damage; liver fibrosis |
| E | Iron balance calculation: iron load with transfusions; iron removal by phlebotomy; iron excretion by chelators. |

Liver disease in HH

Thanks to increasingly early diagnosis, the classic triad of cirrhosis, bronze skin and diabetes is now rare in adult-onset HH [2, 3]. The most common symptoms at presentation in middle-aged adults are now *fatigue, malaise, arthralgia* sometimes associated with *hepatomegaly or slightly increased aminotransferase levels*. In addition, patients commonly present with increased transferrin-saturation values, which are sometimes found even in the absence of symptoms [4, 5]. Increasing serum ferritin levels herald iron accumulation in the tissues, and values above 1000 ng/ml may indicate underlying liver cirrhosis in persons homozygous for the C282Y mutation, regardless of their age or serum liver-enzyme levels [6, 7].

In the early stages of HH iron is located inside the hepatocytes in the biliary pole of the cell. Over time the iron overload increases leading to peroxidation of iron dependent lipids causing damage and periportal hepatocellular death (siderotic necrosis). Cirrhosis develops when the hepatic concentration surpasses 400 mmol/g [3, 8]. Of all of the putative symptoms of HH, liver disease is the most consistently identified abnormality. Many patients with liver disease are, however, asymptomatic—even those with hepatic fibrosis. *I believe that I'd better describe the involvement of liver in HH by presenting a real clinical case.*

CLINICAL CASE

A 45 year old male patient came to the emergency service after three days of melena and massive hematemesis. He had a record of diabetes mellitus treated with insulin for 6 years with periodic check-ups. Patient was admitted in generally bad condition with generalized mucocutaneous paleness, but patient was conscious and alert. Blood Pressure 90/60; HR 96/min; RR 20/min; Cardiopulmonary assessment: Satisfactory; Abdomen: was found by percussion – hepatosplenomegaly; no ascites and collaterals. Extremities: No edema.

The patient was initially medicated with crystalloid and given a transfusion of 3 units of packed red blood cells (PRBCs). Omeprazole infusions achieved hemodynamic stability.

Personal Medical Record: Patient was hospitalized for chronic hepatitis (viral markers for hepatitis A, B, C was negative) two years prior to admission.

Family Medical Record: Father and paternal uncle died of cirrhosis before they were 50 years old. Brother and sisters are reported to be healthy.

Epidemiologic Records: occupation - mason. No contact with toxics, no transfusions, no acute hepatitis, occasional smoker.

*Examinations: anemia (Hb 78 g/l), prothrombin 55, INR 2.36, hyperglycemia (8.7 mmol/l), decreased total proteins (59 g/l), hypoalbuminemia (24 g/l), increased activity of ALT (96 U/L) and AST (74 U/L), alkaline phosphatase, bilirubin and gamma GT was normal. Autoimmune markers: ANA AMA, antiDNA – negative; Serological viral markers: HBsAg, anti HBs and antiHBCor total - negative, anti-HAIgM negative, anti HVC IgM – negative; anti HEV IgM – negative; He had normal serum ceruloplasmin and serum copper levels, urine copper of 18 ng/ml. **Serum iron:** 187 mg/dl (59 – 158); **Ferritin:** 1144 ng/dl (9 – 120); **Saturation percentage of transferrin** 96.3% (12 – 36).*

A high digestive endoscopy was performed with a finding of esophageal varices. Band ligation (using #3 bands) was then performed starting from the cardia.

A sonogram showed hepatosplenomegaly. The gall bladder, intrahepatic and extra hepatic bile ducts, aorta and cava were all normal.

Fibrotest showed fibrosis F4 (confirmed cirrhosis).

A preliminary diagnosis: Liver cirrhosis secondary hereditary hemochromatosis?

The patient has participated in a screening study, and was found to have the genes for hemochromatosis (C282Y homozygote).

The definitive diagnosis: Hereditary hemochromatosis (homozygote by C282Y HFE) with liver cirrhosis, Child-Pugh B (9 p.).

Management of HH. Literature review and discussion our case

HH is perceived be a rare condition, reflected in the estimate that only about one in 10000 people are diagnosed with the condition [1, 2, 9]. In reality, HH is the most genetic condition known in people of European descent. It is estimated that one in 200 people with European ancestry have the typical genetic pattern associate with this condition [3, 4]. The discrepancy in the rates of diagnosis versus prevalence of positive gene tests for HH can be explained by two causes. First, not all people who are C282Y

homozygotes go on to develop evidence of iron overload. It is estimated that 50% of these women and 50–90% of these men will express the genes as evidenced by high serum iron tests. Second, as the symptoms are nonspecific, many cases of HH may go undiagnosed.

To suspect HH when have: elevation in serum ferritin levels (>200 µg/l in women and >300 µg/l in men) and transferrin saturation (>45% in women and >50% in men) in the absence of any other risk factors for iron overload [5, 8, 9].

Case: Abnormally high levels of ferritin were found in our patient, while the transferrin level was found to be at the point of saturation. A preliminary diagnosis of HH was established. This patient does not need a liver biopsy for diagnostic purposes, as the gene test has already revealed that he has HH. Liver biopsy is currently most important for the diagnosis non-HFE related iron overload in patients with concomitant risk factors. Presence of cirrhosis in our patient decreases life expectancy, and increase risk of hepatocellular carcinoma about 200-fold as compared to normal subjects. In different series 25% to 50% of those diagnosed with HH are diagnosed when they have cirrhosis. This demonstrate the absence of specific symptoms and signals that would cause suspicion of the disease and a diagnosis of the disease, and presented case reflected this situation.

Treatment

Patients with HH should undergo therapeutic phlebotomy weekly (as tolerated). Target levels of phlebotomy should be a ferritin level of 50-100 µg/L [4, 6, 8]. In the absence of indicators suggestive of significant liver disease (ALT, AST elevation), C282Y homozygotes who have an elevated ferritin (but <1000 µg/L) should proceed to phlebotomy without a liver biopsy. Patients with end-organ damage due to iron overload should undergo regular phlebotomy to the same endpoints as indicated above. Phlebotomy has been found to be highly effective therapy for HH, preventing morbidity while promoting normal longevity. Symptoms may improve differentially during treatment. The strongest supporting evidence for a beneficial effect of phlebotomy is the improvement of liver fibrosis that has been demonstrated on serial liver biopsies in hemochromatosis patients [3, 6, 7].

Maintenance therapy is even less established following iron depletion, and many patients will not demonstrate any evidence of iron accumulation after many years of observation. Many patients enjoy the concept of continuous therapy for hemochromatosis and these patients can be encouraged to be voluntary blood donors several times per year. If they are ineligible, an annual ferritin determination

is a reasonable alternative to guide maintenance therapy [2, 4, 5].

Case: Which clotting time corrected, our patient were managed with biweekly phlebotomies until levels of Hb 100-120 g/l.

Iron chelation (Deferoxamine, Deferiprone) are the prevention of iron-related complications, the maintenance of safe tissue iron levels and the reversal of iron-related complications [7, 8]. Hemochromatosis is a common and relatively simple genetic disease to diagnose and treat. It can be diagnosed and treated by family physicians using transferrin saturation, serum ferritin and C282Y genetic testing.

Conclusion

HH is a common genetic disease leading to accumulation of iron in the body, most notably in the liver. Many questions remain regarding the optimal screening strategy for HHC, the need for liver biopsy, the role of HFE genotyping, and the relationship between HFE genotype and clinical measures of iron stores. The prevalence of phenotypic HH, the excess mortality of liver cirrhosis, the quality of life in non-cirrhotic HH patients, and the fractions of patients compliant with treatment were the most important variables in the sensitivity analysis.

References

1. Adams P.C. *Hemochromatosis case definition: Out of focus?* In: Nat. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006; nr. 3, p. 178–179.
2. Allen K.J., Gurrin L.C. et al. *Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis.* In: *N. Engl. J. Med.*, Jan. 17, 2008; nr. 358(3), p. 221–230.
3. Antonio Piga, Simona Roggero et al. *Evaluation and treatment of secondary iron overload.* In: IRON, 2009, cap. 25, p. 584–605.
4. Beaton M.D., Adams P.C. *Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis.* In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2006; nr. 20, p. 257–260.
5. Bacon B.R. *Hemochromatosis: diagnosis and management.* In: *Gastroenterology*, 2001; nr. 120(3), p. 718.
6. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. In: *Management of HFE hemochromatosis*, issue 3, April 2010, XXX–XX.
7. Moirand R., Adams P.C. et al. *Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men.* In: *Ann. Intern. Med.*, 1997; nr. 105, p. 10.
8. Melanie D. Beaton, Paul C. Adams. *The myths and realities of hemochromatosis.* In: *Canadian J. of Gastroenterology*, 2007; nr. 21(2), p. 101–104.
9. Wong K., Adams P.C. *The diversity of liver diseases among outpatient referrals for an elevated serum ferritin.* In: *Can. J. Gastrol.*, 2006; nr. 20, p. 467–470.

Adela Țurcanu, conf. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079402161,
E-mail: adela_turcanu@yahoo.com

BOALA WILSON, STARE HETEROZIGOTĂ. CAZ CLINIC

**Liudmila TOFAN-SCUTARU¹, Vlada-Tatiana
DUMBRAVĂ¹, Ludmila RĂILEANU¹,
Adela ȚURCANU¹, Iurie MOSCALU¹,
Mariana OUȘ-CEBOTAR²,**

¹Clinica medicală nr. 4, Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Hepatologie

Summary

Wilson's disease, heterozygous state. Clinical case

Wilson's disease is an autosomal-recessive disorder, caused by mutations in ATP7B gene encoding a copper transporter ATPase, as a result leading to reduced biliary excretion of copper and storage of vital organs. Disease occurs in homozygous (about 1% of the population) and among heterozygous rarely meets. This article presents a relevant clinical case of Wilson's disease, heterozygous state. It revealed the presence of severe liver disease with cirrhosis development and neurological damage with clinical and paraclinical improvement of patient status on the background treatment. The patient requires continued therapy, supervision and monitoring dynamic.

Keywords: hepatolenticular degeneration, Wilson's disease, copper metabolism

Резюме

Болезнь Вильсона, гетерозиготное состояние. Клинический случай

Болезнь Вильсона является аутосомно-рецессивной патологией, вызванной мутацией гена ATP7B, кодирующего АТФ-азный транспортер меди, в результате мутация приводит к уменьшению экскреции меди с желчью и накоплению её в жизненно важных органах. Эта болезнь встречается у гомозиготных (около 1% населения), а среди гетерозиготных встречается редко. Данная статья представляет собой клинический случай, который описывает болезнь Вильсона, гетерозиготное состояние. Показано наличие тяжелой патологии печени с развитием цирроза печени и неврологических повреждений, с клиническими и параклиническими улучшениями состояния пациентки на фоне лечения. Пациентка нуждается в продолжении лечения и мониторинг состояния в динамике.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона, метаболизм меди

Introducere

Degenerarea hepatolenticulară, cunoscută și ca boala Wilson (BW), este o maladie genetică autosomal-recisivă, cauzată de o mutație a genei *ATP7B*

din cromozomul 13, care determină dereglarea metabolismului cuprului, soldată cu acumularea acestuia în organele și țesuturile vitale. BW poate fi fatală, dacă nu este depistată și tratată înaintea apariției unor tulburări serioase, rezultate în urma intoxicării cu cupru. Incidența bolii variază între 1/5000 și 1/30000 populație în funcție de grupurile etnice [2]. Se admite, în general, o incidență de aproximativ 1/20000 la nou-născuți, corespunzând la o frecvență de 1/96 purtători heterozigoți în populația de origine europeană [4]. Metoda molecular-genetică permite determinarea alelelor mutante și localizarea mutațiilor în genă.

Mai mult de 500 de mutații diferite au fost descrise la nivelul genei *ATP7B*, dintre care 380 au fost confirmate cu rol în patogeneza bolii Wilson, fenomen care explică heterogenitatea clinică a maladiei și dificultatea elaborării unui test-screening pentru aceasta [6]. Unele cazuri de BW apar ca urmare a mutației spontane în genă [5]. La 38% din pacienții cu BW din Europa, America de Nord, Suedia a fost depistată mutația *His1069Glu* [4, 5].

În populația Republicii Moldova, unde endemic se întâlnește frecvent hepatita cronică de etiologie virală, diagnosticarea timpurie a BW este foarte importantă, în special ținând cont de faptul că boală afectează primordial ficatul, iar primele simptome neurologice apar, de obicei, nu mai devreme de vârsta de 18-20 de ani și că întârzierea tratamentului poate avea urmări foarte grave. Investigațiile clinice și biochimice nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de BW. Grație succeselor geneticii moleculare, în prezent testul ADN devine una dintre cele mai importante metode ale diagnosticului de laborator, aplicată și în Republica Moldova [9].

Tratamentul bolii Wilson include chelatori de cupru, precum D-penicilamina, trientin, iar mai recent a fost introdus și zincul pentru reducerea absorbției intestinale a cuprului și detoxificarea cuprului liber circulant. Pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă sau cu ciroză decompensată pot fi supuși transplantului de ficat [7].

Prezentare clinică a BW

În 1912, Kinnear Wilson este primul care descrie o boală ereditară letală, asociată cu degenerarea progresivă lenticulară, patologie hepatică cronică și ciroză. În același an, Kayser și Fleischer au detectat că pacienții cu boala Wilson au adesea depuneri de cupru de culoare brună la nivelul corneei, numite ulterior *inele Kayser-Fleischer*. În 1920, Hall demonstrează că boala este genetică și se transmite autosomal recesiv.

Actualmente se știe că boala Wilson este o dereglare congenitală în metabolismul cuprului,

care afectează, în special, transportul și depozitarea acestuia, este cauzată de absența sau disfuncția unei ATP-aze tip P, transportor de cupru, a cărei genă *ATP7B* este situată pe brațul lung al cromozomului 13(q14-21). Defectul genetic al ATP-azei determină reducerea excreției biliare a cuprului, ducând la acumularea acestuia în cornee, în ficat, creier și rinichi, precum și la diminuarea încorporării cuprului în ceruloplasmă. Astfel, nivelul cuprului seric și al ceruloplasminei circulante este redus la majoritatea pacienților cu boala Wilson.

Tabloul clinic poate varia, astfel încât unii pacienți sunt diagnosticați cu probleme hepatice, pe când alții prezintă simptome neurologice sau psihiatrice; la mulți dintre bolnavi se atestă atât tulburări hepatice, cât și dereglări neurologice (figura 1).

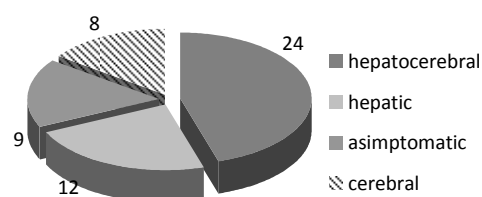


Figura 1. Evoluția clinică a bolii Wilson la 53 de pacienți (modificată după Stremmel, 1991)

De asemenea, pot fi prezente episoade de hemoliză și tulburări renale. Boala Wilson este diagnosticată, în majoritatea cazurilor, la vârsta cuprinsă între 5 și 35 de ani, însă sunt studii care arată ca patologia dată poate afecta persoane în vârstă de 3-5 ani (Kalah, 1993; Wilson, 2000) și peste 60 de ani (Gow, 2000). Debutul tardiv al bolii Wilson, în general, este frecvent supraestimat (Ferenci 2007). Sunt cazuri diagnosticate tardiv.

Schema de diagnostic nu este bazată pe un singur test, ci include și identificarea inelelor Keyser-Fleischer, ceruloplasminei serice scăzute și cantității de cupru reduse, precum și determinarea cantitativă a concentrației de cupru în ficat (Scheinberg, 1952; Walshe, 1956; Saito, 1987; Stremmel, 1991; Roberts, 2003) (figura 2).

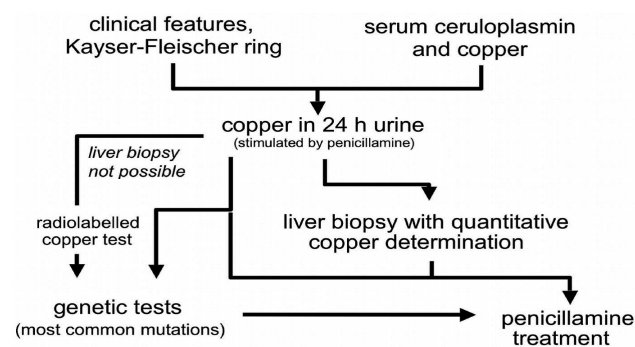


Figura 2. Schema de diagnostic a bolii Wilson

Este facil de diagnosticat boala Wilson la pacienții cu ciroză hepatică, manifestări tipice neurologice și inele Kayser-Fleischer. Majoritatea acestora au vârsta cuprinsă între 5 și 35 de ani și au niveluri scăzute de cupru seric și de ceruloplasmă (Sternlieb, 1990). Totuși, un număr considerabil de pacienți cu boala Wilson prezintă numai afectare hepatică și nu au inele Kayser-Fleischer sau ceruloplasmă serică redusă (Steindl, 1997). În aceste circumstanțe, stabilirea diagnosticului poate fi dificilă, de aceea determinarea excreției cuprului prin urină timp de 24 ore deseori ajută la clarificarea suspiciunii de boală Wilson, iar biopsia hepatică cu stabilirea concentrației de cupru în ficat este aptă să confirme diagnosticul.

În general, pacienții sunt diagnosticați primar cu boala Wilson cu afectare hepatică în copilărie sau adolescență; persoanele diagnosticate primar cu simptome neurologice frecvent au vârsta între 20 și 40 de ani (Merle, 2007). Pacienții pot prezenta un spectru larg de manifestări hepatice, variind de la creșterea asimptomatică a aminotransferazelor până la insuficiența hepatică fulminantă. La unii pacienți se pot determina semne și simptome de hepatită autoimună, incluzând anticorpi autoimuni și imunoglobulina G (Ig G) crescută (Scott, 1978; Milkiewicz, 2000).

În unele cazuri, tabloul clinic poate fi asemănător cu cel al hepatitelor virale acute și cronice, în absența markerilor virali serici. Chiar și histologia hepatică nu este predictivă sau tipică pentru boala Wilson, dacă nu este determinată concentrația de cupru în ficat. Astfel, constatările histologice pot varia de la modificări steatozice până la necroinflamatorii, fibrotice și ciroză completă. Îndeosebi copiii și adolescenții cu hepatite cronice active de etiologie necunoscută sau cu hepatite autoimune și adulții cu suspjecție la hepatite autoimune sau nonresponderi la imunosupresori trebuie evaluați pentru această maladie.

Boala Wilson trebuie exclusă la bolnavii cu insuficiență hepatică fulminantă de etiologie necunoscută, în special la cei cu vârsta sub 35 de ani; pacienții cu astfel de prezentare clinică au, de obicei, alt tip de afectare hepatică (Rector, 1984; Ferlan-Maroult, 1999; Roberts, 2003), asociată cu anemie hemolitică Coombs-negativă, creștere severă a timpului protrombinei nonresponsive la vitamina K și insuficiență renală progresivă (Sallie, 1992). Unii pacienți au niveluri de bilirubină mai mult decât 40 mg/dl, pe când fosfataza alcalină este normală sau doar puțin ridicată (Berman, 1991). Spre deosebire de alte tipuri de insuficiență hepatică toxică, cea din boala Wilson, de obicei, nu debutează cu niveluri crescute de aminotransferaze; la mulți pacienți nivelul AST depășește nivelul de ALT (Emre, 2001; Berman, 1991).

Ceruloplasmina serică poate fi scăzută, iar nivelul cuprului seric și excreția cuprului prin urină timp de 24 h sunt, de obicei, crescute. În această situație, este extrem de util de a determina prezența inelelor Kayser-Fleischer cu ajutorul oftalmoscopului. Pacientul cu insuficiență hepatică acută necesită stabilirea rapidă a diagnosticului și, în caz de suspiciune înaltă a bolii Wilson, el va fi transportat în aceeași zi la un centru de transplant [7].

Boala Wilson poate manifesta un spectru impresionant de tulburări neurologice, comportamentale și psihiatrice, care pot fi prima manifestare clinică, apărând simultan cu simptomele hepatice sau peste câțiva ani. Prezentarea neurologică poate fi extrem de subtilă și intermitentă pentru mulți ani, dar poate, de asemenea, să se dezvolte foarte repede, ducând în câteva luni la dizabilitate completă.

Tulburările neurologice pot fi clasificate astfel:

1) sindrom rigid-akinetic similar patologiei Parkinson (rigiditate, manifestări ale sindromului extrapiramidal);

2) pseudosclerosis dominat de tremor;

3) ataxie;

4) sindrom distonic.

În multe cazuri, semnele neurologice sunt dificil de clasificat la pacienți care au mai mult decât o tulburare neurologică, fiecare cu diferit nivel de severitate [6]. Mulți bolnavi raportează că simptomele încep cu probleme ale scrisului de mână și dizartrie și pot fi asociate cu alterări ușoare de comportament, care mai târziu pot continua să se manifeste cu tulburări de ordin psihiatric, incluzând depresia, anxietatea și psihoza. Odată cu progresarea afectării sistemului nervos central, la pacienții cu boala Wilson pot să se dezvolte convulsii și paralizii pseudobulbare, asociate cu disfagie severă, aspirație și pneumonie [7].

Afectarea renală în boala Wilson, de tip tubular, se poate prezenta cu aminoacidurie și nefrolitiază (Azizi, 1989; Nakada, 1994; Cu, 1996). Pot exista și alte complicații nonneurologice și nonhepatice ale bolii Wilson, astfel ca osteoporoza și artrita, cardiomiopatii, pancreatite, hipoparatiroidism și avorturi spontane (după Roberts, 2003).

Inelele Kayser-Fleischer sunt cauzate de depunerile de cupru în corneea, observate adesea direct ca o bandă de pigment cafeniu în apropierea marginii corneei (limbusului), sau se pot identifica cu ajutorul oftalmoscopului. În studii mai largi (Tauber, 1993; Roberts, 2003), depunerile corneene de cupru au fost depistate în 50-60% cazuri; mulți dintre pacienții cu afectare hepatică nu au aceste inele (Giacchino, 1997), pe când la majoritatea celor cu simptome primar neurologice se identifică inelele Kayser-Fleischer (Steindl, 1997). De obicei, inelele de cupru gresează

după terapia cu chelați sau după transplant hepatic (Stremmel, 1991; Schilsky, 1994).

Prezentarea cazului clinic

Pacienta M. D., în vârstă de 21 de ani, se internează în secția de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, la data de 18.03.2014. La internare se atestă următoarele sindroame: astenic, manifestat prin astenie fizică marcată; dolor abdominal – dureri surde, intermitente, de intensitate moderată, localizate în hipocondrul drept, care nu sunt legate de alimentație; dispeptic – scăderea poftei de mâncare; hemoragipar – episoade de epistaxis în cantități mici, care se repetă de câteva ori pe săptămână și se stopează de sine stătător; sindrom psihoneurotic – parestezii pronunțate la nivelul mâinilor și membrilor inferioare, scăderea memoriei.

Se consideră bolnavă de 7-8 luni, de când s-a instalat astenie fizică și a apărut epistaxisul, căruia inițial nu i-a acordat atenție. Ulterior, s-a intensificat astenia fizică, a apărut pastozitate a membrilor inferioare. Din cauza persistenței epistaxisului, în ianuarie s-a adresat la medicul-otorinolaringolog, care recomandă consultația hepatologului. Se adresează medicului-gastroenterolog de la Spitalul Clinic Republican, care indică hemoleucograma, VSH, efectuarea probelor hepatice, fibroesofagogastroduodenoscopiei (FEGDS), ecografiei (USG) cavității abdominale, în asociere cu Doppler duplex color al sistemului portal, și scintigrafiei hepatice.

În analiza generală a sângelui s-a constatat anemie de grad ușor: hemoglobina – 117 g/l; trombocitopenie moderată: trombocite – $106 \times 10^9/l$; VSH crescut: VSH – 22 mm/h. Probele hepatice indică sindrom citolitic cu predominarea AST – 168,7 U/l; ALT – 102,2 U/L, sindrom colestatic: bilirubina totală – 29,4 mmol/l, bilirubina conjugată – 14,3 mmol/l, GGTP – 139,8 U/l; sindrom hepatopriv: protrombina după Quick – 48%, INR – 1,5, TTPA – 51 sec., albumina – 37,8 g/l.

La FEGDS s-a determinat: *Bulbită hiperplazică foliculară. Duodenită erozivă secundară (semn al pancreatitei în acutizare). Gastrită de reflux erozivă antrală. Scintigrafia hepatică atestă: Modificări severe în parenchimul hepatic. Hepatosplenomegalie. Semne de hipertensiune portală.* La ecografia cavității abdominale cu Doppler duplex color al sistemului portal s-a constatat: *hepatosplenomegalie moderată* (ficat: lobul drept – 130,0 mm, lobul stâng – 70,0 mm, lobul caudat – 19,0 mm; splina: dimensiuni – 155,0 x 54,0 mm, aria 83,0 cm² (norma – 45 cm²), structură omogenă).

Tabloul ecografic sugestiv pentru prezența fibrozei hepatice moderat exprimate (ficatul – contur net, regulat microboselat pe partea viscerală a lobului

stâng hepatic, structura neomogenă cu aspect microgranular, ecogenitate nesemnificativ sporită difuz uniform). *Gastropatie congestivă* (îngroșarea pereților stomacali până la 8,0-9,0 mm, cu stratificarea păstrată). Semne de tromboză absente. *Hipertensiune portală exprimată* (vena portă – 12,6 mm, flux hepatopetal; venele hepatice – 7,0-8,0 mm, flux trifazic; semne de dilatări ale colateralelor portosistemice prezente: recanalizarea venei ombilicale 3,7 mm cu flux hepatofugal de cca 15 cm/sec, omento-gastrice de 2-3 mm; indicele de congestie – 0,069, norma; raport splenoportal – 52% moderat majorat; indice vascular portal – 13, norma; indicele hipertensiunii portale – 1,3 moderat majorat).

Se recomandă internare în secție specializată pentru precizarea diagnosticului. La internare pacienta se prezintă cu stare generală gravă, apatică, conștiința clară, răspunde adecvat la întrebări, orientată temporospațial. Tegumentele palide, uscate, calde, fără erupții cutanate, mucoasele vizibile obișnuite. Constituție astenică. Ganglionii limfatici la palpare nu sunt măriți în dimensiuni, indolori, neaderenți. Sistemele osteoarticular și muscular – fără modificări patologice. Edeme periferice absente. Respirație nazală liberă. Percutor bilateral, pe toată aria pulmonară, se determină sunet clar pulmonar, auscultativ bilateral murmur vezicular, raluri absente. FR – 17 respirații/minut. Limitele matității relative a cordului, percutor, nu sunt deplasate, la auscultația cordului se constată zgomote cardiace ritmice, sonore. FCC – 74 b/min, TA – 110/70 mm Hg. Limba umedă, curată.

La inspecție abdomenul nu este mărit în volum, simetric, cicatrici postoperatorii absente. Percutor date de formațiuni de volum sau lichid lipsesc. La palpare abdomenul suplu, indolor. Dimensiunile ficatului percutor după Kurlov: 15 x 13 x 10 cm, la palpare ficatul este de consistență dură, margine ascuțită, indolor, proemină de sub rebord cu 4-5 cm. Splina la palpare de consistență moderat crescută, indoloră, margine rotundă, proemină de sub rebord cu 4 cm. Semnul de tapotament Jordani negativ bilateral. Actele fiziologice în limitele normei.

A fost exclusă patologia hepatică de etiologie virală și autoimună: toți markerii virali cercetați au fost negativi și anticorpii autoimuni – în limitele normalului. A fost exclusă deficiența Alfa 1 anti-tripsinei – AAT – 1,42 g/l (norma 0,9-2 g/l). Având în vedere prezența splenomegaliei, a rezultatelor parametrilor hematologici, pacienta a fost supusă consultației hematologului, care constată că „*date de hemoblastoză lipsesc*”.

S-a suspectat dereglarea metabolismului cuprului în baza depistării ceruloplasminei serice reduse: 14 mg/dl (norma 20-60 mg/dl). Prezența inelelor Keyser-Flescher nu s-a determinat. Pacienta

a fost consultată de neurolog, care stabilește: encefalopatie hepatică grad I, sindrom neurasteniform exprimat, asociat de tulburări vegetative în cadrul patologiei hepatice și recomandă efectuarea rezonanței magnetice a encefalului, unde „*modificări semnificative la nivelul structurilor cerebrale nu s-au vizualizat, formațiuni de volum la fel nu s-au vizualizat*”. Conform algoritmului de diagnostic al bolii Wilson s-au investigat: cuprul în plasmă – 90,4 μg/dl (norma 76-152 μg/dl); cuprul în urină din 24 h – 221,6 μg/24 h (norma 10-60 μg/24 h); cupru/creatinină – 275/g creatinină (norma <50/g creatinină). Biopsia hepatică pentru determinarea concentrației cuprului în ficat nu a fost efectuată, însă această procedură nu a fost posibilă, întrucât la pacientă s-au înregistrat valori scăzute ale protrombinei și ale trombocitelor, ceea ce reprezintă contraindicații absolute pentru biopsia hepatică.

Rezultatele cercetărilor paraclinice efectuate

I. *Analiza generală a sângelui* (18.03.2014), care relevă prezența: sindromului anemic: hemoglobina – 95 g/l, eritrocite – $3,4 \times 10^{12}/l$, hematocrit – 0,29; sindromului imunoinflamtor: nesegmentate – 15%, monocite – 14%, VSH crescut – 30 mm/h; hipersplenismului: trombocite – $100 \times 10^9/l$, eritrocite – $3,4 \times 10^{12}/l$.

II. *Explorări biochimice* (18.03.2014), unde se determină sindrom colestatic: bilirubina totală – 45,9 mmol/l, cea conjugată – 24,0 mmol/l, gamaglutamil-transpeptidaza – 149,0 U/l; sindrom citolitic evident: ALT – 103 U/l, AST – 163 U/l; sindrom hepatopriv – protrombina după Quick scăzută: 50%.

III. *Analiza generală a urinei* (18.03.2014): cantitatea – 150,0 ml; incoloră; densitatea relativă – 1007; reacția – neutră; transparența – slab tulbure; proteine – negativ; leucocite: 2-3 în câmpul de vedere; eritrocite – unice.

În cadrul diagnosticului complex de Boală Wilson, s-a recomandat efectuarea analizei ADN, pentru a stabili prezența mutației genice *ATP7B*, pacienta a fost consultată de genetician. Conform rezultatului analizei ADN (28.03.2014), *a fost identificată mutația p.H1069Q a genei ATP7B în stare heterozigotă*. S-a inițiat tratamentul cu chelați – tab. D-pencilamină 250 mg, o tabletă dimineața, până la masă, 10 zile, în asociere cu tratamentul de bază pentru patologia hepatică (hepatoprotectoare, aminoacizi, diuretice, perfuzii de plasmă proaspăt congelată, betablocator propanolol) și repetarea posttratament a parametrilor: ceruloplasmă serică, cuprul seric, cuprul în urină, zincul.

La examenul biochimic repetat după 10 zile de tratament cu D-pencilamină, s-au determinat următoarele: ceruloplasmă serică – 45,44 mg/dl (norma

20-60 mg/dl); cuprul seric – 110,65 µg/dl (N 70-140 µg/dl); cuprul în urină – 262,11 µg/dl 24 h (N 15-70 µg/dl 24h); zincul – 4,45 µg/dl (N 10,4-16,4 µg/dl). S-a constatat în dinamică ameliorare clinico-biochimică pe fundal de tratament.

Astfel, în baza acuzelor, istoricului bolii actuale, examenului obiectiv, examenului de laborator, precum și instrumental la pacientă se stabilește diagnosticul: boala Wilson, forma hepatică: ciroză hepatică, faza activă, evoluție progresivă, decompensată, stadiul Child-Pugh B (9 puncte). Hipersplenism grad mediu. Encefalopatie hepatică gr. I. Sindrom neurasteniform, asociat cu tulburări vegetative.

A fost recomandat tratament de bază pentru ciroză hepatică: caps. spironolactonă – 50 mg la 7⁰⁰ dimineața, 5 zile/săptămână; tab. propranolol – 20 mg în zi, cu monitorizarea tensiunii arteriale și a frecvenței contracțiilor cardiace; tab. vicasol – 15 mg x 3 ori/zi, 10 zile, în cure alternate cu tab. etamsilat – 250 mg x 2 ori/zi, 10 zile; sol. arginină buvabilă, 1000 mg – 5,0 ml x 2 ori/zi + 100 ml apă, înainte de dejun și prânz, 14 zile, apoi caps. mekomorivital – 1 caps./zi, 2 luni; caps. ursofalk 250 mg x 2 ori /zi, dimineața și la amiază, 3-6 luni. S-a recomandat următoarea schemă specifică de tratament:

1. Tab. cuprenil: I-a săptămână – 250 mg /zi la amiază; a II-a săptămână – 375 mg x 2 ori/zi; a III-a săptămână – 250 mg x 2 ori/zi; a IV-a săptămână – 375 mg x 2 ori/zi;

2. Tab. zincteral – 124 mg /zi, seara;

3. Caps. thioctacid 600 mg – 1 caps. dimineața până la masă, o lună.

De monitorizat starea clinico-paraclinică, cu repetarea examinării parametrilor biochimici ai sângelui peste o lună.

Rezultatele examenului biochimic efectuat peste o lună de tratament (30.04.2014) au relevat următoarele: ceruloplasmina serică – 36,76 mg/dl (N 20-60 mg/dl); cuprul seric – 65,62 µg/dl (N 76-152 µg/dl); cuprul în urină – 21,17 µg/dl 24h (N 15-70 µg/dl 24 h); zincul – 4,89 µg/dl (N 10,4-16,4 µg/dl), ceea ce denotă o evoluție pozitivă a bolii sub protecția tratamentului cu D-penicilamină și zinc. A fost redusă doza de D-penicilamină la 125 mg /zi și s-a recomandat câte 50 mg de 3 ori pe zi de zinc elementar în formă tabletată. S-a recomandat continuarea tratamentului medicamentos, cu monitorizare minuțioasă și pacienta a fost inclusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic, având în vedere ciroza hepatică decompensată.

Discuții

În boala Wilson sunt două anomalii importante: 1) scăderea sintezei de celuloplasmină la 96% din homozigoți și 20% din heterozigoți; 2) reducerea

eliminării biliare a cuprului (anomalie primară). În plasmă cuprul se găsește în două forme: a) legat de ceruloplasmină (90 µg%), b) liber (10 µg%). În boala dată, cuprul liber crește peste 100 µ%, difuzând din spațiul vascular și depunându-se în: ficat, sistemul nervos, ochi, rinichi (unde exercită efect toxic), determinând manifestările clinice ale maladiei. Cele mai frecvente prezentari ale bolii Wilson sunt patologia hepatică sau/și dereglările neuropsihiatrice. Pacienții asimptomatici sunt cel mai adesea detectați prin screening familial.

În caz de suspexie pentru boala Wilson, este necesar de efectuat cercetările clinico-paraclinice respective pentru confirmarea bolii, precum și diagnosticul diferențiat cu: ciroza biliară primitivă, sindromul Menkes (encefalopatie, anomalii arteriale, malformații osoase, anomalii ale părului, ceruloplasmina scăzută, cuprul seric scăzut), hemocromatoza, sindroame de malabsorbție, care pot evolua cu ceruloplasmina scăzută, sindroame neurologice de alte etiologii etc.

Acest caz clinic a fost prezentat, deoarece boala Wilson la heterozigoți are o incidență relativ rară, prezintă în plan de diagnostic dificultăți și necesită monitorizare în dinamică, ținând cont de riscul crescut de apariție a complicațiilor hepatice, neurologice, psihiatrice și renale. Unul dintre obiectivele principale ale prezentării cazului clinic a fost de a pune în evidență particularitățile stării heterozigote a bolii Wilson, care are o pondere cu mult mai mică decât cea homozigotă, precum și afectarea hepatică evoluată în ciroză hepatică până la stabilirea diagnozei de boală Wilson.

Este relevant faptul că, odată cu stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului specific, pacienta a răspuns pozitiv prin ameliorare clinico-paraclinică. Tratamentul cu D-penicilamină și preparate de zinc elementar a fost eficient. Recent, la 31 martie 2011, în Berlin, Germania, la Congresul Internațional de hepatologie, s-au raportat rezultatele primei cercetări la nivel european, ce confirmă beneficiile administrării de D-penicilamină și trientină pentru tratamentul medicamentos în boala Wilson, oferind rate de supraviețuire pozitive la pacienții cu maladia dată.

Concluzii

1. Prezența bolii Wilson trebuie suspectată în toate cazurile de patologie hepatică idiopatică.

2. Stabilirea timpurie a diagnosticului în cazul bolii Wilson, cu inițierea tratamentului adecvat, asigură ameliorarea calității vieții și mărește speranța de viață a persoanei ce suferă de această patologie.

3. Manifestările neurologice în boala Wilson pot fi subtile și intermitente pentru mulți ani, de

aceea este necesară monitorizarea stării clinico-paraclinice a bolnavilor.

4. Transplantul hepatic rămâne a fi singura metodă eficientă de tratament eficient în afectarea hepatică severă din boala Wilson.

Bibliografie

1. Arnon R., Annunziato R., Schilsky M., Miloh T., Willis, Sturdevant M. et al. *Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults*. In: Clin. Transplant., 2011; nr. 25, p. E52–E60.
2. EASL. *Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 56; p. 671–685.
3. Gow P.J., Smallwood R.A., Angus P.W. et al. *Wilson's disease*. In: Gut., 2000; nr. 46, p. 415–419.
4. Gromadzka G., Chabik G., Mendel T., Wierzchowska A., Rudnicka M., Czlonkowska A. *Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism*. In: J. Genet., 2010; nr. 89, p. 463–467.
5. Harada M. *Wilson disease*. In: Med. Electron. Microsc., 2002; nr. 35, p. 61–66.
6. Harris E.D. *Cellular copper transport and metabolism*. In: Ann. Rev. Nutr., 2000; nr. 20, p. 291–310.
7. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Wilson's Disease. A clinical textbook*, Hepatology. 2012; p. 437–452.
8. Medici V., Trevisan C.P., D'Inca R., Barollo M., Zancan L., Fagioli S. et al. *Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2006; nr. 40, p. 936–941.
9. Mocanu N., Sacara V., Groppa St. *Particularitățile formelor clinice și posibilitățile de diagnostic al bolii Wilson în Republica Moldova*. În: Curierul medical, vol. 54, nr. 1(319), 2011; p. 63–66.
10. Weiss K.H., Gotthardt D., Klemm D., Merle U., Ferenci-Foerster D., Schaefer M. et al. *Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease*. In: Gastroenterology, 2011; nr. 140, p. 1189–1198.

Liudmila Tofan-Scutaru,

dr. med., conf. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Gastroenterologie,
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.
Tel.: 22403528, 22205510,
mob. 068288336
e-mail: tofanscutaru@yahoo.com

SIMPTOMELE DISPEPTICE ȘI DE REFLUX POT FI UN REZULTAT AL DEPRESIEI NOSOGENE SOMATIZATE LA PACIENȚII CU HEPATITE CRONICE VIRALE?

Ina ROMANCIUC,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,
Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Can dyspeptic and reflux symptoms be a somatic expression of nozogenic depression in persons diagnosed with chronic viral hepatitis?

The disclosure of viral hepatitis is a stressful event that involves the threat of death through the cirrhosis and its complications. Psychological factors may play a causal role in the pathogenesis of some dyspeptic and reflux symptoms. Aim of our study was to determine the possible impact of depressive state on the prevalence of dyspeptic and reflux symptoms after the confirmation of diagnosis of chronic viral hepatitis. Results. In 147 patients with chronic viral hepatitis (CVH) we found a large prevalence of depression (85%). After the disclosure of CVH, especially in depressive participants, the heartburn, eructation, epigastric pain and postprandial dyspeptic symptoms were found more often in comparison with anamnestic data before the diagnosis confirmation. CVH patients had lower scores of quality of life. Concluzion. CVH disclosure is a stressful event, which may lead to depression with reflection on somatic level, manifested by dyspeptic and reflux symptoms and worsening of quality of life.

Keywords: chronic viral hepatitis, dyspeptic symptoms, depression, somatization

Резюме

Диспептические симптомы и симптомы рефлюкса – соматическое выражение нозогенной депрессии у лиц с диагнозом хронического вирусного гепатита?

Обнаружение хронического вирусного гепатита может вызывать психогенную реакцию, сопровождающуюся депрессией, озабоченностью и страхом перед возможным прогрессирующим болезнью, развитием цирроза и его последствиями. Эмоциональные факторы участвуют в патогенезе диспепсических симптомов. Цель: выявить возможные влияния эмоционального депрессивного статуса людей с диагностированным хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) на частоту диспепсических симптомов рефлюкса. Результаты. Среди 147 обследованных больных с ХВГ была выявлена депрессия в 85% случаев. После обнаружения ХВГ, особенно у депрессивных пациентов, частота изжоги, отрыжки, эпигастральной боли и постпрандиальных диспепсических симптомов была выше чем до постановки диагноза ХВГ. Показатели качества жизни при ХВГ были значительно ниже по сравнению с таковыми в контрольной группе (29 практически здоровых лиц). Выводы. Обнаружение ХВГ может играть психотравмирующую роль, способствуя развитию депрессивных состояний с возможным соматическим выражением в виде диспепсических симптомов рефлюкса.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, диспепсические симптомы, депрессия, соматизация

Introducere

Abordarea integrativă psihosomatică a pacientului cu hepatită cronică virală include și aspectul psihologic la momentul diagnosticării bolii, și consecințele somatice (psihosomatice) ale stării emoționale, condiționate de semantica diagnozei.

Școala psihosomatică din Rusia propune termenul **nosogenie** (*noso* – boală; *genie* – care produce) pentru a descrie stările psihogene rezultate din conflictul emoțional, condiționat de prezența unei boli somatice, percepută ca situație psihotraumatizantă [1].

Structura nosogeniilor este determinată de factori psihologici, sociali, constituționali și biologici (parametrii obiectivi ai bolii somatice). Pentru descrierea la nivel metasindromal, în literatura ex-sovietică se folosește noțiunea de „tablou intern al bolii”.

Cu toate că termenul „nosogenie” este controversat din cauza lipsei criteriilor precise care să descrie acest fenomen, totuși, reacțiile nosogene pot fi plasate în diverse entități de diagnostic: de la tulburare depresivă minoră [2] până la episod depresiv (F32 ICD-10) și tulburare depresivă recurentă (F33 ICD-10).

Reacțiile nosogene cu predominarea fricii pentru progresarea bolii și decesul cauzat de boală sunt descrise ca tulburări anxios-fobice (F40-F42, ICD-10), inclusiv nosofobia (F45.2) [3,4]. Unii autori consideră nosogenia în limitele tulburărilor de adaptare (F43.2 ICD-10) sau a tulburărilor de stres posttraumatic (F43.1).

Cu toate că există controverse privind legitimitatea termenului *nosogenie*, au fost descrise suferințe psihologice și psihiatrice cauzate de diagnosticarea cancerului [5].

De asemenea, depistarea la o persoană a hepatitei cronice virale (HCV) poate însemna o situație psihotraumatizantă, care să aibă consecințe psihologice, biologice și sociale. Poate apărea frica pentru decesul din cauza cirozei sau a complicațiilor sale. Somatizarea emoției, ca fenomen, este pe larg descrisă în literatură.

Hepatitele cronice virale (B, C, D) deseori au o evoluție asimptomatică și sunt descoperite ocazional. Rolul major al factorilor psihologici în apariția și menținerea simptomelor dispeptice este demonstrat [6, 7].

Scopul studiului a fost de a determina prevalența simptomelor dispeptice și de reflux în raport cu statutul emoțional al pacienților (prezența depresiei) în perioada care a urmat depistării hepatitei cronice virale (VHB, VHC, VHD) și influența acestora asupra calității vieții bolnavilor.

Material și metode

În studiul efectuat în perioada 2002-2005, la baza Catedrei *Medicină Internă* nr. 4, în secția *Hepato-logie* a SCR, au fost incluși 147 de pacienți cu hepatite cronice virale: VHC – 42 (28,57%); VHB – 35 (23,81%); VHB+VHD – 40 (27,21%); VHC+VHB – 26 (17,69%); VHC+VHB+VHD – 4 (2,72%). Vârsta medie a bolnavilor a fost de $37,3 \pm 0,89$ ani, 84 (57,14%) bărbați și 63 (42,86%) femei. Toți pacienții au fost interogați pentru depistarea simptomelor astenice, dispeptice și de reflux la momentul cercetării și în trecut (până la diagnosticarea hepatitei virale), au fost studiate circumstanțele diagnosticării bolii.

Statutul emoțional a fost investigat cu ajutorul scorului Hamilton (HDRS-21), care, în funcție de scorul acumulat, se interpretează ca: *lipsa depresiei* (0-7 puncte), *prezența depresiei* (≥ 8 puncte).

Calitatea vieții a fost apreciată folosind chestionarul standardizat *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36). Indicatorii calității vieții se sistematizează în cubclase: funcționare fizică (RF), rolul fizicului (RP), durere corporală (BP), sănătate generală (GH), vitalitate (VT), funcționare socială (SF), rolul emoțiilor (RE), sănătatea mentală (MH).

Toți parametrii au fost comparați cu datele obținute în lotul-martor, care a fost constituit din 29 persoane sănătoase, cu vârsta medie de $30,97 \pm 0,89$ ani.

Rezultate obținute

Scoruri depresive (≥ 8 puncte Hamilton) au acumulat 85,03% (125) din pacienții cu hepatite cronice virale, versus 13,79% (4) în lotul-martor ($p < 0,001$). Scorurile medii ale HDRS au fost semnificativ mai înalte în hepatitele cronice virale, comparativ cu persoanele sănătoase ($14,65 \pm 0,53$ vs $4,72 \pm 0,43$). A fost analizată distribuția pacienților în funcție de punctajele Hamilton acumulate (gradul depresiei): D0 (lipsa depresiei, 0-7 puncte) – $n=22$ (14,97%); D1 (depresie ușoară, 8-16 puncte) – $n=78$ (53,06%); D2-3 (depresie moderată și severă, 17-52 puncte) – $n=47$ (31,97%).

La mai mult de o treime (38,78%) din pacienți, hepatita virală a fost diagnosticată ocazional, aceste persoane în perioada ante-diagnostic nu prezentau careva simptome sau le ignorau. Aceeași proporție – 38,78% ($n=57$) – din participanții în perioada ante-diagnostic prezentau simptome dispeptice, mai puțini – 18,37% ($n=27$) – aveau durere epigastrică și 7,48% ($n=11$) aveau pirozis.

În perioada interogării pacienților (≥ 6 luni după stabilirea diagnosticului de hepatită virală cronică), prevalența simptomelor menționate s-a înregistrat în proporție mai mare: pirozis – în 23,13% ($n=34$) cazuri, eructații – în 13,61% ($n=20$), durere epigastrică - la

53,37% (n=52) pacienți, plenitudine postprandială și/sau sațietate precoce – la 66,67% (n=98) (tabelul 1).

Tabelul 1

Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatite cronice virale înainte de diagnosticarea bolii și după diagnosticarea ei

| Simptomul | Până la diagnosticarea HCV (n=147), % (nr.) | După ≥6 luni de la diagnosticarea HCV (n=147), % (nr.) | P |
|-----------------------------------|---|--|--------|
| Pirozis | 7,48% (11) | 23,13% (34) | <0.001 |
| Eructații | 0 | 13,61% (20) | <0.001 |
| Durere epigastrică | 18,37% (27) | 53,37% (52) | <0.001 |
| Simptome dispeptice postprandiale | 38,78% (57) | 66,67% (98) | <0.001 |

Prevalența simptomelor menționate a fost mai mare la pacienții depresivi (≥8 puncte HDRS), versus cei nondepresivi (0-7 puncte HDRS) (tabelul 2).

Tabelul 2

Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatită cronică virală depresivi și la cei nondepresivi

| Simptomul | Pacienți depresivi (n=125), % (nr.) | Pacienți nondepresivi (n=22), % (nr.) | P |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| Pirozis | 26,40% (33) | 4,55% (1) | <0.001 |
| Eructații | 16,00% (20) | 0 | <0.001 |
| Durere epigastrică | 39,20% (49) | 13,64% (3) | <0.01 |
| Simptome dispeptice postprandiale | 72,80% (91) | 31,82% (7) | <0.001 |

Concomitent cu evaluarea statutului emoțional, pacienții au completat chestionarul SF-36 pentru aprecierea calității vieții. Indicii calității vieții în hepatita cronică virală (n=147) au fost mai scăzuți comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor (n=29) (tabelul 3).

Tabelul 3

Indicii ce caracterizează calitatea vieții (scorurile SF-36) la pacienții cu hepatită cronică virală și la persoanele sănătoase

| Sub-clasele SF-36 | Lotul-martor (n=29) | Hepatita cronică virală (n=147) | Sub-clasele SF-36 | Lotul-martor (n=29) | Hepatita cronică virală (n=147) |
|-------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------|
| PF | 98,45±0,61 | 86,30±0,91 *** | VT | 56,68±1,75 | 32,06±1,14 *** |
| RP | 86,42±2,26 | 46,88±1,18 *** | SF | 82,33±2,67 | 53,17±1,62 *** |
| BP | 94,14±1,20 | 75,13±1,46 *** | ER | 67,53±2,88 | 34,87±1,28 *** |
| GH | 53,66±1,59 | 32,77±0,58 *** | MH | 60,00±2,44 | 38,77±0,91 *** |

Notă:*** – p<0,001 hepatita cronică virală versus lotul-martor

Scăderea indicilor calității vieții în hepatita cronică virală s-a datorat, în special, pacienților depresivi. În tabelul 4 sunt prezentate rezultatele scorurilor calității vieții la pacienții depresivi (n=125), în comparație cu cei nondepresivi (n=22).

Tabelul 4

Scorurile SF-36 la pacienții cu hepatite cronice virale depresivi și nondepresivi

| Subclasele SF-36 | Pacienți depresivi (n=125) | Pacienți nondepresivi (n=22) | P |
|------------------|----------------------------|------------------------------|--------|
| PF | 84,76±1.01 *** | 95,00±0.33 *** | <0.001 |
| RP | 43,85±1.16 *** | 63,92±1.69 *** | <0.001 |
| BP | 72,08±1.55 *** | 92,27±1,58 | <0.001 |
| GH | 31,80±0.63 *** | 37,91±0,94 *** | <0.001 |
| VT | 28,93±1,10 *** | 49,72±1,20 ** | <0.001 |
| SF | 48,39±1.49 *** | 80,11±2.56 | <0.001 |
| ER | 31,45±1.19 *** | 54,17±2.73 ** | <0.001 |
| MH | 36,37±0.89 *** | 52,27±1.13 ** | <0.001 |

Notă:*** – p<0,001 hepatita cronică virală versus lotul-martor; ** – p<0,01 hepatita cronică virală versus lotul-martor

Discuții

Simptomele comune în hepatitele cronice virale sunt: fatigabilitatea, simptomele dispeptice, depresia. Stabilirea relației cauzale dintre infecția cu virusul hepatic și depresie este dificilă. Ipoteza susținută de majoritatea autorilor este că originea depresiei în hepatita C rezultă din determinantele fiziologice ale organismului, particularitățile virusului, statutul emoțional și sănătatea fizică a persoanei, conceptele personale despre boală și existența opțiunilor de tratament accesibile [8].

Au fost descrise scăderea capacității de lucru și a adaptării sociale, neacceptarea bolii și amplificarea rolului subiectiv al simptomelor la pacienții cu hepatită cronică virală C [9].

În literatură găsim cercetări care sugerează existența impactului procesului de diagnostic per se asupra statutului emoțional și a calității vieții persoanelor cu hepatită cronică virală C [10], ceea ce corespunde cu teoria „nosogenică” și cu rezultatele studiului nostru.

Suplimentar, boala somatică pare să inducă distres psihologic prin frica de progresare a bolii și acesta, ulterior, poate contribui la dezvoltarea simptomelor dispeptice și de reflux [11].

În corespundere cu datele din literatură, în studiul prezent am determinat prevalența simptomelor dispeptice și de reflux după stabilirea diagnosticului, în special, la pacienții depresivi, fapt ce sugerează impactul factorilor emoționali condiționați de stresul nosogen asupra apariției simptomelor menționate.

Concluzii

Stabilirea diagnosticului de hepatită cronică virală reprezintă un eveniment stresant, care poate induce dezvoltarea stărilor depresive cu somatizare prin simptome dispeptice și de reflux, afectându-se astfel calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Москва, 2001, 252 с.
2. Rapaport M.H., Judd L.L., Schettler P.J., Yonkers K.A., Thase M.E., Kupfer D.J., Frank E., Plewes J.M., Tollefson G.D., Rush A.J. *A descriptive analysis of minor depression*. In: Am. J. Psychiatry, 2002; nr. 9(4), p. 637-643.
3. Department of Health and Human Services. *The fundamentals of mental health and mental illness*. 1999.
4. Gruenberg A.M., Goldstein R.D., Pincus H.A. *Classification of Depression: Research and Diagnostic Criteria: DSM-IV and ICD-10*. 2005; wiley.com. http://media.wiley.com/product_data/excerpt/50/35273078/3527307850.pdf. Retrieved October 30, 2008.
5. Farragher B. *Psychiatric morbidity following the diagnosis and treatment of early breast cancer*. In: Irish Journal of Medical Science, 1998; nr. 167, p. 166-169.
6. Geeraerts B., Vandenberghe J., Van Oudenhove L., Gregory L.J., Aziz Q, Dupont P., Demyttenaere K., Janssens J., Tack J. *Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans*. In: Gastroenterology, 2005, Nov.; nr. 129(5), p. 1437-1444.
7. De la Roca-Chiapas J.M., Solís-Ortiz S., Fajardo-Araujo M., Sosa M., Córdova-Fraga T., Rosa-Zarate A. *Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study*. In: J. Psychosom. Res., 2010, Jan; nr. 68(1), p. 73-81.
8. Cutler N., Ac L. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. January 19, 2009. http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
9. Conroy R.M., Golden J., O'Dwyer A.M. et al. *Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C*. In: Social Science & Medicine, 2006; nr. 63(12), p. 3188-3198.
10. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C., Lanigan A., Crofts N. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life*. In: Hepatology. 1999; nr. 30(5), p. 1299-1301.
11. Wiklund I., Butler-Wheelhouse P. *Psychosocial Factors and their Role in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia*. In: Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1996; nr. 31(s220), p. 94-100.

Ina Romanciuc,

laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chisinau, str. N.Testemițanu 29
Tel.: 022 205539; mob.: 069 053013
email: romanciuc.ina@gmail.com

DEREGLĂRILE STATUTULUI IMUN LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA OCULTĂ CU VIRUSUL HEPATIC B

Elena CHIRVAS,

Laboratorul Gastroenterologie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Disorders of immune status in patients with asthma combined with occult hepatitis B virus infection

Asthma, an immune-mediated disease, pathogenetically involves humoral and cell-mediated allergic reactions. Liver damage in chronic viral hepatitis B infection also has an immune-mediated nature. Immune disorders that are encountered in asthma and the impact of chronic viral hepatitis B infection on immunity may explain the increased frequency of asthma association with occult hepatitis B virus infection.

Keywords: asthma, occult hepatitis B virus infection, immune disorders

Резюме

Иммунологические нарушения у больных с бронхиальной астмой в сочетании с оккультной инфекцией вирусом гепатита В

В патогенезе бронхиальной астмы, иммунологически обусловленном заболевании, участвуют аллергические реакции, с участием гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Поражение печени при хронической вирусной инфекции В также является иммуноопосредованным. Иммунологические нарушения, наблюдающиеся у больных с бронхиальной астмой, и влияние хронической инфекции вирусом гепатита В на иммунитет могут пролить свет на сочетание бронхиальной астмы с оккультной инфекцией вирусом гепатита В.

Ключевые слова: бронхиальная астма, оккультная инфекция вирусом гепатита В, иммунологические нарушения

Introducere

Astmul bronșic (AB), maladie mediată imunologic, implică patogenetic reacții alergice mediate umoral și celular. Afectarea hepatică în infecția cronică virală hepatică B de asemenea posedă un caracter imunomediatic. Dereglările imune ce se întâlnesc în astmul bronșic și impactul infecției cronice virale hepatice B asupra imunității pot explica frecvența crescută a asocierii astmului bronșic cu infecția ocultă cu virusul hepatic B.

Astmul bronșic este o maladie inflamatorie a căilor aeriene, cu participarea mai multor celule inflamatorii și mediatori. Inflamația căilor aeriene este rezultatul activării mastocitelor, creșterii numărului

eozinofilelor activate, a limfocitelor T helper 2 (Th2), a receptorilor pentru limfocitele T-NK, cu eliberarea ulterioară a mediatorilor inflamației, care duc la apariția simptomelor clinice. În patogenia astmului bronșic sunt implicate reacții alergice mediate de IgE și reacții alergice mediate celulare. Răspunsul imunocelular în astmul bronșic angajează prevalent limfocitele Th2, cu eliberarea citokinelor, precum interleukinele 4 și 5 (IL-4 și IL-5), ce stimulează creșterea celulelor B și secreția imunoglobulinelor, preponderent IgE. La rândul său, IL-5 induce proliferarea și activarea eozinofilelor. Totodată, se observă și o creștere progresivă a limfocitelor Th1, prin eliberarea moleculelor proinflamatoare: IL-2 și interferonului γ (IFN γ), TNF- α .

IL-2 induce proliferarea celulelor T, maturizarea limfocitelor T citotoxice, contribuie la proliferarea și diferențierea celulelor B, intensifică funcția celulelor NK și a monocitelor, stimulează producerea IFN γ , TNF, IL-6, IL-8 etc. Așadar, limfocitele Th1 mediază reacțiile răspunsului imun celular și al proceselor inflamatorii cronice, iar limfocitele Th2 controlează răspunsul imun umoral, legat de elaborarea anticorpilor. Citokinele limfocitelor Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- β posedă în general acțiuni antiinflamatoare. Limfocitele Th2 inhibă funcțiile limfocitelor Th2, deci și a reacțiilor inflamatorii cronice, și invers.

În astmul bronșic nonalergic (endogen, infecțios, intrinsec), "endoalergenii" sunt reprezentați prin producerea de deteriorare sau de toxinele bacteriilor, virușilor din focarele de infecție acute sau cronice, în special, din căile respiratorii superioare. Antigenii bacterieni, virali pot întreține infecția bronșică sau favoriza instalarea alteia. Unii autori susțin că infecția joacă, posibil, un rol determinant îndeosebi la subiecții predispuși, cu hiperreactivitate bronșică, dar nu se poate afirma că există un astm infecțios pur, fiind vorba doar de posibilitatea modificării terenului bronșic prin factorul infecțios [14].

Pe lângă factorii etiologici cel mai frecvent incriminați în dezvoltarea astmului bronșic (alergeni inhalatori, alergeni alimentari, fungi, viruși respiratori etc.), conform unor date din literatura de specialitate, se presupune și participarea virusului hepatitei B în afectarea căilor respiratorii [3, 9, 10].

Manifestările clinice și evoluția infecției cu virusul hepatitic B sunt mediate de interacțiunile complexe dintre virus și răspunsul imun al gazdei. Virusul hepatitic B nu este direct citopatic asupra hepatocitelor, dar interacțiunea dintre virus și răspunsul imun al gazdei joacă un rol central în patogenia necroinflamatorii și fibrozei hepatice [6]. Rolul principal în dezvoltarea răspunsului imun în infecția VHB îl dețin reacțiile sistemului imun adaptiv (dobândit), care stau la baza patogenizei afectării hepatice și clearance-ului virusului hepatitic B. Importanța

majoră în afectarea ficatului și evoluția HBV infecției îi aparține limfocitelor citotoxice specifice (CTL). Persistența HBV infecției reflectă incapacitatea CTL de a asigura un răspuns imun adecvat și conduce spre dezvoltarea unui proces inflamator-necrotic lent în ficat. Astfel de inflamație este menținută de CTL virus-specifice funcțional deficitare, incapabile de a asigura clearance-ul virusului hepatic B din hepatocite [18]. Răspunsul imun umoral este cea de-a doua armă majoră îndreptată împotriva virusului hepatic B. Anticorpilor VHB-specificali sunt indicatorii stadiilor maladiei [1].

Se disting cel puțin trei stări clinice ale persistenței virale: hepatita cronică virală B, purtătorii "sănătoși" și hepatita ocultă B [17].

Se consideră infecție ocultă cu virusul hepatic B atunci când în sânge nu este detectat HBsAg, dar țesutul hepatic conține ADN VHB (indiferent de prezența sau absența în ser a ADN VHB) [16]. Se deosebesc două forme de bază ale infecției oculte cu virusul hepatic B: a) seronegativă, atunci când lipsește orice marker serologic al infecției VHB, și b) seropozitivă cu anti-HBcore+, cu/fără anti-HBs [7, 17].

Mecanisme posibile ale dezvoltării infecției oculte VHB sunt considerate:

- 1) apariția mutațiilor „escape” ce perturbă sinteza HBsAg,
- 2) integrarea ADN VHB în cromozomul gazdei,
- 3) infectarea celulelor mononucleare din sângele periferic cu virusul hepatic B,
- 4) formarea complexelor imune ce conțin virusul hepatic B,
- 5) alterarea răspunsului imun al gazdei [4, 8].

Nivele scăzute ale ADN virusului hepatic B au fost detectate într-un șir de țesuturi extrahepatice, inclusiv în celulele mononucleare ale sângelui periferic, crescând posibilitatea replicării nonhepatice a virusului hepatitic B, precum în nodulii limfatici, rinichi, glanda tiroidă, pancreas [2, 11]. Câteva lucrări relevă și o posibilă asociere a infecției HBV cu atingere pulmonară [3, 9, 10]. Astmul bronșic, ce implică în dezvoltarea sa dereglări imune, creează un teren imunodeficient infecției HBV (Tae-Wan Kim, 2010). În condițiile unei imunopresii, statutul de infecție ocultă virală hepatică B poate trece într-o exacerbare a hepatitei cronice virale B (Raimondo G., 2005).

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 66 de pacienți. Lotul-martor (lotul I) a fost constituit din 10 persoane sănătoase. Lotul de pacienți cu astm bronșic asociat cu infecția ocultă HBV a fost constituit din 39 de persoane, iar lotul celor cu infecție ocultă HBV fără astm bronșic a fost constituit din 27 de persoane. Fiecare lot a fost divizat în 2 grupuri: A – cu nivelul ALT, AST

în limitele normei și B – cu nivelul ALT, AST pentru femei mai mare de 19 UI/l, iar pentru bărbați – mai mare de 30 UI/l. Astfel, lotul II A I-au reprezentat pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB cu nivel normal al transaminazelor, iar lotul II B – cei cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB cu nivel ridicat al transaminazelor. Lotul III A I-au constituit bolnavii cu infecție ocultă VHB fără astm bronșic, cu nivel normal al transaminazelor, iar lotul III B – pacienții cu infecție ocultă VHB fără astm bronșic, cu nivel ridicat al transaminazelor.

Au fost efectuate examenele clinic și paraclinic, cu aprecierea în ser a markerilor hepatici virali: HBsAg, anti-HBcore sumar, anti-HDV sumar, anti-HCV sumar; analizele biochimice: ALT, AST, bilirubina; aprecierea statutului imun umoral și celui celular; PCR ADN-HBV, investigații instrumentale – USG organelor abdominale, spirometria etc.

Rezultate obținute și discuții

În hemoleucogramă cele mai înalte valori ale leucocitelor s-au depistat la pacienții lotului II B – 8.19 ± 0.55 , comparativ cu lotul-martor (lotul I) – 5.83 ± 0.53 ($p < 0.01$). O diferență veridică statistic a fost determinată și între lotul II B și lotul III B de pacienți – 6.11 ± 0.39 ($p < 0.01$). Majorarea leucocitelor se observă în lotul II A – 7.27 ± 0.43 versus lotul-martor ($p < 0.05$). De asemenea, se remarcă elevarea leucocitelor în lotul II A vs lotul III A de pacienți – 5.94 ± 0.49 ($p < 0.05$). Din cele expuse reiese că la bolnavii cu astm bronșic asociat cu infecția ocultă HBV, indiferent de nivelul transaminazelor, se înregistrează valori ridicate ale leucocitelor, comparativ cu pacienții cu infecție ocultă HBV fără astm bronșic.

Micșorare a nivelului de limfocite în hemoleucogramă se determină în lotul II B de pacienți – $24.97 \pm 0.9\%$ vs lotul-martor (lotul I) – $29.3 \pm 1.57\%$ ($p < 0.05$). În special, diferență veridică statistic se relevă între lotul II B și lotul III B – $33.94 \pm 2.47\%$ ($p < 0.01$). Așadar, din datele obținute constatăm că reducerea limfocitelor în sânge a avut loc în loturile de pacienți cu nivel ridicat de transaminaze, atât la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cât și la cei cu infecție ocultă VHB fără astm bronșic.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) în lotul I a constituit 7.89 mm/h. VSH a fost mai înaltă în lotul II B – 11.74 ± 1.8 mm/h vs lotul III B de pacienți – 7.13 ± 1.3 mm/h ($p < 0.05$). O diferență veridică statistic se observă între lotul II B – 11.74 ± 1.8 mm/h și lotul II A – 6.3 ± 1.16 mm/h ($p < 0.05$). Din aceste date reiese creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor.

Nivelul trombocitelor în hemoleucogramă în lotul-martor a constituit 255. Creșterea trombocitelor s-a înregistrat în lotul II B – 299 ± 17.84 versus lotul III B – 224.7 ± 1.34 ($p < 0.001$). Date veridice statistic se remarcă și în lotul II A – 277.44 ± 17.3 vs lotul III A cu 255 ± 20.21 ($p < 0.05$). Din cele expuse concluzionăm că la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția ocultă HBV, indiferent de nivelul transaminazelor, se apreciază valori ridicate ale trombocitelor, comparativ cu bolnavii cu infecție ocultă HBV fără astm bronșic. Acest fenomen se explică, probabil, prin faptul că trombocitele activate participă în dezvoltarea afecțiunii ficatului și clearance-ului virusului hepatitei B, cu ajutorul implicării limfocitelor CTL virus-specifice. Conform cercetărilor lui M. Jannacone, în rezultatul interacțiunii CTL cu trombocitele în sinusoidalele ficatului, CTL pot migra din patul vascular în hepatocit și pot realiza efectul patogenetic/antiviral [18].

Diferență statistică în ceea ce privește IgE serică se observă între lotul II B de pacienți – 226.97 ± 54.82 IU/ml și lotul-martor (lotul I) – 78.25 ± 38.73 IU/ml ($p < 0.05$). De asemenea, veridicitate statistică se determină între lotul II B și lotul III B – 74.28 ± 27.03 IU/ml ($p < 0.05$). Totodată, o creștere evidentă a IgE s-a înregistrat la pacienții din lotul II A – 184.87 ± 46.82 IU/ml vs lotul III A – 40.49 ± 10.16 IU/ml ($p < 0.01$). Din datele obținute reiese că la bolnavii cu astm bronșic asociat cu infecția ocultă HBV, indiferent de nivelul transaminazelor, se atestă valori ridicate ale IgE, comparativ cu pacienții cu infecție ocultă HBV fără astm bronșic. Aceasta se explică prin declanșarea răspunsului imun cu angajarea prevalentă a limfocitelor Th 2, sub acțiunea exo- și endoalergenilor incriminați, cu eliberarea citokinelor, precum interleukinele 4 și 5 (IL4 și IL5), ce stimulează creșterea celulelor B și secreția imunoglobulinelor, preponderent IgE.

O majorare semnificativă a IgM serice s-a evidențiat la pacienții lotului II B – 234.83 ± 23.05 mg/dl versus lotul-martor (lotul I) – 129.9 ± 22.39 mg/dl ($p < 0.01$). Diferență statistică se observă, de asemenea, între lotul II B și lotul III B – 115.25 ± 14.4 mg/dl ($p < 0.001$), precum și între lotul II B și lotul II A – 154.7 ± 29.5639 mg/dl ($p < 0.05$). Din aceste date vedem creșterea IgM la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor. Majorarea IgM în acest caz ar putea fi determinată de componenta virală – infecția VHB, ce stimulează și răspunsul imun umoral, pe calea Th1.

Micșorarea IgA serice s-a evidențiat în lotul III B – 179.4 ± 18.32 mg/dl și în lotul III A – 190.36 ± 18.16 mg/dl vs lotul-martor (I) – 248.7 ± 21.98 mg/dl ($p < 0.05$). Am observat însă majorarea IgA în lotul II B – 247.24 ± 19.9 mg/dl vs lotul III B – 179.4 ± 18.32

mg/dl ($p < 0.05$). Descreșterea IgA la pacienții cu infecție ocultă HBV fără astm bronșic, indiferent de nivelul transaminazelor, ar putea fi determinată de includerea concomitentă a funcțiilor Th1 și Th2, cu inhibarea ambelor forme de răspuns, conducând la imunodeficit de IgA. Pe când creșterea IgA la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor se explică, probabil, prin dislocarea răspunsului imun pe calea Th1 sub influența infecției VHB.

Valori crescute absolute și relative ale limfocitelor T helper (CD4) în sânge s-au determinat în lotul III B – 947.61 ± 100.41 vs lotul-martor (lotul I) – 606.46 ± 55.74 ($p < 0.01$) pentru valori absolute și $47 \pm 3.08\%$ vs $37.4 \pm 2.93\%$ ($p < 0.05$) pentru valori relative. Aceeași legitate se observă între lotul II B – 911.46 ± 68.12 vs lotul-martor (I) – 606.46 ± 55.74 ($p < 0.01$) pentru valori absolute și $46.14 \pm 2.1\%$ vs $37.4 \pm 2.93\%$ ($p < 0.05$) pentru valori relative.

Astfel, din datele obținute constatăm că creșterea valorilor absolute și a celor relative ale limfocitelor T helper (CD4) s-a apreciat în loturile de pacienți cu nivel ridicat al transaminazelor, atât la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cât și la cei cu infecție ocultă VHB fără astm bronșic, adică activitatea procesului inflamator din ficat, exprimată biochimic prin creșterea transaminazelor în ser, influențează nivelul limfocitelor T helper (CD4) din sânge, prin majorarea nivelului acestora.

Dezvoltarea unui răspuns CD4 MHC clasa II restricționat către core este temporal asociat cu clearance-ul HBV în ser și este, probabil, esențial pentru un control eficient al viremiei. Acest răspuns CD4+ core specific își face efectul prin producerea Th-citokinelor (în hepatita acută de sine stătător limitantă), dominantă fiind producerea IFN- γ , ceea ce sugerează ideea că efectele Th1-mediate ar contribui la lezarea celulară a ficatului și însănătoșire. În timpul infecției VHB cronice, răspunsul T-celular HLA clasa II în sângele periferic către toți antigenii virali, inclusiv HBcoreAg și HbeAg, este mai puțin viguros decât la pacienții cu hepatite acute [13]. Trei forme structurale ale proteinelor virale HBsAg, HBcoreAg și HBeAg pot obține diferite subseturi de celule T helper. HBeAg induce răspuns imun celular Th2 la șobolani, în timp ce HBcoreAg – răspuns imun celular Th1 [5].

Valori crescute absolute și relative ale limfocitelor B (CD20) în sânge au fost înregistrate la pacienții din lotul II B – 136.03 ± 15.66 vs lotul III B de pacienți – 66.82 ± 10.62 ($p < 0.001$) pentru valori absolute și $7.03 \pm 0.79\%$ vs $3.5 \pm 0.53\%$ ($p < 0.001$) pentru valori relative. De asemenea, se apreciază elevarea valorilor absolute ale limfocitelor B (CD20) la bolnavii din lotul II B vs lotul II A – 87.9 ± 17.57 ($p < 0.05$). În lotul-martor (lotul I), valorile absolute ale limfocitelor B

(CD20) sunt egale cu 79.78 ± 27.77 , iar cele relative – cu $4.8 \pm 1.63\%$. Din aceste date se poate deduce că creșterea valorilor absolute și celor relative ale limfocitelor B (CD20) se apreciază la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor.

Se observă o tendință de micșorare a valorilor relative ale limfocitelor T supresor (CD8) și limfocitelor T-NK (CD16) din sânge în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor (lotul II B) versus lotul-martor (lotul I). Conform datelor cercetătorilor Jung Maria-Cristina și Gerd R. Pape (2002), răspunsul CTL contra infecției VHB la pacienții cronic infectați este dificil de detectat, comparativ cu hepatita VHB acută autolimitantă. La pacienții cronici VHB infectați cu o afectare hepatică neînsemnată, dar cu un control al replicării VHB, aveau T celule CD8+VHB-specifice funcțional active în circulație și în ficat [13].

Concluzii

1. Cele mai pronunțate dereglări imune celulare și umorale au fost determinate în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor.

2. Dereglările imune celulare în lotul bolnavilor cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor s-au manifestat prin: creșterea leucocitelor, micșorarea limfocitelor, majorarea trombocitelor, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor în analiza generală de sânge; valori ridicate absolute și relative ale limfocitelor T helper (CD4), de asemenea prin valori înalte absolute și relative ale limfocitelor B (CD20) în sânge.

3. Dereglările imune umorale în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel ridicat al transaminazelor s-au manifestat prin nivel crescut al IgE, IgM, IgA în ser.

4. În lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB, cu nivel normal al transaminazelor s-a determinat creșterea leucocitelor, majorarea trombocitelor în analiza generală de sânge, sporirea nivelului de IgE în ser.

5. Reducerea limfocitelor, descreșterea IgA în ser, majorarea limfocitelor T helper (CD4) în sânge au fost înregistrate în lotul pacienților cu infecție ocultă VHB fără astm bronșic, cu nivel ridicat al transaminazelor.

6. În lotul bolnavilor cu infecție ocultă VHB fără astm bronșic, cu nivel normal al transaminazelor s-a relevat descreșterea IgA în ser.

Bibliografie

1. Barbara Rehmann. *Immune Response in Hepatitis B Virus Infection*. In: *Seminars in Liver Disease*, 2003, nr. 23(1), p. 21-37.

2. Cacoub P, Terrier B. *Hepatitis B-related autoimmune manifestations*. In: Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2009, nr. 35(1), p. 125.
3. Cakir Murat, Taner Karakas, Fazil Orhan, Aysenur Okten, Yusuf Gedik. *Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection*. In: Acta Paediatrica, 2007, nr. 96, p. 1343-1346.
4. Carreño V., Bartolomé J., Castillo I. *Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections*. In: Rev. Med. Virol., 2008, nr. 18, p. 139-157.
5. Chien-Fu Huang, Shih-Shen Lin, Yung-Chyuan Ho. *The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens*. In: Cellular & Molecular Immunology, 2006, nr. 3(2), p. 97-106.
6. Dilip Ratnam, Kumar Visvanathan. *New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response*. In: Hepatol. Int., 2008, nr. 2, p. 12-18.
7. Hollinger F.B., Sood G. *Occult hepatitis B virus infection: a covert operation*. In: J. Viral Hepat., 2010, nr. 17(1), p. 1-15.
8. Ke-Qin Hu. *Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications*. In: Journal of viral Hepatitis, 2002, nr. 9(4), p. 243-257.
9. Kocabas C.N. *Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases?* In: Allergy, 2001, nr. 56, p. 1100-1101.
10. Koh Y.I, Choi I.S., Park C.H., Ahn J.S., Ji S.G. *The inverse association between the presence of antibody to hepatitis B surface antigen and atopy in young adults*. In: Korean J. Intern. Med., 2005, nr. 20, p. 210-216.
11. Lupașco Iu. *Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică*. Teza de doctor în medicină, 2000.
12. Lupașco Iu. *Forma HBsAg negativă a maladiei ficatului, condiționată de virusul hepatic B sau infecția cu VHB ocultă*. În: Buletinul Academiei de Știință a Moldovei, 2011, nr. 3(31), p. 244-247.
13. Maria-Christina Jung, Gerd R. Pape. *Immunology of hepatitis B infection*. In: LANCET Infectious Diseases, 2002, nr. 2, p. 43-50.
14. Onu Vera. *Astmul bronșic*. În: Imunitatea și Alergia, 2007; p. 154-163.
15. Protocol clinic național *Hepatita cronică virală B la adult*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, nr. 6(51), 2013.
16. Raimondo G., Navvara G., Mondello S., et.al. *Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease*. In: J. Hepatol., 2008, nr. 48, p. 743-746.
17. Torbenson M., Thomas D. *Occult hepatitis B*. In: Lancet Infectious Diseases, 2002, nr. 2, p. 479-486.
18. В.Т. Ивашкин. *Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С*. В: Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол., 2009; № 6, с. 4-10.

Elena Chirvas, cercetător științific
 Laboratorul Gastroenterologie,
 USMF N. Testemițanu,
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
 Tel.: 205539; mob.: 079414945
 e-mail:helenau.76@mail.ru

CIROZA HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ B, C, B+D, B+C: MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR

**Iurie MOSCALU¹, Calina BUGOR²,
 Elena COVALSCHIF³**

¹ Clinica medicală nr. 4, Departamentul Medicina Internă,
 USMF Nicolae Testemițanu,

² IMSP Spitalul Clinic Republican,

³ USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Liver cirrhosis viral ethiology B, C, B+D, B+C: clinical and laboratory manifestation

The objective from this study was evaluation of clinical, biochemical and paraclinical particularities in patients with liver cirrhosis viral ethiology (CHBV, CHCV, CHB+CV, CHB+DV). It was descriptive study, based on analysis of 45 patient dates with different viral etiology. The astenic, colestatic, hepatoprive syndroms and hepatosplenomegaly were determined in all patients. The pain syndrome, jaundice, edeme, ascites, esophagus vericoses and hipersplenism were determined more frecvent in patients with cirrhosis CHB+DV etiology. We determined a high prevalence of dyspeptic syndrome in patients with cyrrhosys BV and B+CV etiology. The hemoragic syndrome and anemia were frecvently determined in patients with cyrrhosys CV and B+CV etiology.

Keywords: cirrhosis, etiology, syndrome, viral

Резюме

Цирроз печени вирусной этиологии B, C, B+D, B+C: клинико-лабораторные проявления

Целью исследования было выделение клинических, биохимических и параклинических характеристик, свойственных циррозу печени вирусной этиологии B, C, B+D, B+C. Авторы проанализировали проявления вирусного цирроза у 45 больных, разделенных в 4 группы согласно вирусному фактору. Астенно-вегетативный синдром, гепатоспленомегалия, холестаза и гепатопривный синдром были обнаружены у 100% пациентов. В случае цирроза печени вирусной этиологии B+D, более характерны болевой синдром и желтуха, отеки ног, асцит, варикоз пищевода и гиперспленизм. Геморрагический и воспалительный синдромы были обнаружены гораздо чаще в случае ЦП HCV, в то время как анемия – у больных с вирусной этиологией B+C.

Ключевые слова: цирроз печени, вирус, этиология, синдром

Introducere

În ultimele decenii, se constată o tendință de creștere a frecvenței cirozelor în toată lumea [1]. Bolile ficatului au devenit o cauză importantă a

mortalității în cadrul populației apte de muncă, cu mortalitatea maximă de hepatite virale pentru vârsta de 55-60 de ani [2, 3].

Impactul maladiei în RM este determinat de creșterea continuă a prevalenței prin aceste patologii, de mortalitatea înaltă (ocupând locul trei în structura mortalității populației, după patologia cardiovasculară și tumori), în care ponderea cea mai mare o are populația aptă de muncă, de nivelul înalt al invalidizării, cheltuielile mari pentru tratamentul bolnavilor, reducerea calității vieții, ceea ce ne-a determinat să efectuăm acest studiu [2, 4].

Material și metode

În cadrul studiului prezent au fost analizate cazurile de ciroză hepatică de etiologie virală la pacienții tratați în secția *Hepatologie* a Spitalului Clinic Republican, cu evaluarea acuzelor prezentate, rezultatelor examenului obiectiv și datelor de laborator. Cercetarea este un studiu descriptiv, bazat pe analiza a 45 de fișe de staționar cu diagnosticul stabilit de ciroză hepatică de etiologie virală.

Lotul a fost divizat în 4 grupuri mari conform etiologiei cirozei (HBV, HCV, HBV+HDV, HBV+HCV).

Rezultate și discuții

Pe parcursul studiului, au fost analizate manifestările clinice și de laborator ale cirozei hepatice de etiologie virală la 45 de bolnavi care au fost tratați în secția *Hepatologie* a Spitalului Clinic Republican. Lotul dat includea 18 femei și 27 bărbați (40% și 60% respectiv).

Analizând repartizarea pe vârste, am obținut prevalența maximă a cirozei hepatice de etiologie virală la 55-65 de ani la femei și la 50-60 de ani la bărbați. Peste jumătate din bolnavi cu ciroză hepatică incluși în studiu aveau vârste sub 60 de ani (30 din 45; 66,7%), făcând parte din populația activă, ceea ce explică importanța deosebită a problemei cirozei hepatice din punct de vedere socioeconomic prin costurile ridicate pe care le implică (figura 1).

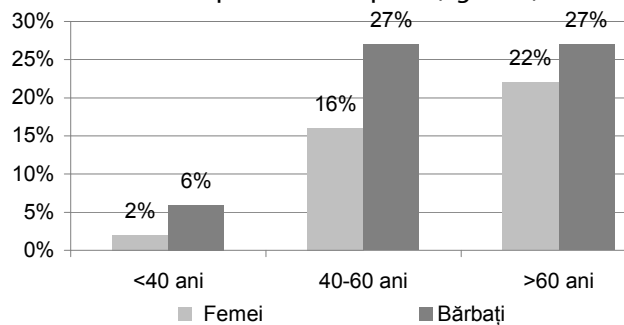


Figura 1. Repartiția pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală conform vârstei

Lotul cercetat era format din 45 bolnavi, cu următoarea repartizare în grupuri conform etiologiei virale:

- CH B+CV – 31% (14 bolnavi);
- CHBV – 25% (11 persoane);
- CHCV – 22% (10 bolnavi);
- CH B+DV – 22 % (10 pacienți).

Principalele acuze ale pacienților cu ciroză hepatică au fost grupate în 5 sindroame: sdr. *hemoragic*, sdr. *icteric*, sdr. *dispeptic*, sdr. *algic* și sdr. *astenovegetativ*. S-a constatat că cel mai frecvent bolnavii suferă de sdr. astenovegetativ, acesta fiind prezent la toți pacienții din lotul de studiu, indiferent de etiologia propriu-zisă a cirozei și stadiul maladiei (figura 2).

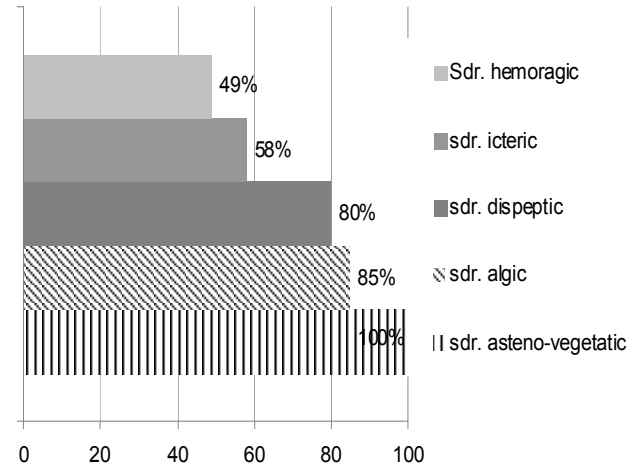


Figura 2. Sindroame clinice la pacienții cu ciroză hepatică din lotul de studiu

În lotul cercetat, alcătuit din 45 de persoane, sindromul algic era prezent la 85% din bolnavi (38 de pacienți). S-a determinat că sdr. algic este cel mai frecvent la bolnavii cu ciroză de etiologie B+D (10 din 10 persoane), 90% (9 din 10 persoane) cu ciroză de etiologie C acuză prezența sindromului algic, 79% de bolnavi (11 din 14) cu ciroză de etiologie B+C și 73% (8 din 11) cu ciroză de etiologie virală B (figura 3).

În lotul cercetat, sindromul dispeptic era prezent la 80% (36 din 45). Cel mai frecvent acuză prezența sindromului dispeptic pacienții cu ciroză de etiologie virală B – 91% (10 din 11), urmați de 86% (12 din 14 persoane) din bolnavii cu ciroză de etiologie virală B+C. În ciroza de etiologie virală C 80% (8 din 10) acuză sindromul dat. Cel mai rar acesta s-a depistat la bolnavii cu ciroză de etiologie B+D – 60% (6 din 10 persoane).

Sindromul icteric este prezent la 58% din bolnavii (26 din 45) cu ciroză de etiologie virală. În lotul de studiu, cel mai frecvent icterul se determină la bolnavii de ciroză de etiologie virală B+D, fiind prezent la 70% din pacienții examinați (7 din 10 persoane), și de etiologie BV – 63% din bolnavi (7 din 11). În ciroza de etiologie virală B+C, sdr. icteric era prezent la 8 din 14 bolnavi, ceea ce reprezintă 57% (valoarea apropiată de numărul obținut pe tot lotul cercetat – 58% sau 26 din 45). În grupul celor cu ciroză de etiologie virală C, comparativ cu alte grupuri, sdr. icteric este

prezent în 40% cazuri (4 din 10 persoane), ceea ce este practic de 1,5-1,75 ori mai rar decât în cirozele de alte etiologii (figura 3).

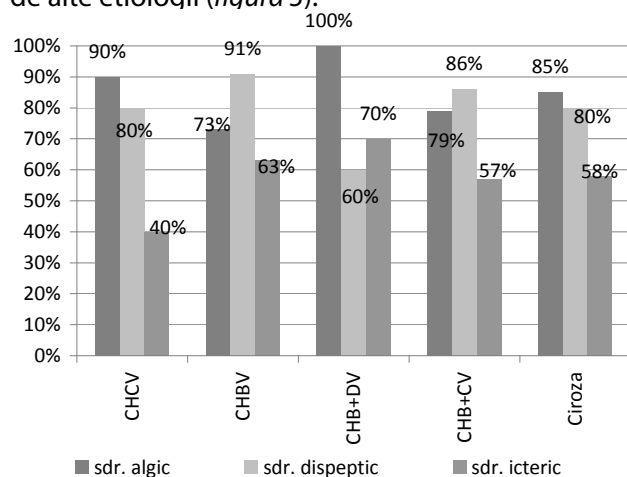


Figura 3. Frecvența sindromelor algic, icteric și dispeptic în cadrul fiecărui grup de bolnavi de ciroză hepatică de etiologie virală

Sindromul hemoragic este prezent la 49% din bolnavi (22 de persoane din lotul cercetat). S-a constatat că frecvența sindromul hemoragic nu oscilează în limite mari în cirozele de etiologie virală B, C, B+D, în schimb în ciroza de etiologie virală C+B este mult mai scăzută (practic de 1,5 ori), comparativ cu celelalte grupe.

Conform datelor obținute în urma studiului pe lotul de 45 pacienți, cel mai frecvent sindromul hemoragic se determină la bolnavii cu ciroză de etiologie virală B, fiind prezent la 63% (7 din 11 persoane). La pacienții ce suferă de ciroze de etiologie virală C și B+D, sindromul dat apare cu o frecvență egală (50% din cazuri, a câte 5 persoane din 10).

În ciroza de etiologie virală B+C, sdr. hemoragic era prezent la 5 din 14 bolnavi (35%).

Edemele gambiene erau prezente la 60% pacienți din lotul studiat (27 persoane din 45). În urma analizei frecvenței edemelor gambiene în cadrul fiecărui tip de ciroză hepatică, am observat ca ele sunt acuzate într-o proporție mai mare – în 70% cazuri (7 din 10 persoane) – la pacienții B+D + și cel mai rar – la pacienții B+C + (50% sau 7 din 14 persoane). La bolnavii cu ciroze de etiologie virală C și B, edemele gambiene sunt acuzate practic cu o frecvență egală – 60% (6 din 10) și 63% (5 din 11) respectiv.

În ciroza de etiologie virală, ascita era prezentă în 64% cazuri (29 pacienți din 45). În urma analizei frecvenței ascitei în cadrul fiecărui tip de ciroză hepatică, am observat că aceasta a fost acuzată într-o proporție mai mare – 80% cazuri (8 din 10 persoane) – la pacienții CHB+DV + și cel mai rar – la bolnavii CHBV+ (45% sau 5 din 11 persoane). La bolnavii cu ciroză virală de etiologie C+B și C, ascita era acuzată cu o frecvență de 71% (10 din 14 persoane) și 60% (6 din 10) respectiv (figura 4).

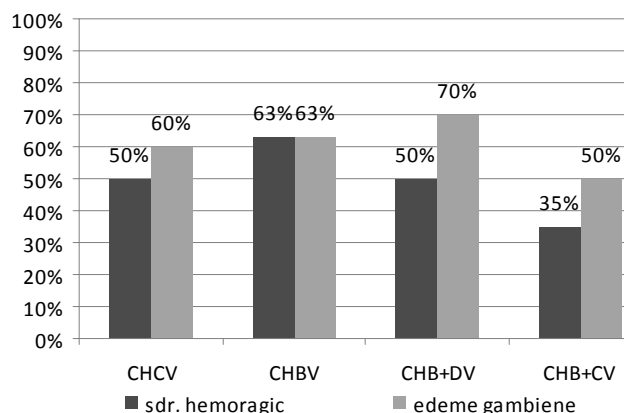


Figura 4. Frecvența sindromului hemoragic și edemelor gambiene în cadrul fiecărui tip de ciroză hepatică de etiologie virală

Patologia SNC a fost diagnosticată în 20% cazuri, reprezentată de encefalopatie cu stări de dezorientare, stopor. Analizând datele obținute, am observat că patologia SNC este de 2 ori mai frecventă la bolnavii cu ciroză de etiologie mixtă, comparativ cu cea monovirală (28,5% versus 14%). Totodată, în ciroza de etiologie virală B+D, patologia dată a fost determinată la majoritatea pacienților – 50% (5 din 10 bolnavi), pe când în grupul bolnavilor cu ciroză B+CV – la doar 7% (1 din 14), cel mai mic indice comparativ cu celelalte grupuri.

La pacienții CHBV+ afectarea SNC era prezentă la 18% (2 din 11 persoane), iar în CHCV – la 10% (1 din 10).

În lotul de pacienți cercetat, sdr. colestatic și cel hepatoprov erau prezente la 100% (45) persoane, indiferent de stadiul Child-Pugh.

În cadrul lotului studiat, sdr. citolitic era prezent la 76% (34 pacienți din 45). În urma analizei frecvenței sdr. citolitic în cadrul fiecărui tip de ciroză hepatică, am observat că el este mult mai frecvent în cazul afectării hepatice de virusul B și B+D, comparativ cu grupul CV+ și C+BV+ (91% vs 63,5%), însă cu frecvență mică între ciroza de etiologie monovirală și cea mixtă (76% vs 78,5%). Astfel, el a fost determinat la 100% (10 persoane) pacienți B+DV + și la 82% (9 din 11) bolnavi HBV+. Cel mai rar, sdr. citolitic era prezent la bolnavii B+CV (57% sau 8 din 14 persoane), iar la cei cu ciroză virală de etiologie CV – 70% (7 din 10) (figura 5).

În lotul de pacienți cercetați, varicele esofagiene erau prezente la 64% persoane (29 din 45). În lotul de studiu, varicele esofagiene sunt depistate mai frecvent în ciroze de etiologie mixtă, comparativ cu cea monovirală (70,8% vs 57%). Totodată, varicele esofagiene de gradele I-II s-au depistat în 40% cazuri (18 din 45), pe când cele de gradul III-IV au fost diagnosticate la 24% din pacienți (11 din 45), astfel raportul acestora apropiindu-se de 1,7, respectat și în grupurile de bolnavi cu ciroză de etiologie CV și BV. Un raport invers s-a observat la pacienții cu patologia hepatică determinată de B+DV: 60% (6 din 10) și 30% (3 din 10) respectiv.

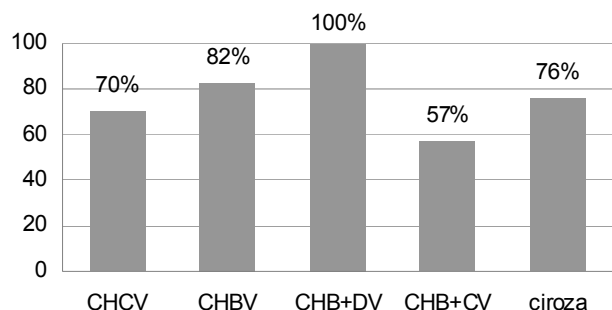


Figura 5. Frecvența sindromului citolitic în cadrul fiecărui tip de ciroză hepatică de etiologie virală

Tot în grupul dat se observă o frecvență maximă a varicelor esofagiene – 90% (9 din 10). Cel mai mare decalaj îl reprezintă grupul pacienților cu ciroza B+CV +, în care varicele esofagiene de gradele III-IV au fost diagnosticate la 7% (1 din 14), iar cele de gradele I-II – la 50% bolnavi (7 din 14).

Frecvența varicelor esofagiene de gradele I-II la bolnavi cu ciroză de etiologie BV și CV este egală cu 36% (4 din 11 persoane) și 40% (4 din 10), iar a varicelor gradele III-IV – la 18% (2 din 11) și la 20% (2 din 10) respectiv (figura 6).

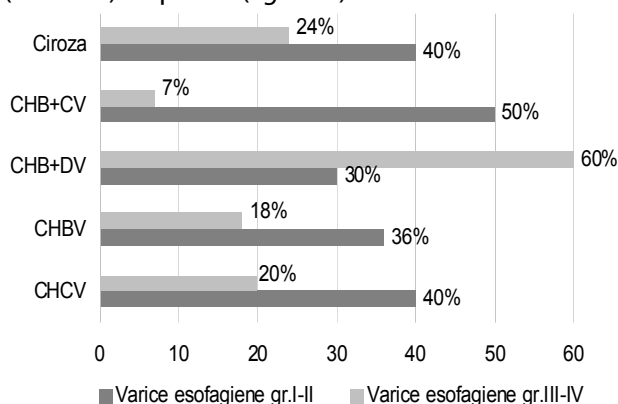


Figura 6. Prezența varicelor esofagiene de diferit grad în ciroza hepatică de etiologie virală

În lotul de pacienți cercetat, ascita a fost prezentă în 75% cazuri (34 din 45 bolnavi). Analizând frecvența ascitei în diferite grupuri ale lotului, am ajuns la concluzia că ea apare mai des în cazul etiologiei virale mixte a cirozei hepatice, comparativ cu cea monovirală (83,5% vs 66,5%). Astfel, în cazul cirozei B+DV+, 90% de pacienți prezintă ascită (9 din 10), iar în cea B+CV + – 79% (11 din 14). În cadrul grupelor cu etiologie monovirală, ascita era depistată în 70% cazuri la CHCV (7 din 10) și în 63% – la CHBV+ (7 din 11).

Hipersplenism a fost diagnosticat la 93% pacienți (39 din 45 bolnavi). În urma studiului prezenței hipersplenismului în fiecare grup al lotului, am observat că cel mai frecvent el se determina în ciroze de etiologie mixtă, comparativ cu cea monovirală: 95,8% (23 din 24) vs 76% (16 din 21).

În ciroza de etiologie B+DV, hipersplenismul s-a depistat la 100% (10 din 10) bolnavi și B+CV – la 93% (13 din 14). Cel mai rar hipersplenismul a fost

diagnosticat în ciroza CV+ – 60% (6 din 10 bolnavi). În grupul cu etiologie virală B, frecvența determinării hipersplenismului era de 91% (10 din 11), ceea ce se apropie de valoarea medie pe lot – 93% (39 din 45 bolnavi) (figura 7).

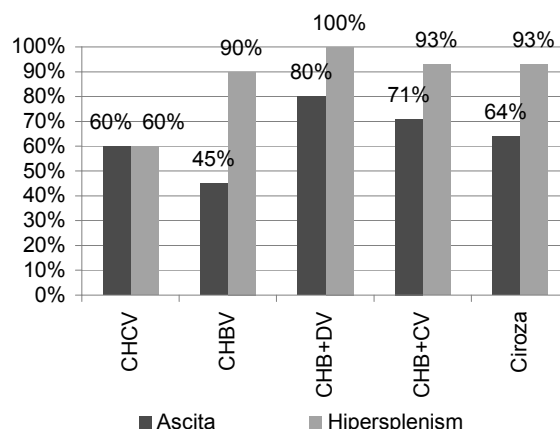


Figura 7. Frecvența ascitei și hipersplenismului în cadrul fiecărui tip de ciroză hepatică de etiologie virală

Concluzii

1. În lotul de bolnavi cu ciroză hepatică de etiologie virală studiat, sindromul astenovegetativ, hepatosplenomegalia, sdr. colestatic și hepatopriv au fost determinate la toți pacienții.

2. În ciroza hepatică de etiologie virală mixtă B+D, sdr. algic și sdr. icteric erau cel mai des acuzați; edemele gambiene, ascita, varicele esofagiene și hipersplenismul erau determinate mai frecvent, comparativ cu alte grupuri de pacienți.

3. În ciroza hepatică de etiologie virală mixtă B, s-a observat prevalența maximă a sdr. dispeptic, comparativ cu celelalte grupuri.

4. În grupul bolnavilor de ciroză hepatică de etiologie virală C, s-au înregistrat valori maxime ale frecvenței sdr. hemoragic și imunoinflamator.

5. La bolnavii de ciroza hepatică de etiologie virală mixtă C+B, anemia apare mai frecvent, comparativ cu alte etiologii.

6. S-a constatat că la ciroza hepatică de etiologie virală cel mai des se asociază afectarea sistemului respirator, determinată la majoritatea bolnavilor; afectarea renală preva la în grupurile CHB+CV și CHCV, iar a SNC – în grupurile CHBV și CHB+DV.

Bibliografie

- Asrani S.K., Larson J.J., Yawn B. et al. *Underestimation of liver-related mortality in the United States*. In: *Gastroenterology*, 2013; p. 145.
- Ioan Sporea, Adrian Goldis. *Curs de gastroenterologie și hepatologie actualizat*. 2011, p. 62-76, 82-98.
- Бобров Александр Николаевич. *Цирроз печени*. Москва, 2011, с. 4-24

Iurie Moscalu, dr. med, conf. univ.,
Disciplina *Gastroenterologie*, Clinica medicală nr. 4,
Departamentul *Medicină Internă*,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: (373)-22-205-510; mob.: 069192542
E-mail: moscalu.iurie@gmail.com

EVOLUȚIA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL LA PACIENȚII CU CIROZE HEPATICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Iurie MOSCALU¹,
Victoria NAȘCO⁴, Sergiu POPA³, Liudmila TOFAN-
SCUTARU¹, Iulianna LUPAȘCO², Nicolae PROCA¹,

¹ Clinica medicala nr. 4, Departamentul Medicină Internă,
USMF N. Testemițanu,

² Laboratorul Gastroenterologie, USMF N. Testemițanu,

³ IMSP Spitalul Clinic Republican,

⁴ USMF N. Testemițanu

Summary

Evolution of antiviral treatment in patient with liver cirrhosis viral ethiology

They were evaluated 47 patients with the diagnosis of liver cirrhosis of viral etiology which have received antiviral treatment in 2012. There were analyzed the clinical and laboratory dates at the initiation of antiviral treatment; the changing of laboratory dates and virological response rate during the treatment depending on the viral etiology of liver cirrhosis. In the study it was found that the success rate of antiviral therapy is higher for the patients who records the activity of hepatic C virus – 45,45% compared to those with the virus activity of hepatic D – 20%. So, the obtained dates are approaching to the success rate in performing antiviral therapy with peg-interferon A 2b and ribavirin registered world wide.

Keywords: cirrhosis, peg-interferon, ribavirin, viruses

Резюме

Эволюция противовирусной терапии у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии

Были исследованы 47 пациентов с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии, которые получили противовирусное лечение в 2012 году. Велось изучение клинических и лабораторных данных при начале противовирусной терапии; изменения лабораторных данных, вирусологический ответ во время лечения в зависимости от вирусной этиологии цирроза печени. После обследования было установлено, что вероятность успеха при противовирусной терапии выше у пациентов у которых проявляется активность вируса гепатита С – 45,45%, по сравнению с теми у кого проявляется активность вируса гепатита D – 20%. Полученные данные приближаются к результатам лечения с ПЭГ-интерфероном А 2β и рибавирином на международном уровне.

Ключевые слова: цирроз печени, ПЭГ-интерферон, рибавирин, вирус

Introducere

Infecția cronică cu virusi hepatici este una dintre cele mai răspândite cauze a apariției cirozei hepatice

(CH) în toată lumea. În jur de 3,5 milioane de oameni de pe glob sunt infectați cu virusul hepatic B și 1,3 mil. – cu virusul hepatic C, ceea ce explică potențialul cirogen enorm al acestora [4, 8].

Prevalența cirozelor hepatice totale în Republica Moldova crește de la 202,2 în anul 2002 la 296,11 în 2012, mai spectaculoasă fiind creșterea prevalenței cirozelor hepatice de etiologie virală – de la 35,4 în 2002 la 134,62 în anul 2012. Respectiv, etiologia virală a cirozelor hepatice în Republica Moldova până în 2004 era confirmată mai rar și rata CH virale din totalul de CH nu depășea 20%. Pe parcursul ultimilor ani, se observă o tendință de diagnosticare mai frecventă a markerilor infecțiilor virale hepatice la bolnavii cu ciroze hepatice, atingând 45,46% în 2012 [3].

În caz de CH de etiologie virală în stadiul compensat, se recomandă efectuarea tratamentului antiviral cu peg-interferon sau cu analogi ai nucleozidelor, pe când în stadiul subcompensat – numai cu analogi ai nucleozidelor [7, 9, 12]. În Republica Moldova, în urma implementării Programului național de acordare a tratamentului antiviral, pacienții cu CH de etiologie virală primesc monoterapie cu peg-interferon alfa2b în caz de CH de etiologie virală B sau B+D, sau dubla terapie cu peg-interferon alfa2b și ribavirină zilnic, în doza dependentă de greutate în caz de CH de etiologie virală C, timp de 48 săptămâni. Respectiv, beneficiarii de tratament antiviral cu CH virală sunt doar cei în stadiul compensat, ceea ce presupune prezența fibrozei hepatice stadiul 4, conform scorului Metavir, confirmat prin Fibroscan/Fibrotest [2] și absența dereglărilor biochimice semnificative, precum și a complicațiilor caracteristice CH [7]. Conform scorului Child-Pugh, aceștia se încadrează în clasa A, corespunzând următoarelor criterii: absența encefalopatiei și a ascitei; albumina > 35 g/l; protrombina >50% și bilirubina totală < 35 umol/l [2, 9].

Supresia replicării virale prin terapia antivirală de lungă durată poate diminua inflamația și fibroza hepatică, ceea ce va determina încetinirea sau stoparea progresiei bolii spre CH decompensată sau spre carcinom hepatic [1, 5]. Terapia antivirală este recomandată pacienților cu fibroză hepatică (scor Metavir 4), indiferent de nivelul ALT/AST, la pacienții cu CH acestea fiind adesea aproape de valorile normale [6].

Problema aplicării tratamentului antiviral și eficacității acestuia în funcție de schemele terapeutice utilizate la pacienții cu hepatite și ciroze hepatice de etiologie virală este la moment foarte actuală în întreaga lume [7, 8].

Materiale și metode

Am realizat un studiu retrospectiv pe 47 de pacienți internați, în anul 2012, în IMSP SCR, secția

Hepatologie, cu diagnoza de ciroză hepatică de etiologie virală, care au beneficiat de tratament antiviral. Pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală HBV+HDV au primit monoterapie cu peg-intron 1,5 mcg/kg/corp, iar cei cu ciroză hepatică de etiologie virală HCV sau HBV (inf. ocultă) +HCV au primit dubla terapie cu peg-intron 1,5 mcg/kg/corp și ribavirină (rebetol). Au fost evaluate sindroamele clinice prezente la pacienți, hepatomegalia și splenomegalia, rata de răspuns virusologic și biochimic, valorile medii ale fosfatazei alcaline și gama-glutamil transpeptidazei la inițierea tratamentului, valorile medii ale protrombinei, precum și gradul de trombocitopenie și leucopenie apărute la pacienți în cadrul tratamentului antiviral. Un interes aparte prezintă răspunsul virusologic la tratamentul antiviral aplicat. Acesta a fost analizat în conformitate cu următoarele tipuri de răspuns:

- *Răspuns virusologic timpuriu complet* – ADN-ul sau ARN-ul viral în funcție de tipul virusului hepatic nedetectabil după 12 săptămâni de tratament.
- *Răspuns virusologic timpuriu parțial* – scăderea viremiei față de valoarea inițială cu $>2\log_{10}$ după 12 săptămâni de tratament și atingerea aviremiei la 24 săptămâni.
- *Nonresponder* (răspuns virusologic absent) – scăderea viremiei comparativ cu valoarea inițială cu $<2\log_{10}$ la 12 săptămâni de terapie și menținerea acesteia sub tratament.
- *Breakthrough* (întreruperea efectului) – lipsa pasageră a viremiei sub tratament, dar cu reapariția ulterioară, ADN-ul sau ARN-ul viral devenind detectabil în cursul tratamentului.
- *Răspunsul viral susținut* – menținerea aviremiei în ser la 24 săptămâni de la sfârșitul

tratamentului [11]. (Acest tip de răspuns nu este reflectat în studiu, având în vedere lipsa datelor după 6 luni de la finalizarea tratamentului antiviral).

A fost evaluat, de asemenea, răspunsul biochimic care presupune normalizarea valorilor ALAT în cursul tratamentului antiviral [10, 11].

Datele au fost prelucrate utilizând metode statistice descriptive în programele *Microsoft Excell* și *Student Test*.

Rezultate și discuții

Din numărul total de pacienți cu CH de etiologie virală care au primit tratament antiviral în 2012, 30 au fost bărbați (63,8%) și 17 – femei (36,1%).

Structura pe vârstă a lotului studiat: 14 pacienți cu vârsta mică de 40 de ani (29,7%) și 33 cu vârsta mai mare de 40 de ani (70,3%).

Etiologia virală a CH în funcție de tipul virusului la pacienții care au efectuat tratament antiviral în 2012 se clasează astfel: CH de etiologie virală B+D – 21 pacienți (44,6%); CH de etiologie virală C – 16 bolnavi (34%); CH de etiologie B (inf. ocultă) + C – 8 (17%) și cu CH de etiologie virală mixtă B+D+C – 2 pacienți (4,2%).

La internare, toți cei 47 pacienți (100%) au prezentat drept acuze sindrom astenovegetativ: sindrom dispeptic – 37 pacienți (78,7%); sindrom dur – 22 (48,6%); sindrom hemoragipar – 9 (19,1%) și sindrom icteric – 1 pacient (2,1%). Astfel, la 21,3% pacienți a fost prezent numai sindromul astenovegetativ.

Tabelul 1

Prezența hepatomegaliei și splenomegaliei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia virală

| Criteria | HBV+HDV (21 p.) | HCV (16 p.) | HBV (inf. ocultă)+ HCV (8 p.) | HBV+ HDV+ HCV (2 p.) | TOTAL (47 p.) |
|---------------|--------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------|
| Hepatomegalie | 11 p. (52,2%) | 16 p. (100%) | 4 p. (50%) | 2 p. (100%) | 33 p. (70,2%) |
| Splenomegalie | 16 p. (76,1%) | 10 p. (62,5%) | 7 p. (87,5%) | 1 p. (50%) | 34 p. (72,3%) |
| Splenectomie | 5 p. (23,8%) | 2 p. (12,5%) | 1 p. (12,5%) | 1 p. (50%) | 9 p. (19,1%) |

Din cei 47 de pacienți incluși în programul de tratament antiviral, 5 au refuzat tratamentul după 1 lună sau două din cauza înrăutățirii stării generale (sindrom astenovegetativ și sindrom pseudogripal marcat); 2 dintre aceștia făceau parte din lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D, 1 pacient cu CH de etiologie virală C și 1 cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă). Respectiv, răspunsul virusologic și biochimic va fi studiat la 42 de pacienți.

Astfel, din 42 de pacienți 24 (57,1%), au efectuat tratament antiviral timp de 48 săptămâni, la ceilalți fiind anulat tratamentul antiviral la 12, 24 sau 36 de săptămâni din cauza neeficacității acestuia. La 2 pacienți cu CH de etiologie virală HCV a fost stopat tratamentul mai devreme de 48 săptămâni, având în vedere că un bolnav avea genotipul virusului C-3a și a primit tratament, conform protocolului, 6 luni, cu răspuns virusologic timpuriu complet, iar cel de-al doilea a obținut, de asemenea, răspuns virusologic complet la 3 luni și a abandonat terapia la 9 luni (viremie negativă la 3, 6, 9 luni). Totodată, la un pacient a fost anulată terapia antivirală cu peg-intron la 3 luni de la

inițiere, având în vedere reacția toxică, manifestată prin sindrom citolitic și colestatic marcat. Acesta făcea parte din lotul de pacienți cu CH de etiologie virală HBV+HDV, deci nu va fi inclus în rata de răspuns virusologic și biochimic.

Din cauza ineficienței tratamentului antiviral, ceea ce presupune scăderea viremiei după 3 luni de tratament cu mai puțin de 2log10, sau creșterea acesteia pe parcursul terapiei după obținerea unui rezultat satisfăcător anterior, tratamentul antiviral a fost anulat la 16 pacienți (38%). Astfel, la 12 săptămâni a fost anulat tratamentul antiviral la 7 pacienți (16,6%) dintre care 5 făceau parte din lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D și câte unul – din loturile cu CH de etiologie virală C și CH de etiologie virală mixtă B (inf. ocultă) + C. După 24 de luni, anularea tratamentului a fost indicată la 5 pacienți (11,9%), 3 făcând parte din lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D și 2 – din lotul cu CH de etiologie virală C. După 36 de săptămâni, indicații către întreruperea tratamentului au avut 4 pacienți (9,5%) – 2 din lotul cu CH de etiologie virală B+D și 2 – din lotul cu CH de etiologie virală C.

Din cei 24 de pacienți supuși tratamentului timp de 48 de săptămâni, răspuns virusologic au manifestat 13 pacienți (54,1%), la ceilalți având loc pozitivarea sau creșterea viremiei la 48 săptămâni (45,9%).

Tabelul 2

Rata de răspuns virusologic la pacienții ce au efectuat tratament antiviral timp de 48 de săptămâni

| | Bărbați | Femei | Total |
|-------------|---------|-------|-------|
| HBV+HDV | 2 | 2 | 4 |
| HCV | 3 | 0 | 3 |
| HBV+HCV | 3 | 2 | 5 |
| HBV+HDV+HCV | 1 | 0 | 1 |
| Total | 9 | 4 | 13 |

Tabelul 3

Tipurile de răspuns virusologic înregistrat la pacienții ce au efectuat tratament antiviral 48 săptămâni

| Tipuri răspuns virusologic | CH de etiologie virală C | CH de etiologie virală B (inf. ocultă) +C | CH de etiologie virală mixtă B+D | CH de etiologie virală mixtă B+D+C |
|--|--------------------------|---|----------------------------------|------------------------------------|
| Răspuns virusologic complet timpuriu (10 p.) | 4 | 4 | 1 | 1 |
| Răspuns virusologic lent (5 p.) | 1 | 1 | 3 | |
| Nonresponderi (18 p.) | 6 | 1 | 10 | 1 |
| Breakthrough (întreruperea efectului) (8 p.) | 4 | 1 | 3 | |

Excluzând din cei 42 pacienți 1 bolnav la care a fost anulat tratamentul la 3 luni din cauza reacției to-

xice, și nu din cauza neeficienței acestuia, răspunsul virusologic va fi apreciat la cei 41 rămași. Astfel, din totalul de 41 pacienți, 15 (36,5%) au răspuns pozitiv la tratament, cu negativarea viremiei. Respectiv, la cei 13 pacienți care au avut răspuns virusologic după 48 săptămâni de tratament s-au sumat 2 care au manifestat răspuns virusologic, dar nu au urmat tratament timp de 1 an.

Tabelul 4

Rata de răspuns virusologic la tratamentul antiviral în funcție de etiologia virală a CH

| Etiologia virală a CH | Nr. total pacienți cu tratament antiviral | Nr. total pacienți cu răspuns virusologic la tratament |
|--|---|--|
| CH de etiologie virală mixtă B+D | 18 | 4 (22,2%) |
| CH de etiologie virală C | 15 | 5 (33,3) |
| CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C | 7 | 5 (71,4%) |
| CH de etiologie virală mixtă B+D+C | 2 | 1 (50%) |

Având în vedere că în lotul de pacienți cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă) +C, la inițierea tratamentului, era pozitivă doar viremia pentru virusul hepatic C, răspunsul virusologic pentru infecția cu acest virus hepatic poate fi calculată prin sumarea celor două loturi, ceea ce constituie 10 pacienți din 22 (45,45%). În lotul de pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+D, precum și în cel cu B+D+C, la inițierea tratamentului antiviral, viremie pozitivă se înregistra doar pentru virusul hepatic D; prin sumarea acestor loturi, din 20 de pacienți au manifestat răspuns virusologic 5 (20%), aceasta fiind rata de succes la pacienții infectați cu acest virus.

Media valorilor ALAT la cei 24 de bolnavi care au urmat tratament antiviral timp de 48 săptămâni s-a încadrat în următoarele cifre: la inițierea tratamentului – 110,23 U/L, după prima lună de terapie aceasta scăzând esențial până la 71,52 U/L (p>0,05), fiind totuși mai mare decât valoarea normală a ALAT (conform laboratorului IMSP SCR, valoarea de referință fiind 0-55 U/L). După 3 luni de tratament, valoarea medie a ALAT este de 61,39 U/L; după 6 luni – 54,46 U/L; după 9 luni – 52,26 U/L; după 12 luni – 53,28 U/L. Media valorilor între aceste luni este statistic nesemnificativă, însă după 12 luni de terapie antivirală, valoarea medie ALAT se încadrează în limitele normale. Făcând comparație cu valoarea medie de la inițierea tratamentului, se observă o scădere de circa 2 ori (p<0,01).

Cele relatate mai sus se referă la toți pacienții care au efectuat tratament antiviral 48 de săptămâni, indiferent dacă au avut răspuns biochimic (normalizarea valorilor ALAT) sau nu. Astfel, din 24

de pacienți, răspuns biochimic au avut 16 (66,6%), la ceilalți 8 (33,4%) înregistrându-se valori crescute ale ALAT pe tot parcursul tratamentului, dar cu scădere în dinamică.

La pacienții cu răspuns biochimic, media valorilor ALAT s-a încadrat în următoarele valori: la inițierea tratamentului – 85,91 U/L; după 1 lună de terapie antivirală – 47,61 U/L ($p < 0,05$); după 3 luni – 44,05 U/L; după 6 luni – 39,96 U/L; după 9 luni – 35,81 U/L; după 12 luni – 28,04 U/L. Astfel, diferența dintre valoarea medie de la inițierea tratamentului și cea de la sfârșitul lui este de circa 3 ori, situându-se în limitele valorilor normale ale ALAT ($p < 0,01$).

Pacienții care au avut răspuns biochimic parțial au înregistrat următoarele valori ale ALAT: la inițierea tratamentului – 160,27 U/L; după prima lună – 119,63 U/L; după 3 luni – 75,27 U/L; după 6 luni – 104,23 U/L; după 9 luni – 85,18 U/L; după 12 luni – 103,76 U/L ($p > 0,05$). În lotul de pacienți care au manifestat răspuns biochimic, se observă parțial o activitate a procesului inflamator reflectată prin valoarea ALAT mult mai mare la inițierea tratamentului.

Media valorilor ASAT la pacienții care au efectuat tratament antiviral 48 de săptămâni este următoarea: inițiere tratament – 96,52 U/L; după 1 lună scade neesențial la 82,18 U/L; după 6 luni – 72,83 U/L; după 12 luni – 56,53 U/L ($p < 0,01$). Dacă facem comparație între valorile medii ale ASAT de la inițierea tratamentului și cele de la sfârșitul lui, în funcție de etiologia virală a CH, obținem următoarele date: în lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D, la inițierea tratamentului ASAT este de 77,7 U/L; după 12 luni – 63,6 U/L ($p > 0,05$); în lotul cu CH de etiologie virală C la inițiere – 104,6 U/L; după 12 luni de tratament – 60,6 U/L ($p > 0,05$); în lotul de pacienți cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C, la inițiere – 112,3 U/L, la sfârșit de tratament – 42,8 U/L ($p < 0,05$). La cei 2 pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+D+C, valoarea medie ASAT la inițierea terapiei a fost 75,75 U/L, iar la sfârșit – 55,5 U/L ($p > 0,05$). Respectiv, în toate loturile de bolnavi, indiferent de etiologia virală CH, are loc o scădere a ASAT pe parcursul tratamentului, cu o rată mai bună de răspuns la cei cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă) + C.

Valorile medii ale protrombinei înregistrate la inițierea tratamentului antiviral se încadrează în limitele normale (80-110%) aproape la toți pacienții, având în vedere că CH este în stadiul compensat. Totuși, pe parcursul tratamentului de 48 săptămâni are loc creșterea neesențială a acesteia, ceea ce denotă îmbunătățirea funcției de sinteză a ficatului. Comparând media valorii protrombinei la inițierea terapiei cu cea de la sfârșitul acesteia, am obținut următoarele rezultate: în lotul de pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+C, la inițierea tratamentului

protrombina era de 79,25%, iar după 48 săptămâni – 94% ($p < 0,01$); la pacienții cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C, la inițiere – 84,66%, iar la sfârșitul tratamentului valoarea medie a protrombinei este 91,33% ($p > 0,05$); în CH de etiologie virală C, protrombina la inițiere – 76,75%, iar la sfârșitul tratamentului – 85% ($p < 0,05$). La cei doi pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+D+C, media valorilor protrombinei la inițiere a fost 80,5%, iar la sfârșit – 80%, însă aceste date nu pot fi considerate relevante, având în vedere numărul mic de pacienți din acest lot.

Fosfataza alcalină (FA) și gama-glutamil transpeptidaza (γ -GTP) sunt fermenți specifici sindromului colestatic. În urma analizei acestora la toți 47 pacienți cu tratament antiviral s-a constatat că FA se încadrează în limitele normale (40-150 U/L), indiferent de etiologia CH. Respectiv, la bolnavii cu CH de etiologie virală mixtă B+D, valoarea medie a FA este de 102,66 U/L; la pacienții CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C, la inițierea tratamentului antiviral, FA constituia 60,92 U/L; CH de etiologie virală C – 78,92 U/L; CH de etiologie virală mixtă B+D+C – 102,15 U/L.

Valoarea medie a γ -GTP, spre deosebire de FA, este ridicată în comparație cu valorile normale – 9-64 U/L în toate loturile de pacienți. S-au obținut următoarele valori: în CH de etiologie virală mixtă B+D, valoarea medie a γ -GTP la inițierea tratamentului – 89,52%; în CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+ C – 65,49 U/L; în CH de etiologie virală C – 114,8 U/L, iar în CH de etiologie virală mixtă B+D+C – 120,5 U/L.

Este bine cunoscut că, pe parcursul tratamentului antiviral, are loc apariția efectelor adverse, așa cum sunt leucopenia și trombocitopenia [2, 10]. Studiind valorile înregistrate la toți 24 de pacienți care au urmat tratamentul antiviral timp de 48 de săptămâni, am constatat apariția leucopeniei imediat după prima lună, valorile medii ale leucocitelor menținându-se sub nivelul de $4 \times 10^9/L$ pe tot parcursul tratamentului. Astfel, valoarea medie a leucocitelor la inițierea terapiei antivirale a constituit $4,7 \times 10^9/L$, cu scădere la $3,2 \times 10^9/L$ după prima lună ($p < 0,01$). După 3 luni de tratament, valoarea medie este de $3,6 \times 10^9/L$; după 6 luni – $3,1 \times 10^9/L$; după 9 luni – $3,6 \times 10^9/L$; după 12 luni – $3,5 \times 10^9/L$.

Valorile medii ale trombocitelor la lotul dat de pacienți au fost următoarele: la inițierea tratamentului antiviral – $181,9 \times 10^9/L$, cu scădere semnificativă după prima lună de tratament la $114 \times 10^9/L$ ($p < 0,001$). Ulterior, pe parcursul terapiei, trombocitopenia se menține, cu ușoare fluctuații: după 3 luni de tratament valoarea medie crește ușor la $137,3 \times 10^9/L$ și scade din nou, după 6 luni, la $111 \times 10^9/L$, cu o ușoară redresare după 9 și 12 luni de tratament – $124,5 \times 10^9/L$ și, respectiv, $129,3 \times 10^9/L$.

Concluzii

1. 1/3 din lotul de pacienți studiat aveau vârsta mai mică de 40 de ani, adică o vârstă fertilă.

2. Cea mai mare pondere a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală o constituie cei cu asocieră virusurilor B și D – 45% (21 p.), ceea ce ar demonstra potențialul cirogen marcat al acestei combinații de virusi.

3. 21,3% din pacienți prezintă la internare doar sindrom astenovegetativ, ceea ce denotă o evoluție practic asimptomatică a hepatitelor virale în ciroza hepatică.

4. Din totalul de 41 pacienți, au răspuns pozitiv la tratamentul antiviral, cu negativarea viremiei, 15 (36,5%), aceasta fiind rata de succes al tratamentului antiviral aplicat pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală în anul 2012.

5. Rata de răspuns virusologic în funcție de etiologia virală a cirozelor hepatice este mai înaltă pentru pacienții care au fost infectați cu virusul hepatic C sau asociere a virusului hepatic B (inf. ocultă) cu virusul C – 45,45% (activitate prezentând doar virusul hepatic C), spre deosebire de bolnavii infectați cu virusii B și D sau asociere dintre B, D și C (activitate prezentând doar virusul hepatic D) – 20%.

6. 16 pacienți (66,6%) au avut răspuns biochimic la tratamentul antiviral efectuat timp de 48 săptămâni, la ceilalți 8 (33,4%) înregistrându-se valori crescute ale ALAT pe tot parcursul terapiei, dar cu o scădere vădită în dinamică, ceea ce demonstrează eficacitatea tratamentului antiviral de lungă durată asupra reducerii procesului inflamator în ficat.

7. În cursul tratamentului antiviral de lungă durată are loc îmbunătățirea funcției de sinteză a ficatului, aceasta fiind dovedită prin creșterea valorilor medii ale protrombinei în loturile de pacienți studiați, indiferent de etiologia virală a cirozei hepatice.

8. Pe parcursul tratamentului antiviral, la toți pacienții apare leucocitopenia și trombocitopenia, care se manifestă chiar după prima lună de tratament și se menține pe tot parcursul acestuia.

Bibliografie

1. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.H., Lai C.L. et al. *Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B*. In: *Hepatology* 2010; nr. 52, p. 886–893.
2. Dumbravă V.T. *Bazele hepatologiei*. Volumul II. Chișinău, 2010, p. 148-170.
3. Dumbravă V.T., Harea Gh. *Statistica în Republica Moldova a bolilor aparatului digestiv*, 2013.
4. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement*. In: *J. Hepatol.*, 2008; nr. 38, p. 533–540.
5. Eun J.R., Lee H.J., Kim T.N., Lee K.S. *Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: accord-*

ing to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. In: *J. Hepatol.*, 2010; nr. 53, p. 118–125.

6. Ishiguro S., Inoue M., Tanaka Y., Mizokami M., Iwasaki M., Tsugane S. *Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan*. In: *Eur. J. Cancer Prev.*, 2009; nr. 18, p. 26–32.
7. *KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. In: Jun. 2012, p. 109-162.
8. Lavancy D. *The global burden of hepatitis C*. In: *Liver Int.*, 2009, nr. 29, p. 74–81.
9. *Protocol clinic național. Ciroza hepatică compensată la adult*. 2008, p. 38-45.
10. *Protocol clinic național. Hepatita cronică virală C la adult*. Chișinău, 2012, p. 34.
11. *Protocol clinic național. Hepatita cronică virală B la adult*. Chișinău, 2012, p. 44-54.
12. Sporea I., Goldiș A. *Curs de gastroenterologie și hepatologie*. 2012, p. 96.

Iurie Moscalu, dr. med., conf. univ.,

Disciplina *Gastroenterologie*, Clinica medicală nr. 4, Departamentul *Medicină internă*, USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău, str. N. Testemițanu 29
Tel.: (373)-22-205-510; mob.: 069192542
e-mail: moscalu.iurie@gmail.com

EVALUAREA MIJLOACELOR DE DIAGNOSTIC IMAGISTIC ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Carolina ȚÂMBALĂ,
USMF *Nicolae Testemițanu*,
CM *Ana-Maria*, mun. Chișinău

Summary

Evaluation of imaging diagnostic tools in portal hypertension in patients with liver cirrhosis

Staging the portal hypertension (PHT) is of particular importance in determining prognosis, the severity of which is directly correlated with the stage of liver disease. Non-invasive methods for the diagnosis of PHT were reviewed, treating separately and extensively for the contribution of eco Dopplerography. Emphasizing the important role that rational diagnostic protocol has which should be structured on opportunity to obtain a reliable diagnosis.

Keywords: *liver cirrhosis, portal hypertension, noninvasive diagnostic*

Резюме

Оценка диагностических методов визуализации для уточнения портальной гипертензии у больных с циррозом печени

Определение тяжести портальной гипертензии (ПГТ) имеет особое терапевтическое и прогностическое зна-

чение для больных с циррозом печени. В статье уточнены преимущества не инвазивных методов диагностики ПГТ, позволяющих с высокой точностью установить наличие заболевания, определить его стадию, а также выбрать наиболее эффективное лечение, особо выделено значение ультразвуковой доплерографии (УЗД). Подчеркивается необходимость и роль рационального диагностического протокола УЗД, структурированного и оптимизированного для адекватного диагноза.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, не инвазивная диагностика

Introducere

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final a maladiilor hepatice cronice și se complică, de regulă, cu hipertensiune portală, care este cauza principală a morbidității și mortalității acestor pacienți. Hipertensiunea portală (HTP) ca o complicație a cirozei hepatice, fiind un sindrom clinic/hemodinamic, definit prin majorarea gradientului de presiune venoasă portală, condiționează stabilirea diagnosticului pozitiv, investigațiile imagistice având o mai mare acuratețe în depistarea modificărilor structurale hepatosplenice și ale hemodinamicii pe axul splenoportal. În diagnosticarea HTP se întâlnesc mai multe aspecte care se interconstrucționează reciproc, fiecare având importanța sa.

Scopul acestui studiu a fost coroborarea datelor privind valoarea metodelor imagistice din punct de vedere al diagnosticului și terapiei.

Diagnosticul neinvaziv al hipertensiunii portale

Examinarea clinică și markerii clinico-biologici. Diagnosticul clinic este unul cu acuratețe în prezența următoarelor semne: tumefacție dureroasă la palparea lobului hepatic stâng, steluțe vasculare, eritem palmar, ginecomastie, semne de encefalopatie hepatică, atrofiie testiculară, prezența circulației colaterale pe peretele abdominal, ascită, edeme la gambe, splenomegalie (cel mai important criteriu pentru prezența hipertensiunii portale). Manifestările enumerate, însă, sunt frecvent prezente în cirozele decompensate, informativitatea lor fiind redusă în cirozele compensate, care necesită metode speciale neinvazive de diagnostic. O corelare importantă a fost determinată între scorul Child-Pugh și gradul varicelor gastroesofagiene. Numărul trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică corelează cu gravitatea varicelor, dar nu reprezintă o metodă perfectă de diagnosticare [6].

Utilizarea unor metode alternative, accesibile de diagnostic neinvaziv devine o necesitate în monitorizarea pacienților cu hipertensiune portală. Diagnosticul de certitudine al hipertensiunii portale prin metode neinvazive este, însă, o problemă complicată și subiectul unor discuții controversate.

În prezent sunt utilizate diverse metode imagistice: scintigrafia hepatosplenică, ecografia convențională și dopplerografia duplex, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, elastografia, care pot aduce repere de diagnostic și de pronostic importante. La moment însă nu este stabilită metoda imagistică optimă de diagnostic, deoarece importanța ei ține atât de acuratețe, cât și de cost [8].

Scintigrafia hepato-lienală confirmă formarea sindromului hepato-lienal prin diminuarea acumulării preparatului radiofarmaceutic în ficat și majorarea concentrației în splină. Scintigrafia secvențială evaluează contribuția portală de perfuzie hepatică. Sensibilitatea metodei în detectarea hipertensiunii portale în funcție de perfuzia portală este de 61,8%, comparativ cu 66,7% pentru endoscopie. Contribuția portală pentru perfuzia ficatului a fost invers corelată cu scorul Child-Pugh ($r = 0,53$; $p < 0,001$), la timpul de protrombină ($r = 0,52$; $p < 0,001$) și la gradientul de presiune venoasă hepatică ($r = 0,43$; $p < 0,001$), fiind corelată pozitiv cu albuminemia ($r = 0,42$, $p < 0,001$). Scintigrafia secvențială servește drept test de diagnostic pentru hipertensiunea portală, ameliorând sensibilitatea generală a endoscopiei [9].

Examinarea cu ultrasunete, dopplerografia duplex-color. Ecografia are avantajul unei explorări accesibile, neiradiante, cu cost redus și, deci, repetabile, care poate fi efectuată oriunde – în urgență, la salon sau în sala operatorie. Are o acuratețe satisfăcătoare în identificarea cauzelor hipertensiunii portale, în special în cazul trombozei de venă portă și venă splenică. În plus, ecografia Doppler poate oferi date despre vascularizația sistemului hepato-lienal [1, 18]. Modificările vasculare evidențiate și calcularea indicelui de rezistivitate pot aduce precizări importante privind starea hemodinamicii portale. Astfel, asocierea suprafeței boselate hepatice cu valori sub 12,0 cm/sec a vitezei medii ponderate în timp în vena portă permite diferențierea pacienților cu hepatite cronice cu fibroză moderată și ciroză hepatică cu o acuratețe de 80% [2].

Prezența circulației colaterale portosistemice, cum ar fi vena paraombilicală, șunturile splenorenale spontane, dilatarea venei gastrice stângi și venelor gastrice scurte, flux inversat în sistemul venei porte, prezintă o specificitate de 100% pentru hipertensiunea portală clinic importantă [3, 4]. Splina mărită în dimensiuni mai mult de 130,0 mm în lungime și aria mai mare de 45 cm² este un semn ecografic important asociat în hipertensiunea portală, cu o sensibilitate înaltă, specificitatea variind între 50 și 80%, conform diferitor studii [5, 6]. Alte semne ecografice ce se asociază cu HTP includ creșterea diametrului venei porte > 13,0 mm, reducerea com-

plianței respiratorii în vena lienală și cea mezenterică inferioară, majorarea indicelui de congestie și celui splenoportal, creșterea impedanței la nivelul arterei hepatice și lienale [2, 10].

Valorile indicilor dopplerografici în vena portă par să nu coreleze cu riscul de hemoragii din venele esofagiene, spre deosebire de indicii dopplerografici în vena gastrică stângă, care prezintă o relație direct proporțională cu severitatea varicelor esofagiene și cu riscul de apariție a hemoragiilor variceale. Vena gastrică stângă > 3,0 mm, indicele de congestie > 2 sunt predictive pentru prima hemoragie variceală [7, 12, 17]. Viteza maximă ponderată în timp < 15,0 cm/sec ca parametru izolat a corelat cu un risc înalt de apariție a trombozelor în sistemul venei porte [12].

Unii cercetători au evaluat parametrii respiratorii: indicele de amortizare la inspir (IA), expir (EA), diferența dintre ele (DIA), la nivelul venelor hepatice, corelând cu gradientul de presiune hepatică venoasă (HVPG). Când IA a fost mai mare de 0,56, sensibilitatea și specificitatea pentru hipertensiune portală de grad înalt a fost de 66,7% și 100,0%, respectiv. În cazul IA mai mari decât 0,69, sensibilitatea și specificitatea a fost 77,8% și 100,0%. Sensibilitatea și specificitatea corespunzătoare la o valoare de 0,25 sau mai puțin pentru DIA a fost 83,3% și 100,0%. [15].

În tabelul ce urmează sunt prezentate semnele ecografice importante și valorile indicatorilor dopplerografici, caracteristice cirozei hepatice și hipertensiunii portale asociate, recomandate de Societatea Europeană de Diagnostic Ultrasonor EFSUMB [3, 4].

Tabelul 1

Semnele ecografice și indicatorii dopplerografici importanți la pacienții cirofici, EFSUMB, 2012

| | | Specificitate | Sensibilitate |
|-------------------------------|---|----------------|----------------|
| Sistemul venos al venei porte | Dilatarea venei porte (>13,0 mm) | 50% | 90-100% |
| | Reducerea vitezei medii ponderate în timp în vena portă (<14,0-16,0 cm/sec). Flux inversat în vena portă. | 80-88% 8-9% | 80-96% 100% |
| | Dilatarea v. mezenterice superioare și v. lienale (>11,0 mm) | 72% | 100% |
| | Reducerea complianței respiratorii a diametrului v. lienale și v. mezenterice superioare (<40%) | 79% | 100% |
| | Majorarea indicelui de congestie (>0,08) | 65-97% | 100% |
| | Creșterea indicelui hipertensiunii portale (> 2) | 90-95% | 97-98% |

| | | | |
|---|--|-----|------|
| Splina | Splenomegalie: lungimea >130,0 mm, aria > 45,0 cm ² | 93% | 36% |
| Artera hepatică | Majorarea indicelui de rezistență la nivelul ramurilor intrahepatice (>0,78) | 50% | 100% |
| Artera lienală | Creșterea indicelui de rezistență (>0,63) | 84% | 70% |
| Arteriiolele interlobulare renale | Majorarea indicelui de rezistență (>0,65) | 79% | 59% |
| Prezența circulației porto-sistemică colaterale | | 83% | 100% |

Astfel, odată cu apariția modulelor Doppler color și pulsatil, s-a extins mult paleta de informații furnizate de examenul ecografic. Asistăm deci la o preocupare în creștere privind posibilitatea calculării unor parametri (indicii de rezistivitate, de pulsilitate) care permit identificarea cu acuratețe a modificărilor hemodinamicii portale funcționale.

Elastografia. Transient elastography (Fibroscan, Echosens) este utilizată cu succes ca metodă neinvazivă în estimarea elasticității parenchimului hepatic, asigurând evaluarea cantitativă a fibrozei [13]. Nu prezintă imaginea în timp real a ficatului pentru localizare și ghidare. Volumul de parenchim hepatic care poate fi analizat e de 100 ori mai mare decât cel achiziționat prin biopsie hepatică. În diferite studii, rigiditatea hepatică a corelat cu severitatea fibrozei, dar valoarea predictivă optimă pentru depistarea cirozei nu este încă bine definită și pare să difere în funcție de etiologia afecțiunii hepatice, astfel necesitând o evaluare ulterioară. În cazul cirozei hepatice rigiditatea hepatică cu valori peste 19 kPa a arătat o legătură direct proporțională cu prezența varicelor esofagiene severe [6, 11].

Studiile corelative între HVPG și rezultatele elastografiei prezintă diferite valori în pronosticul hipertensiunii portale clinic importante, ce denotă și contribuția factorului hemodinamic, datorat colateralelor portosistemică, și nu doar prezenței fibrozei hepatice avansate. Totuși, în pofida unei legături directe între valorile sporite ale rigidității parenchimului hepatic obținute la elastografia tranzitorie în ciroza hepatică și hipertensiunea portală clinic importantă, tehnica nu are o acuratețe suficientă în estimarea obiectivă a severității hipertensiunii portale.

Dezvoltarea continuă a tehnologiilor a determinat apariția unor metode noi de evaluare a elasticității parenchimotoase, una dintre ele fiind *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI), tehnologie ce permite evaluarea țesuturilor profunde neaccesibile elastografiei prin compresie. Țesutul rigid este diferențiat de cel elastic, chiar dacă este vizualizat ca izoecogen

în modul B. Pentru cuantificarea rigidității nu este necesară compresie manuală, este utilizată energia acustică. Real Time Elastography (RTE) – imaginea în mod B în timp real – este combinată cu reprezentarea prin scară color a elasticității țesutului hepatic, doar zonele superficiale. Shear Imaging (SSI) poate oferi informație despre proprietățile viscoelastice ale ficatului. Elastografia prin rezonanță magnetică pare a fi o tehnică promițătoare în evaluarea severității hipertensiunii portale, având avantaje tehnice comparativ cu elastografia tranzitorie privind abordul de examinare și constituția pacientului. Dat fiind faptul că este o tehnică mai costisitoare, necesită studii ulterioare mai aprofundate.

Angiotomografia computerizată. Tomografia computerizată helicoidală prin contrastare bifazică dinamică a ficatului permite o vizualizare atât a modificărilor de parenchim, cât și a celor de perfuzie în sistemul venos port [8]. Angiotomografia cu reconstrucție tridimensională permite o investigație detaliată a vascularizării abdominale [14, 16]. Este utilizată ca metodă de evaluare preoperatorie în centrele specializate, în scopul determinării traiectelor varicelor în chirurgia electivă hepatică sau transplant hepatic. Metoda prezintă o acuratețe înaltă, dar are și dezavantaje – expunerea la radiație, utilizarea preparatelor iodate, care pot avea și contraindicații. La etapa actuală nu există studii corelative între parametrii de perfuzie și HVPG, cu evidențierea și stabilirea markerilor potențiali de risc pentru hemoragii variceale și răspuns la tratament.

Angiografia prin rezonanță magnetică tridimensională cu contrastare dinamică. Cu ajutorul acestei metode se vizualizează aspectul macroscopic hepatic, colateralele gastroesofagiene, varicele esofagiene [8, 16]. Sub aspect funcțional este posibilă studierea hemodinamicii în vena azigos, unde și drenează colateralele gastroesofagiene, astfel obținând parametri suplimentari în evaluarea hipertensiunii portale. Unele studii cu folosirea rezonanței magnetice prezintă o corelare între majorarea fluxului în vena azigos și riscul de apariție a hemoragiei variceale, dar nu în toate cazurile, parțial din motivul dificultăților tehnice de diferențiere a fluxului derivat din varice de cel originar din alte colaterale [14].

Unii cercetători au folosit rezonanța magnetică cu contrast tridimensională în scopul studierii anatomiei și hemodinamicii venoase portale, comparând-o cu venografia portală indirectă și ultrasonografia Doppler. O corelare bună s-a apreciat între rezultatele rezonanței magnetice și ultrasonografia Doppler, dar calitatea imaginii prin venografie a fost inferioară celei obținute prin rezonanță magnetică. În cadrul studiului au fost evidențiate și dezavantaje

ale RMN-angiografiei: vizualizarea mai dificilă a venei splenice în direcția axială a imagini, precum și artefacte în faza arterială de la organele adiacente.

Procedee invazive de diagnostic

Măsurarea HVPG prin **cateterizarea venelor hepatice** reprezintă standardul de aur pentru evaluarea presiunii portale în ciroze, însă este o metodă invazivă. Majorarea mai mult de 10 mm/Hg este definită ca hipertensiune portală clinic importantă (HPCI) și reprezintă un criteriu de pronostic în evoluția naturală a cirozei chiar la pacienții cu ciroză compensată și absența varicelor esofagiene. Este importantă cuantificarea nivelului presiunii portale, deoarece acest factor poate influența decisiv tipul de terapie recomandată pentru managementul HTP. Prezența hipertensiunii portale clinic importante este un factor de predicție a decompensării clinice (ascită, hemoragii, encefalopatie, icter, sindrom hepatorenal, peritonită bacteriană septică) și de deces. HVPG furnizează informații prognostice în diferite situații clinice: ciroze compensate, hemoragii acute variceale, evaluări în așteptarea transplantului hepatic, monitorizarea eficienței tratamentului medicamentos. Este însă un test invaziv și nu și-a găsit o utilizare largă în practica medicală [4, 5, 6].

Endoscopia. Diagnosticul endoscopic, dar și măsurarea gradientului de presiune în venele esofagiene și/sau hepatice oferă informație de diagnostic importantă. Fiind, însă, metode invazive și laborioase, utilizarea lor în evaluarea hipertensiunii portale, în special la pacienții în stare gravă, este una dificilă. Odată suspectată la pacienții cu ciroză hepatică, hipertensiunea portală necesită diagnosticul endoscopic al etajului superior al tractului digestiv, permițând identificarea prezenței și evaluarea gradului de severitate a varicelor esofagiene, maculelor roșii în pereții variceali, severitatea gastropatiei hipertensive. În același timp, endoscopia reprezintă și o metodă de tratament prin ligaturarea și sclerozarea endoscopică.

Pentru ameliorarea toleranței pacienților față de această metodă, este propusă utilizarea videocapsulei endoscopice, care permite identificarea varicelor în 80% de cazuri, dar cu o acuratețe redusă în aprecierea dimensiunilor varicelor și prezenței gastropatiei hipertensive. Actualmente, videocapsula endoscopică, nu este utilizată în calitate de metodă de screening în cirozele hepatice [4, 5, 14].

În urma parcurgerii etapelor studiului, a examinării pacienților cu hepatopatii cronice și hipertensiune portală asociată conform jaloanelor clasice, am revăzut secvența explorărilor și gradul de semnificație al fiecărei metode pentru un diagnostic corect și un tratament eficient, completându-le cu rezultatele cercetărilor personale:

Timpul 1 – clinic:

- Anamneza;
- Tabloul clinic.

Timpul 2 – aprecierea stării generale a pacientului;

Timpul 3 – evaluarea sindromală și funcțională (scor Child) a hepatodepresiei;

Timpul 4 – investigații complementare:

- Scintigrafia hepatosplenică;
- Ecografia abdominală;
- Eco-dopplerografia sistemului vascular portal;
- Endoscopia digestivă;
- CT în regim angiografic, RMN, laparoscopia (la necesitate).

Timpul 5 – realizarea bilanțului de evaluare a stadiului hepatopatiei, a modificărilor hemodinamicii portale, nivelului HTP și complicațiilor evolutive.

Pentru stabilirea cu certitudine și într-un mod neinvaziv a diagnosticului, în practică se recurge la tehnicile de prima linie, care includ: examenul clinic, parametrii de laborator, endoscopia, scintigrafia, ecografia abdominală și dopplerografia. Metodele imagistice mai complexe, ca tomografia computerizată, rezonanța magnetică, fibroscanul, sunt folosite la necesitate, mai frecvent pentru diagnosticul de diferențiere, precum și pentru aprecierea evoluției bolii hepatice sub tratament.

Trebuie subliniat faptul că niciuna dintre metodele enumerate nu înlocuiește măsurarea gradientului presional în venele hepatice (HVPG) și screeningul endoscopic al varicelor esofagiene, dar cu siguranță facilitează managementul clinic al pacienților cu ciroză hepatică, furnizând informații valoroase de prognostic.

Concluzii

1. Examenul imagistic ocupă un loc deosebit de important în managementul modern al hepatopatiilor cronice.

2. Odată cu apariția modulelor Doppler color și pulsatil, s-a extins mult paleta de informații furnizate de examenul ecografic. Posibilitatea calculării unor parametri (indice de rezistivitate, de pulsilitate) permite identificarea cu acuratețe a modificărilor hemodinamicii portale funcționale prezente până și după tratament.

3. Utilitatea metodelor imagistice de diagnostic al HTP este evidentă, iar corelațiile dintre acestea necesită studii prospective, deoarece se întâlnesc mai multe aspecte care se intercondiționează reciproc, fiecare având importanța sa.

Bibliografie

1. Anghelici Gh. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozelor hepatice*. Teza de doctor habilitat. Chișinău, 2008, 50 p.
2. Ashwani K. Singal, Masood Ahmad, Roger D. Soloway. *Duplex Doppler Ultrasound Examination of the Portal Venous System: An Emerging Novel Technique for the Estimation of Portal Vein Pressure*. Received: 1 March 2009. Accepted: 19 June 2009. Springer Science+Business Media, LLC 2009.
3. Berzigotti A., Piscaglia F. *Ultrasound in Portal Hypertension*. Part 1. In: *Ultraschal. In. Med.*, 2011, nr. 32, p. 548-571.
4. Berzigotti A., Piscaglia F. EFSUMB Education and Professional Standards Committee. *Ultrasound in Portal Hypertension*. Part 2. In: *Ultraschal. In. Med.*, 2012, nr. 33, p. 8-32.
5. Berzigotti A., Reverter E., García-Criado A., Abalde J.G., Cerini F., García-Pagán J.C., Bosch J. *Reliability of the estimation of total hepatic blood flow by Doppler ultrasound in patients with cirrhotic portal hypertension*. In: *J. Hepatol.*, 2013, nr. 59(4), p. 717-722.
6. Berzigotti A., Seijo S., Arena U., Abalde J.G., Vizzutti F., García-Pagán J.C., Pinzani M., Bosch J. *Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis*. In: *Gastroenterology*, 2013, nr. 144(1), p. 102-111.
7. Feng-Hua Li, Jing Hao, Jian-Guo Xia, Hong-Li Li, Hua Fang. *Hemodynamic analysis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis using color Doppler ultrasound*. In: *J. Gastroenterol.*, 2005, nr. 11(29), p. 4560-4565.
8. Hotineanu V., Cazacov V., Țâmbală C., Cuțitaru I., Cotonet A., Darii E. *Importanța metodelor imagistice moderne în diagnosticul hipertensiunii portale și splenopatiei portal hipertensive cirogene*. În: *Arta Medica*, 2010, nr. 3(42), p. 37-39.
9. Kaibori M., Ha-Kawa S.K., Maehara M., Ishizaki M. *Usefulness of Tc-99m-GSA scintigraphy for liver surgery*. In: *Ann. Nucl. Med.*, 2011, nr. 25(9), p. 593-602.
10. Li Zhang, PhD, Yun-You Duan, PhD, Jin-Mao Li. *Hemodynamic Features of Doppler Ultrasonography in Patients With Portal Hypertension Intraoperative Direct Measurement of Portal Pressure in the Portal Venous System*. In: *J. Ultrasound. Med.*, 2007, nr. 26, p. 1689-1696.
11. Liu F., Li T.H., Han T., Xiang H.L., Zhang H.S. *Non-invasive assessment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis using FibroScan transient elastography*. În: *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2013, nr. 21(11), p. 840-844.
12. Mohammad K. Tarzarni, Mohammad H. Somi, Sara Farhang, and Morteza Jalilvand. *Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2008, nr. 14(12), p. 1898-1902.
13. Myers R.P., Elkashab M., Ma M., Crotty P., Pomier-Layrargues G. *Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study*. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2010, nr. 24(11), p. 661-670.
14. Sgouros S.N., Vasiliadis K.V., Pereira S.P. *Systematic review: endoscopic and imaging-based techniques in the assessment of portal haemodynamics and the risk of variceal bleeding*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, nr. 30(10), p. 965-976.
15. Soo-Yeon Kim, Woo Kyoung Jeong, Yongsoo Kim. *Changing Waveform During Respiration on Hepatic Vein Doppler Sonography of Severe Portal Hypertension*

- Comparison With the Damping Index. In: J. Ultrasound Med., 2011, nr. 30, p. 455–462.
16. Stankovic Z., Csatar Z., Deibert P., Euringer W. A feasibility study to evaluate splanchnic arterial and venous hemodynamics by flow-sensitive 4D MRI compared with Doppler ultrasound in patients with cirrhosis and controls. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2013, nr. 25(6), p. 669–675.
17. Subathra Adithan. Color Doppler evaluation of left gastric vein hemodynamics in cirrhosis with portal hypertension and its correlation with esophageal varices and variceal bleed. In: Indian J. Radiol. Imaging, 2010, nr. 20(4), p. 289–293.
18. Tcaciuc E. Modificările hemodinamice centrale și portale și corecția lor la pacienții cu ciroze hepatice. Teza de doctor. Chișinău, 2003, 30 p.

Carolina Țâmbală, doctorand
Catedra Radiologie și Imagistică Medicală,
USMF N. Testemițanu
Chișinău, str. Gh. Asachi 71/7, ap. 29
Tel.: (022) 28 17 08; mob.: 069275083
e-mail: caroli@bk.ru

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ: UNELE PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Ludmila CONDRAȚCHI,

Departamentul Medicină Internă, Clinica medicală nr. 8,
Disciplina Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Hepatic encephalopathy: some of principles of diagnosis and treatment

Diagnosis of hepatic encephalopathy (EH) is determined based on the correct interpretation of the complaints, history of the disease, the patient's life history, detection of objective signs, differential diagnosis and determination of treatment effectiveness.

Neuropsychiatric changes are potentially reversible, varying by intensity. Efficacy criterion of the treatment is considered as having signs EH regression, safety criterion – no new complaints, absence of worsening laboratory tests and electroencephalogram (EEG).

Keywords: hepatic encephalopathy; diagnostic methods; therapy; low-protein diet

Резюме

Печеночная энцефалопатия: некоторые принципы диагностики и лечения

Диагноз печеночной энцефалопатии основывается на правильной интерпретации жалоб больного, истории настоящего заболевания, истории жизни, определении

объективных признаков, дифференциальной диагностики и эффективности лечения.

Психоневрологические изменения являются потенциально обратимыми и варьируют в зависимости от интенсивности заболевания. Критериями эффективности считаются регрессия признаков печеночной энцефалопатии, улучшение лабораторных признаков и показателей электроэнцефалограммы.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия; методы диагностики; лечение; диета с низким содержанием белка

Introducere

Noțiunea de *encefalopatie hepatică* (EH) include spectrul de tulburări neuropsihice, potențial reversibile, care se dezvoltă în cadrul insuficienței hepatice și/sau a șuntului portosistemic, ce are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral ca urmare a metabolizării insuficiente (insuficiența hepatică) sau a ocolirii ficatului (șunturi portosistemice) de către produșii toxici azotați de origine intestinală, precum și sub acțiunea altor substanțe cu efect neurotoxic [3].

Diagnosticarea encefalopatiei hepatice (EH) la pacienții cu ciroză hepatică (CH) fără semne de hipertensie portală (HTP) la etapa prespitalicească este foarte dificilă. În aceste cazuri, diagnosticul se stabilește, în primul rând, pe baza interpretării corecte a acuzelor, istoricului bolii, istoricului vieții pacientului, depistării semnelor obiective, diagnosticului diferențial și determinării eficacității tratamentului administrat [12].

Criteriul eficacității tratamentului se socoate regresia semnelor EH, criteriul inofensivității – lipsa noilor acuze și lipsa înrăutățirii analizelor de laborator și semnelor electroencefalogrammei (EEG) [16].

Schimbările neuropsihice sunt potențial reversibile și variază după intensitate. La prima vedere, EH determină o complicație severă a CH, diagnosticul și tratamentul cărea sunt bine studiate. Însă nu pot fi ignorate două obiective:

1. Medicul de familie cunoaște EH mai mult teoretic decât practic.

2. Orice encefalopatie la pacienții cu anamneză alcoolică este tratată, de obicei, ca cea alcoolică ce presupune abținerea de la tratament activ [11].

Sunt cunoscute mai multe forme de EH. Cel mai greu este de diagnosticat forma latentă, deoarece ea se caracterizează prin lipsa simptomelor clinice și semnelor pe EEG. Depistarea acestei forme este importantă din două motive:

1) se întâlnește cel mai frecvent (50–70%);

2) în forma latentă a EH se poate determina reacție neadecvată a pacientului în stări extremale, chiar și în timpul conducerii automobilului, ceea ce este legat cu riscul provocării accidentelor [11].

Având în vedere că EH la pacienții cu CH frecvent decurge latent sau atipic, este necesară diagnosticarea activă, mai frecvent cu ajutorul testelor psihomotorii:

- *Testul linii* – pacientul trebuie să deseneze o linie într-un spațiu format de alte două linii paralele, fără a le intersecta;
- *Testul Reitan* (de conexiune a numerelor).
Mai există și alte teste, de exemplu: număr – literă, linii, scris, aritmetic, de povestire etc.

Dintre metodele instrumentale, este folosită frecvent electroencefalograma (EEG). În diagnosticul EH latente este utilizată metoda potențialelor evocate și spectroscopia protonică a rezonanței magnetice nucleare cu o sensibilitate de 78-100% [10].

Factorii ce provoacă și/sau agravează EH în cadrul CH sunt:

- *infecțiile*: peritonita bacteriană spontană, infecțiile urogenitale și respiratorii;
- *hemoragiile* din venele varicoase ale esofagului și stomacului; din ulcerile acute gastroduodenale (gastropatii cirogene); în cadrul intervențiilor chirurgicale și traumelor; în cazul sindromului Mallory-Weiss;
- *alimentația bogată în proteine*;
- *factorii metabolici*: laparocenteza masivă, dereglarea echilibrului electrolitic (diureză marcată, vome repetate, diaree); sindromul de abstenență în cadrul alcoolismului cronic; foamea îndelungată;
- *constipațiile*;
- *intervențiile chirurgicale*;
- *factorii chimici, medicațiile*: benzodiazepinele, barbituratele, abuzul etilic [14].

Conform protocolului alcătuit de colaboratorii Clinicii medicale nr. 4, Disciplina *Gastroenterologie*, sub conducerea d.h.ș.m., profesorului universitar V.-T. Dumbrava, în EH latente investigațiile se vor efectua cu frecvența similar protocolului CH compensate + testări psihometrice o dată la 6 luni; EH st. I – protrombina, albumina, K, Na, bilirubina – o dată la 2 luni + testări psihometrice o dată la 4 luni; EH st. II – protrombina, albumina, K, Na, bilirubina – o dată la 4 săptămâni; EH st. III – protrombina, albumina, K, Na, bilirubina – o dată la 7 zile; EH st. IV – protrombina, albumina, K, Na, bilirubina – zilnic/peste o zi.

Este necesară evidența în dinamică a stării ficatului pentru stabilirea nivelului decompensării parenchimoase și portale. De asemenea, trebuie efectuate o dată la 4 luni testele biochimice: bilirubina, albumina, protrombina, determinarea trombocitelor (conform protocolului CH compensate). Suplimentar se vor efectua și alte testări psihometrice; determinarea punctajului după scara de apreciere a dereglărilor de conștiență (Glasgow); aprecierea amoniacului, coeficientului Fisher, coagulogramei

desfășurate; ureea, creatinina, amilaza, lipaza, glucoza, Zn, K, Na; la necesitate – hemocultura. În caz de necesitate se vor efectua EcoEG, CT, RMN cerebral, R-grafia. Este recomandată monitorizarea varicelor prin testele FGDS la persoanele care suferă de CH. Dacă screeningul inițial nu depistează varice, atunci se recomandă reexaminarea la 1-2 ani.

În majoritatea cazurilor, EH agravează evoluția stărilor terminale a patologiilor hepatice difuze sau ale hepatitei acute fulminante (necrotice). Sindromul clinic principal în EH este dereglarea marcată a conștiinței, dezorientarea în timp și spațiu (st. II), în propria persoană (st. III). Halucinațiile se întâlnesc foarte rar. Semnele oculare, convulsiile lipsesc [3].

Semnele timpurii ale EH sunt: reducerea mișcărilor spontane, privirea fixă, dezorientarea în timp, lentoarea, inversia ritmului somn/veghe.

Unul dintre semnele aproape patologice ale EH este socotit „flapping tremorul” (asterixis) [1]. Asterixisul se poate întâlni rar și în uremie, hipokaliemie severă, hipoglicemie, insuficiență respiratorie, respirație Cheyne-Stokes, narcoză, trezirea după narcoză.

Diferențierea EH e necesar să fie efectuată cu:

- **Delirium tremens.** În prim-plan apar dezordinile cu excitări psihomotorii. Pacienții sunt agresivi, anxioși, cu conștiință dezorganizată marcat, sunt prezente însonniile sau somn cu vise terifiante, semnul cel mai important – halucinațiile polisenzoriale (vizuale, auditive, tactile ș.a). Bolnavii nu-și găsesc locul, apare frica, tremorul, care este mai rapid, fin și fără asterixis, sporește activitatea sistemului nervos vegetativ cu hiperemia feței, transpirații, respirație superficială, apare acidoza, tahicardia, oliguria, anorexia, eructații, vărsături [1, 12]. Vorbirea devine rapidă, ochii privesc drept înainte, pupilele sunt neîngustate, reacționează la lumină, cu sau fără sindrom convulsiv. Simptomele oculare neurologice lipsesc.

- **Sindromul Wernicke-Korsakov.** Apare la bolnavii cu etilism denutriți. Dezorientarea în timp și spațiu este permanentă, comportamentul acestora este liniștit, apatic, cu o motorică necoordonată, mai ales în timpul mersului, simptomele tipice fiind nistagmul, oftalmoplegia, ataxia. Lipsesc convulsiile, halucinațiile, frica, tremorul [3].

- **Hematomul subdural.** Poate avea o etiologie posttraumatică sau ca rezultat al hemoragiilor pahimeningiale la etilici. Semnul cel mai tipic îl constituie durerile la percusia craniului. De obicei, dezorientarea în timp și spațiu este în alternanță cu stările de orientare normală. Halucinațiile, frica, tremorul lipsesc. Dereglările motorii și de vorbire depind de localizarea hematomului. Nivelul schimbărilor pupilei, apariția convulsiilor depinde de gradul de compresie intracerebrală a hematomului. Se determină aspectul sangvinolent al lichidului cefalo-rahidian. Necesită precauție administrarea diureticelor și a preparatelor psihotrope.

• **Coma diabetică sau hipoglicemică.** Apare frecvent în cadrul tratamentului incorect antidiabetic la pacienții cirofici. La normalizarea glicemiei dispar semnele neuropsihice. În cazul dat, este necesară corecția dozării insulinei [1].

• **Administrarea benzodiazepinelor la vârstnici.** Poate provoca dezorientare în timp și spațiu, dereglări de instalare și menținere a somnului. Vorbirea nu e afectată, comportamentul este liniștit. Nu se determină halucinații, frică, tremor, semne neurologice oculare, convulsii. Anamnestic administrare de benzodiazepine.

• **Degenerescența hepato-lenticulară.** Se determină la tinerii cu antecedente familiale, prezența inelului Kayser-Fleischer, cu perturbări în metabolismul cuprului (micșorarea nivelului ceruloplasminei). Se manifestă prin mișcări coreice și atetozice, puține tremurături, convulsii și asterixis, mișcărilor sunt mai lente. Tulburările afective și de percepție lipsesc.

În pofida implementării diferitelor metode de tratament intensiv, atât conservativ, cât și chirurgical, letalitatea în CH complicată cu EH este foarte înaltă și nu are tendință spre micșorare. Așadar, problema terapiei intensive și reanimării în insuficiența hepatică rămâne nerezolvată, actualitatea ei fiind confirmată prin multiple studii în acest domeniu [15].

Criteriile de internare în staționar sunt:

Absolute:

- EH apărută după hemoragie gastrointestinală, după intervenții chirurgicale, concomitentă infecțiilor;
- EH gr. III, IV, indiferent de factorii declanșatori;
- progresarea continuă a semnelor de EH pe fundalul terapiei aplicate (la ineficiența măsurilor terapeutice).

Relative:

- EH după tratament diuretic agresiv, după evacuarea lichidului ascitic în cantități mari;
- EH gr. II, indiferent de factorii declanșatori.

Tratamentul EH în diferite forme etiologice de CH prevede terapie curativă și profilactică și are ca scop eliminarea și tratarea factorilor declanșatori și scăderea nivelului amoniacului sangvin (și a altor toxine) prin reducerea absorbției proteinelor și produșilor azotați din intestine [4].

Măsurile terapeutice în EH care reies din ipoteza acțiunii toxice a amoniacului presupun următoarele: [6]

I. Reducerea conținutului de amoniac

Reducerea aportului de proteine alimentare: în cadrul măsurilor terapeutice generale în EH alimentației îi revine un rol deosebit. EH este un proces reversibil, deoarece, după dietă strictă și tratament adecvat, semnele ei dispar. Este important de înlăturat cauza dezvoltării EH: (administrarea de alcool, de proteine, unele medicamente, hemoragiile,

infecțiile. Sunt necesare măsuri dietoterapice stricte care, în acompaniere medicamentoasă, ar restabili echilibrul normal al ciroticului. Este foarte important ca proteinele ingerate cu hrana să posede un conținut cât mai complet de aminoacizi esențiali în proporții optime pentru sinteza proteinelor proprii organismului. Este dovedit faptul că ciroficii tolerează mai bine proteinele vegetale, proteinele din lapte și derivatele acestuia, decât pe cele de origine animalieră [2].

Din rația bolnavilor cu EH se exclud sursele proteice animaliere, tolerate rău de pacienți, produsele cu conținut proteic de amoniac (salamul, șunca, costița, brânzeturile fermentate) și se administrează produse vegetale, lactate, brânzeturi. Excluderea completă a fenilalaninei și metioninei din alimentație nu este însă justificată, deoarece absența acestora provoacă hipotirozinemie și hipocistinemie. L-tironinul se sintetizează din L-tirozin, lipsa metioninei provoacă steatoză hepatică și frânarea creșterii celulelor.

În EH acută proteinele se interzic o perioadă de timp variabilă (scăderea amoniogenezei). În EH cronică rația proteică este restrânsă permanent, cu limitele între 40 și 60 g pe zi. În cazul acutizărilor, proteinele se suspendează [5].

Însă nu întotdeauna este posibilă creșterea toleranței la proteinele ingerate. De aceea se recurge la administrarea unor compuși de aminoacizi (AA) cu conținut redus de aminoacizi aromatici (AAA) și crescut de aminoacizi ramificați (AAR) (enteral sau parenteral) [1].

Un efect mai bun poate fi obținut la administrarea parenterală a aminoacizilor cu lanț lateral ramificat (aminosteril hepa, hepasol neo). Aceste remedii sunt indicate pacienților cu raportul AAR/AAA sub 2. Aportul azotat se stabilește minuțios, ținându-se cont de asigurarea nutriției azotate adecvate, gradul EH, valorile aminoacizilor aromatici și aminoacizilor cu lanț lateral ramificat.

În EH intervin modificări asupra aportului de glucoză și lipide. Excesul de grăsimi naturale poate duce la apariția hepatoamelor. Legumele, fructele, cerealele servesc drept surse de hidrați de carbon. Dulciurile se recomandă a fi consumate în cantități mici și strict la sfârșitul meselor, deoarece provoacă creșteri vădite ale glicemiei, ce nu pot fi uneori adecvat controlate de secreția insulică. Dieta normolipidică previne instalarea carenței vitaminelor liposolubile.

EH, în cadrul CH decompensate, necesită o dietă menită să combată retenția hidrică. Măsurile dietoterapice se prescriu în condițiile repaosului la pat, deoarece el este eficient în sporirea excreției sodice și excesului hidric (decubitul dorsal îmbunătățește fluxul sangvin renal). Se recurge la regimul alimentar hiposodat, fiind necesar ca aportul sodic să fie inferior excreției renale. Cel mai frecvent se

folosește dieta de 500 mg sodiu/zi, rar – de 1000 mg. În cazul lipsei răspunsului la dieta disodată, se întrerupe administrarea unor preparate care aduc un aport de sodiu sau interferă cu excreția lui (penicilina sodică, antiinflamatoarele, β -blocantele). Se merge pe principiul acordării priorității dietei hiposodate, cu asocierea periodică de diuretice.

În insuficiența hepatică avansată, când sunt dificultăți în alimentația orală (anorexie severă, EH ș.a.), în scopul completării rației se recurge la alimentația parenterală sau prin sondă nazogastrică.

În cazul hemoragiei din varicele esogastrice, alimentația orală se întrerupe. Se recurge la terapie cu vasopresină, la tamponada rupturii varicelor cu ajutorul sondei Sengstaken-Blakemore, scleroterapie endoscopică.

După stoparea hemoragiei și consolidarea zonei cicatriciale, se administrează perfuzii cu ser fiziologic și potasiu, glucoză hipertonică și transfuzii de sânge (în hemoragii masive). Sunt necesare clismele evacuatoare, cu îndepărtarea sângelui din intestin. Rația proteică crește progresiv începând cu 20 g/zi (riscul EH). Se va evita constipația, deoarece efortul de defecație poate declanșa hemoragia (în CH cu varice esogastrice).

II. **Încetinirea procesului de sinteză a amoniacului**

Inhibarea activității florei bacteriene producătoare de amoniac se va face prin administrarea orală de metronidazol 0,25 g la fiecare 8 ore sau ampicilină 1500 mg/zi [6, 8]. Dizaharidele sintetice (lactuloza, lactitolul), prin degradarea lor în colon, scad pH-ul fecal de la 7 la 5, inhibând bacteriile amoniogene și producând acizi grași cu lanț scurt, care suprimă absorbția amoniacului neionizat.

Administrarea lactulozei în clistere evacuatoare are acțiune mai benefică decât cea pe cale orală, găsindu-se o utilizare mai mare la pacienții constipați.

III. **Transformarea amoniacului în forme mai puțin toxice**

Se va recurge la administrarea amoniofixatoarelor (acidul glutamic, acidul aspartic, combinații arginina-glutamat, ornitin-alfa-cetoglutarat, ornitin-aspartat). Acidul glutamic contribuie la dezintegrarea și eliminarea amoniacului din sânge.

Este necesară suplimentarea rației alimentare cu Zn 600 mg/24 ore (zincul intră în compoziția a două din cinci enzime din ciclul ureei).

IV. **Administrarea remediilor care modifică raportul neuromediatorilor**

Se vor utiliza soluțiile de aminoacizi cu lanț lateral ramificat (Aminosteril Hepa, etc.) și suplimentarea rației [9].

Administrarea antagoniștilor benzodiazepinici (flumazenil, câte 1 mg intravenos în bolus fiecare 2-4 ore) scade tonusul acidului gamma aminobutiric-

gic (principalul neurotransmițător inhibitor implicat în patogeneza EH) [6].

V. **Tratament de susținere** (tratamentul infecțiilor, corecția anemiei, hipoxiei și dereglărilor electrolitice)

Strategia terapeutică este variabilă, în funcție de tipul evolutiv – acut sau cronic – al EH. Se recomandă administrarea preparatului L-ornitin – L-aspartat, care reglează metabolismul amoniacului prin normalizarea ciclului de sinteză a ureei [7].

Utilizarea hepatoprotectoarelor contemporane (esențiale, ademetonină, citrat de betaină bofur, silimarín, heptral) contribuie la ameliorarea semnificativă a indicatorilor biochimici și a manifestărilor clinice ale insuficienței hepatice la pacienții cu EH [13].

Prognosticul general al EH depinde de patru factori:

1. *Gradul insuficienței hepatice* – în stadiul Child C pronosticul este negativ [1, 2];

2. *Expresia clinică a EH* – forma cronică și recidivantă are un pronostic mai sever [1];

3. *Stadiul EH* – acesta este reversibil numai până la stadiul III;

4. *Tratament* – dacă este început în timp util, în stadiul precomatos și este adecvat, atunci se măresc șansele de supraviețuire.

De asemenea, pronosticul este mai favorabil dacă se identifică factorii precipitanți și aceștia sunt îndepărtați.

Bibliografie

1. Buligescu L. *Tratat de hepatogastroenterologie*. Vol. 2. Ficatul, pancreasul, căile biliare. București: Editura medicală Amaltea, 1999, 990 p.
2. Bugor C., Cojocari M., Romanciuc I. ș. a. *Encefalopatia hepatică la bolnavii cu ciroze hepatice*. În: Actualități în gastroenterologie: aspecte terapeutice și chirurgicale. Chișinău: Materialele conferinței, 2003, p. 146-158.
3. Dumbrava V. *Hepatologie bazată pe dovezi*. Ghid practic național pentru medici de familie, internști și gastroenterologi. Chișinău, 2005, 332 p.
4. HARRISON – *Principiile medicinei interne*. Vol. 1-2, ediția a II-a în limba română. București: Editura Teora, 2003, 3002 p.
5. Huizenga J.R., van Dam G.M., Gips C.H. *Arterial ammonia with Blood Ammonia Checker 11 and with indophenol reaction to assess presence of hepatic encephalopathy*. In: Clin. Chim. Acta., 1996, nr. 15, p. 75-82.
6. Katayama K. *Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy*. In: Hepatology Research, 2004, vol. 30S, p. S71-S78.
7. Kircheis G., Wettstein M., Dahl S. et al. *Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy*. In: *Metab. Brain. Dis.*, 2002, vol. 17, no. 4, p. 453-462.
8. Paik Y.H., Lee K.S., Kun K.H. et al. *Comparison of Rifaximin and Lactulose for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Prospective Randomized Study*. In: *Yonsei Medical Journal*, 2005, vol. 46, no. 3, p. 399-407.

9. Sato S., Watanabe A., Muto Y. et al. *Clinical comparison of branched-chain amino acid (L-Leucine, L-Isoleucine, L-Valine) granules and oral nutrition for hepatic insufficiency in patients with decompensated liver cirrhosis (LIV-EN study)*. In: Hepatology Research, 2005, vol. 31, p. 232-240.
10. Taylor-Robinson S.D., Oartridge A., Hajnal J.V. et al. *MR imaging of the basal ganglia in chronic liver disease: correlation of T1-weighted and magnetization transfer contrast measurements with liver dysfunction and neuropsychiatric status*. In: Metab. Brain Dis., 1997, vol. 10, nr. 2, Jun., p. 175-188.
11. Буеверов А.О., Маевская М.В. *Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии*. В: Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. № 1, 2005.
12. Вовк Е.Е. *Диагностика и лечение неотложных состояний, ассоциированных со злоупотреблением алкоголем*. В: Лечащий врач. Журнал для профессионалов в медицине, № 2, 2005, Москва.
13. Любшина О.В., Гречко В.Е., Верткин А.Л. и др. *Эффективность различных гератопротекторов при печеночной энцефалопатии*. В: Клиническая медицина, 1999, № 10, с. 17-20.
14. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Яковенко Е.И., Дичева Д.Т. *Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии и больных циррозом печени*. В: Клиническая Медицина – научно-практический журнал. т. 5, 2002.
15. Маргулис М.С., Ерухимов Е.А., Кочкарев Ф.Г. *Современные аспекты интенсивной терапии острой печеночной недостаточности, осложненной энцефалопатией*. В: Анестезиология и реаниматология, № 1, 1989.
16. Шульпекова Ю.О. *Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции*. В: Consilium medicum. Приложение. Гастроэнтерология, 2005, №1, с. 26-31.

Ludmila Condrăţchi, dr.med., conf. univ.,

Departamentul Medicină Internă, Clinica medicală nr. 8,
Disciplina Medicină Internă-semiologie,
USMF Nicolae Testemiţanu
Chişinău, str. Mioriţa 5/2, ap. 68
Tel.: 022728390; mob.: 069536550
e-mail: ludmila.condratchi@usmf.md

SEMNIFICAȚII CLINICE ȘI PROGNOSTICE PRIVIND ASCITA ȘI PERITONITA BACTERIANĂ DIN CIROZA HEPATICĂ

Vladimir CAZACOV¹, Vladimir HOTINEANU¹,
Vlada DUMBRAVA², Eugeniu DARII¹,
Maria COJUHARI², Kalina BUGOR²,

¹Catedra 2 Chirurgie, USMF Nicolae Testemiţanu,

²Clinica 2 medicală, USMF N. Testemiţanu

Summary

Clinical and prognostical significances on ascit-peritonitis in liver cirrhosis

This paper aims to analyze the main diagnostic and therapeutic aspects in ascit-peritonitis, for this we analyzed the Chisinau Surgery Department hepatobilio-pancreatic statistics and we report them to the present literature.

Keywords: *ascit-peritonitis, liver cirrhosis*

Резюме

Клиническое и прогностическое значение асцит-перитонита в циррозе печени

Рассматривается проблема оценки диагностических и терапевтических аспектов лечения асцит-перитонита, анализируя казуистику Департамента хирургической гепатологии и результаты последних научных исследований.

Ключевые слова: *перитонит, асцит, цирроз печени*

Introducere

Infecțiile bacteriene ocupă un loc important în cadrul complicațiilor cirozelor hepatice, fiind, alături de hemoragia varicelă și encefalopatia hepatică, o cauză importantă de morbiditate și mortalitate a pacientului cirotic [2, 6, 11, 15]. Din punct de vedere clinic, cea mai frecventă hepatopatie ascitogenă este ciroza hepatică, ascita fiind, uneori, primul simptom al bolii. Incidența peritonitei bacteriene spontane (PBS) la bolnavii spitalizați cu ciroză ascitogenă se situează între 7% și 23% [15]. Sunt situații când ascita poate fi episodică și tranzitorie, ca în unele hepatite acute și cronice, dar, de cele mai multe ori, ascita progresează lent, ajungând într-un stadiu considerat netratabil. În acest stadiu prognosticul de supraviețuire la un an este sumbru – de 50-60% [13, 14, 18].

Literatura citează că instalarea primului episod de peritonită bacteriană spontană afectează circulația hiperdinamică, poate decela apariția hemoragiei digestive variceale și sindromului hepatorenal, duce rata de supraviețuire la 30% la 1 an și la 20% la 2 ani [7, 11, 13, 17, 18].

Ultimii ani au adus importante clarificări în ceea ce privește conduita terapeutică [2, 14, 18, 22], iar tratamentul multimodal, care include metode medicale, endolaparoscopice și chirurgicale, se înscrie în efortul general de optimizare a rezultatelor și de creștere a supraviețuirii și a calității vieții pacienților aflați în stadii

curabile ale bolii hepatice. Însă, cu toate măsurile protective, prognosticul acestor pacienți rămâne precar, cu o rată a mortalității de 20-40% și o rată a recidivelor PBS de aproximativ 40-70% în primul an după tratament [10, 15, 16].

Material și metode

Au fost evaluați 41 de pacienți cu ascită și peritonită bacteriană, dezvoltată pe fundalul cirozei hepatice, care s-au aflat la tratament în Clinica 1 *Chirurgie* a USMF N. Testemițanu, în perioada 2008–2014, cu vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani. Am utilizat baza de date a Departamentului *Chirurgie Hepatobiliopancreatică*, Spitalul Clinic Republican, ce include foile de observații și protocoalele terapeutice. Toți pacienții au avut o durată a bolii cronice hepatice peste 5 ani și țin de clasa funcțională Child C. Diagnosticul și gradul de severitate al ascit-peritonitei au fost determinate conform Protocolului *Ascita în ciroza hepatică la adult*, Chișinău, 2009.

Rezultate și discuții

Simptomatologia PBS a fost nespecifică. Paleta de manifestări merge de la *bacterascita asimptomatică* până la un *sepsis cu o progresie rapidă spre exitus*. Cele mai frecvente manifestări au fost febra, encefalopatia, durerea abdominală, diareea, ileusul (figura 1).

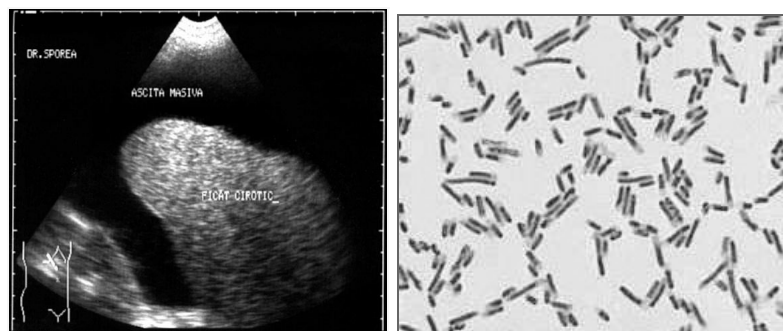


Figura 1. Aspectul imagistic și microbial în PBS

Diagnosticul de *peritonită bacteriană spontană* este uneori dificil de stabilit. Din totalitatea cazurilor de PBS, 29 au avut culturi pozitive, cele mai frecvente bacterii fiind *E. Coli* (61% din cazuri) și *E. faecium* (11,4% din cazuri). Pentru exemplificare, prezentăm unele particularități de caz, întâlnite în lotul analizat.

Prezentare de caz 1. Pacienta, în vârstă de 35 de ani, se internează în Clinica 1 *Chirurgie* peste șase luni postsplenectomie cu o simptomatologie dureroasă și dispepsie asociată unei ascite voluminoase în evoluție de aproximativ 8 zile. Manifestările clinice la internare: alterarea stării generale, ascită, dureri abdominale generalizate, febră (38°C), frisoane, edeme ale membrilor inferioare. Examenul obiectiv atestă facies hepatic, icter sclerotegegmentar, ascită voluminoasă, abdomen sensibil la palparea superficială în hipocondrul și flancul drept, unde se atestă suspect semnul Blumberg. Biologic, la internare, am determinat trombocitoză moderată, citoliză hepatică, indicele de protrombină = 69,7%, INR=2,76.

Ecografia abdominală descrie ficat redus în dimensiuni, pancreas ecografic normal, colecist fără calculi cu pereții îngroșați, splina înlăturată, VP =15 mm, lichid liber în cantitate mare. Radiografia cord/pulmon – fără patologie; radiografia abdominală simplă – aerocolie pronunțată, fără semne de pneumoperitoneu și nivele hidroaerice.

Datele clinice și paraclinice expuse la internare susțin următorul diagnostic: *ciroză hepatică etiologie virală*, în evoluție decompensată portal și parenchimatous, Child C. Hipertensiune portală gr. III. Stare după operație: devascularizare a zig-go-portală Hassab + splenectomie laparoscopică manual asistată. Trombocitoză funcțională postsplenectomie. Tromboză a axului portal venos? Apendicită acută? Ascit-peritonită.

A fost efectuată puncția aspirativă – lichid purulent cu PMNN > 250/mm³, suspect pentru sursă de infecție intraabdominală. După evaluarea și pregătirea preoperatorie, s-a efectuat laparoscopia. În cavitatea abdominală se atestă cca 8 litri de lichid ascitic-peritonitic cu fibrină, fără date de peritonită chirurgicală. Se practică sanarea și drenarea cavității abdominale. Post-operatoriu se administrează soluții perfuzabile (glucoza 5% – 800 ml, aminoplasmal-hepa, albumina/plasmă congelată i/v), antibioticoterapie (cefatoxim 2 g la 8 h timp de 7 zile; octreotid 50μg/h 5 zile), diuretice (furasemid+veroșpiron), octreotid, pantoprazol, hepatoprotectoare, lavaj local cu antiseptice și metronidazol.

Evoluție clinică imediată post-terapeutică bună. Pacienta a fost transferată în secția *Hepatologie*, chirurgical vindecată (t° normală, tranzitul intestinal reluat, drenurile extrase), stabilă hemodinamic, cu semne clinice de encefalopatie portală și recomandare de terapie hepatoprotectoare, diuretică, anticoagulantă. După tratament, se externează la domiciliu în stare relativ satisfăcătoare, este inclusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Particularitatea cazului: sub aspect clinico-paraclinic, apariția ascit-peritonitei, postsplenectomie, la o bolnavă cu CH decompensată poate fi cu ușurință explicată prin prezența alterării mijloacelor de apărare față de infecții, precum și din cauza alterării imunității. Din punct

de vedere terapeutic, evoluția bolii după tratament în cazul analizat poate fi apreciată ca răspuns parțial dimensional. Tratamentul trebuie continuat cu norfloxacină, iar după externare, pacienta trebuie inclusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Literatura de specialitate citează că diagnosticul diferențial cel mai important – și totodată cel mai dificil – se face cu **peritonita bacteriană secundară** prin perforarea unui viscer, care trebuie avut în vedere la pacienți cu sindrom ascitic. Explorarea paraclinică permite estimarea diagnosticului funcțional, morfologic și etiologic. Utile pentru diagnosticul de certitudine de PBS sunt tehnicile imagistice și *analiza citologică/microbiologică a lichidului de ascită* obținut prin manevra numită *paracenteză*, care relevă prezența ascit-peritonitei și o poate clasifica ca fiind primară/secundară.

Folosirea termenului de *ascite bacteriene* este rezervat pacienților ce întrunesc următoarele criterii: cultură pozitivă a lichidului de ascită, PMN < 250/mm³ și absența oricărui semn de infecție locală sau generală. Aceste tipuri sunt determinate de microorganisme diferite și au o evoluție clinică diferită (tabelul 1).

Tabelul 1

Variante de infecție a lichidului de ascită (clasificare internațională)

| Forma clinică | PMN/ml | Cultură | Observații |
|--|--------------|--------------------|---|
| PBS | > 250 PMN/ml | + monomicrobiană | Aspect tipic de PBS |
| Ascită neutro-citică cu cul-turi negative | > 250 PMN/ml | - | Formă clinică de PBS |
| Bacterascită monomicro-biană nonneu-troctică | < 250 PMN/ml | + monomicro-biană | Pacienții simpto-matici au caracte-ristici similare PBS |
| Peritonită bacteriană secundară | > 250 PMN/ml | + plurimicro-biană | Peritonită chirur-gicală |
| Bacterascită polimicrobi-ană | < 250 PMN/ml | + plurimicro-biană | De obicei, puncți-onarea intestinului în timpul para-centezei (1/1000 cazuri) |

Asocierea dintre boala hepatică cronică și peritonita bacteriană secundară este cunoscută de mult timp. Prezența unui asemenea caz creează importante probleme de diagnostic diferențial și de tratament. Readucem acest subiect în actualitate prin prezentări de cazuri clinice.

Prezentare de caz 2. *Peritonită bacteriană secundară : apendicită acută.* Pacientul A.M., în vârstă de 47 ani, vechi cirotic, starea generală alterată, icter sclerotegegmentar, somnolent, t^o-37,5, frisoane. Abdomen mărit de volum prin lichid de ascită, dolor la palpare preponderent flanc drept abdominal, edem

al peretelui abdominal, semnul Blumberg suspect. S-a efectuat paracenteza de diagnostic: citologie caracteristică peritonitei bacteriene secundare. Laparoscopia în diagnosticul diferențial al ascit-peritonitei secundare atestă ciroză hepatică micronodulară, lichid ascitic cu fibrina răspândită difuz, apendicită acută. Se practică: laparotomia, apendicectomia, lavaj cu ser betadinat, drenare. Postoperatoriu – evoluție trenantă, externat chirurgical vindecat.

Prezentare de caz 3. *Peritonită bacteriană secundară. Ulcer gastric perforat hepatogen.* Bolnavul C.V., 43 de ani, cirotic cu multiple decompensări, fără antecedente ulceroase, se internează în stare extrem de gravă. Dezorientat temporo-spațial. Abdomen mărit în volum – ascită, hernie ombilicală reponibilă, cap de meduză, semnele peritoneale negative. Endoscopia digestivă efectuată cu 18 zile înainte de spitalizare atestă varice esofagiene gr. II, gastropatie severă. Ecografia abdominală: ficat atrofic, VP=1,6 cm, ascită. Radiografia abdominală pe gol – pneumoperitoneu absent. Laparocenteza – lichid ascitic opalescent. Microbiologia în peritonita bacteriană spontană.

Se prescrie antibioticoterapie, diuretice, medicație sindromală, corecție metabolică. Surpriza pe care ne-o rezervă cazul: prin sonda nazogastrică s-a evacuat cca 9 litri lichid citric asemănător cu cel de la laparocenteză, concomitent observându-se micșorarea abdomenului în volum – suspiciune clinică de ulcer gastroduodenal perforat? Laparotomie, suturarea ulcerului acut hepatogen perforat.

Postoperatoriu: deteriorare parenchimatooasă, CID – sindrom, comă hepatică, deces. Necropsia constată ascit-peritonită secundară ulcerului perforat hepatogen antral.

Particularitatea cazului: dificultate de diagnostic, cu importante implicații terapeutice și prognostice.

Prelucrând datele obținute, conchidem că în evaluarea unui pacient hepatic cu sindrom ascitic nu este suficient doar managementul unei boli sau al unui caz, ci este necesar managementul pacientului. Anamneza și examenul fizic nu întotdeauna au valoare predictivă de diagnostic înaltă.

Examenul ecografic și paracenteza cu microbiologia lichidului ascitic rămân cele mai importante metode de a diagnostica PBS și variantele ei evolutive. Anti-bioterapie empirică a fost inițiată în toate cele 41 de cazuri din lotul studiat.

Prognosticul SBP depinde de funcția celulară a ficatului, de gravitatea dereglărilor renale, de prezența complicațiilor infecțioase, de severitatea tabloului clinic și de alți factori. Problema privind transplantul de ficat ar trebui să fie luată în considerație cu promptitudine pentru toți supraviețuitorii.

Concluzii

- Asocierea bolii hepatice cu sindrom ascitic este o realitate. Bolnavii cu ciroză hepatică avansată sunt mai susceptibili la infecții, au un risc crescut pentru bacteriemie și reprezintă o provocare medico-chirurgicală.

- Un sindrom ascitic la un pacient cirotic trebuie suspectat de a fi peritonită bacteriană secundară. Abordarea multidisciplinară este indispensabilă în managementul acestuia. Experiența acumulată ne permite să constatăm că, optimal, decizia terapeutică se ia într-o echipă interdisciplinară bine instruită: chirurg, hepatolog/gastroenterolog, ATI-st.

- Regula terapeutică în peritonita bacteriană spontană prevede diagnostic timpuriu + tratament imediat cu cefalosporine din generația a III-a cu bună penetrare în lichidul de ascită și toxicitate redusă, expectativă chirurgicală la pacienții cu evoluție extrem de gravă și operații miniinvazive ghidate după principiul „primum non nocere”.

- Implementarea unui protocol de screening, cu control periodic preventiv și evidențierea factorilor predictivi, credem că este procedeul care poate ameliora rezultatele terapeutice.

Bibliografie

1. Acevedo J., Fernandez J., Castro M. *Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection*. In: J. Hepatol., 2009, nr. 50, p. 5.
2. Anghelici Gh. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice*. Teza de doctorat. Chișinău, 2008, 53 p.
3. Antoniedes C.G., Berry P.A., Davies E.T. *Reduced monocyte HLADR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminopheninduced acute liver failure*. In: Hepatology, 2006, v. 44, p. 34-43.
4. Antoniadis C.G., Berry P.A., Wendon J.A., Vergani D. *The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure*. In: J. Hepatol., 2008, nr. 49, p. 845-861.
5. Appenrodt B., Grunhage F., Gentemann M.G. *NOD2 variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis*. In: Hepatology, 2010.
6. G. Garsia-Tsao et al. *Bacterial infections are common in hospitalized cirrhotic patients*. AGA Institute GastroSlide, 2005, 262 p.
7. Bajaj J.S., Ananthakrishnan A.N., Hafeezullah M. *Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective*. In: Am. J. Gastroenterol., 2010, nr. 105, p. 113.
8. Felisart J., Rimola A., Arroyo V. *Cefotaxime is more effective than is ampicillintobramycin in cirrhotics with severe infections*. In: Hepatology, 1985, nr. 5, p. 457-462.
9. Cazacov V. *Impactul chirurgical asupra raportului morfofuncțional al splenopatiei portale cu component autoimun secundar hipertensiuni portale*. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2013, 50 p.
10. Cerato F., Herranz X., Moreno E. *Role of host and bacterial virulence factors in E.Coli spontaneous bacterial peritonitis*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2000, nr. 20, p. 92-94.
11. Dumbrava V., Lupașco I. *Ciroza hepatică, aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive*. În: Monografia Bazele Hepatologiei, 2010, p. 147-172.
12. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines, Management of chronic hepatitis*. In: B. J. Hepatol., 2009, nr. 50, p. 1-16.
13. Fernandez J. *Changes in the epidemiology of infections in cirrhosis. The role of antibiotic resistance*. In: J. Postgraduate course: management of acute critical conditions in hepatology, 2010, p. 62-67.
14. Fernandez J., Navasa M., Gyme J. *Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis*. In: Hepatology, 2002, nr. 35, p. 140-148.
15. Munteanu Dănuțescu Răzvana Sorina. *Valoarea prognostică, factorii de risc și implicații terapeutice ale ascitei și peritonitei bacteriene spontane din ciroza hepatică*. Teza de doctorat, Iași, 2014.
16. Garsia-Tsao G. *Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis*. In: J. Hepatol., 2005, vol. 42, p. 85-92.
17. Gustot T., Moreau R. *Mechanisms, consequences and management of infections in liver disease*. In: J. Postgraduate course: management of acute critical conditions in hepatology, 2010, p. 53-61.
18. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici, Dumbravă V.-T. *Hipertensiunea portală la adulți. Protocol clinic național*. Chișinău, 2009, 36 p.
19. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbravă V. și alții. *Atitudinea chirurgicală în hipersplenismul secundar hipertensiunii portale cirotice*. În: Curier Medical, 1997, nr. 2, p. 24-26.
20. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 90 din 13.02.2012 privind aprobarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016. În: Monitorul Oficial nr. 34-37 din 17.02.2012, art nr: 11.

Vladimir Cazacov, conferențiar universitar,
Catedra 2 Chirurgie, USMF N. Testemițanu,
Chișinău, str. N. Testemițanu 13/2, ap. 16
Tel.: (022) 791203; mob.: 069143363
e-mail: cazacov1i@yahoo.com

IMPACTUL CHIRURGICAL ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR HEPATICI, OPERAȚI PENTRU HIPERTENSIUNE PORTALĂ

*Eugeniu DARIU, Vladimir HOTINEANU,
Vladimir CAZACOV,
Catedra 2 Chirurgie, USMF Nicolae Testemițanu*

Summary

Surgical impact on quality of life of hepatic patients operated for portal hypertension

The problem of quality of life of patients suffering from chronic diffuse liver disease, including those surgery assisted for portal hypertension, is a serious and important issue. Chronic liver disease has a strong impact on the economy and the daily lives of patients. In this sense, the task of specialist is not only to identify an appropriate therapy of patient, but also to assist in the „social” management of the disease. We appreciate that a multimodal treatment (medical / endoscopic / surgical) has a potential positive impact on quality of life and improve disease severity.

Keywords: *quality of life, chronic liver disease, portal hypertension*

Резюме

Влияние хирургического лечения на качество жизни больных с хроническими заболеваниями печени, оперированных по поводу портальной гипертензии

Проблема качества жизни больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, включительно оперированных по поводу портальной гипертензии, является актуальной и представляет практический интерес, так как основное заболевание отрицательно влияет на результаты лечения и качество жизни больных. С этой точки зрения, стратегия лечения этого контингента больных должна включать в себя как выбор адекватной терапии, так и обеспечение социальной реабилитации и улучшения их качества жизни. Используемый нами комбинированный метод лечения имеет ряд преимуществ перед обычной схемой лечения портальной гипертензии: замедляет декомпенсацию заболевания печени и улучшает качество жизни.

Ключевые слова: *качества жизни, заболевания печени, портальная гипертензия*

Introducere

Boala hepatică cronică (BHC) are evoluție îndelungată și consecințe importante la nivel individual și social și pentru care opțiunile terapeutice disponibile sunt multiple, dar nu toate produc aceleași efecte [4, 6, 7, 9]. Măsurile terapeutice recomandate se

utilizează timp îndelungat și sunt, de cele mai multe ori, rezultatul unor ghiduri de practică medicală, dezvoltate la nivel național sau internațional [3, 6, 7, 18]. Din cauza consecințelor sale individuale și sociale negative, BHC are costuri totale semnificative, ce cresc pe măsură ce diagnosticarea și inițierea terapiei sunt mai întârziate sau conduse ineficient.

Managementul pacientului cu hepatopatie cronică este un proces complex, condiționat de mai mulți factori ce țin de pacient, dar și de funcționalitatea sistemului de sănătate. Calitatea vieții bolnavilor suferinzi de afecțiuni hepatice cronice, inclusiv a celor asistați chirurgical, constituie o serioasă problemă de sănătate publică [1, 2, 6, 7, 10, 20]. Importanța acestei probleme este dată atât de numărul mare de bolnavi aflați în această situație, de suferința hepatică cronică, cu durată de luni, ani sau zeci de ani, de implicații sociale comunitare și familiale, cât și de problemele economice ce țin de îngrijirea acestor pacienți [5, 14, 16].

Nu există un consens privind dimensiunile și indicatorii calității vieții la bolavii hepatici cu hipertensiune portală asociată și nici dovezi clare privind eficacitatea tratamentelor administrate, dar eforturile sunt orientate spre elucidarea acestor aspecte [2, 8, 11, 12, 13, 20]. Este cunoscut faptul că alături de problemele de ordin medical, pacienții hepatici operați se confruntă cu numeroase provocări de ordin social și economic. În literatura de specialitate se susține că tratamentul medical nu este suficient pentru îmbunătățirea calității vieții, sunt necesare și intervenții pentru diferitele probleme psihosociale, atât pentru pacienți, cât și pentru familiile acestora [1, 6, 7, 8, 14, 17].

În ultima decadă s-au înregistrat rezultate remarcabile în tratamentul hepatopatiilor cronice difuze virale. Progresia considerabilă a cunoștințelor referitoare la epidemiologia și istoria infecției sau introducerea în terapie a noilor remedii antivirale au impus modificări în liniile de strategie terapeutică. Astfel, abordările terapeutice moderne implică o intervenție de tip multimodal (tratament medicamentos, endoscopic și chirurgical electiv, la necesitate), care să vizeze atât stoparea bolii, încetinirea progresiei spre ciroză, ameliorarea funcțională hepatică, cât și creșterea calității vieții pacientului hepatic [2, 6, 10, 14]. Când vorbim despre *calitatea vieții* pacientului hepatic operat, ne referim la recuperarea funcțională hepatică postoperatorie, la gradul de disconfort postoperatoriu, la posibilitatea desfășurării oricărui tip de activitate fizică (*tabelul 1*).

Calitatea vieții este un subiect important și analizat pe larg în studiile clinice, în același timp există o experiență redusă privind interpretarea rezultatelor.

Pentru validarea succesului terapeutic se aduc argumente pentru o evaluare cât mai complexă, necesară identificării parametrilor clinici, paraclinici și funcționali, importanți în urmărirea efectelor tratamentului, și indicatorilor utili în monitorizarea individuală a prognosticului pacienților cirofici operați [14, 16].

Tabelul 1

Criteriile și componentele lor ce determină calitatea vieții

| <i>Criterii</i> | <i>Componente</i> |
|-------------------------|---|
| Fizice | Efort fizic, energie, oboseală, durere, disconfort, odihnă, somn |
| Psihologice | Emoții pozitive, gândire, studiere, memorizare, concentrație, atenție, concept de sine, aspect extern, griji negative |
| Nivelul de independență | Activitatea de zi cu zi, de performanță, dependența de droguri și de tratament |
| Viața publică | Relațiile personale, valoarea socială a subiectului, activitate sexuală |
| Mediu extern | Bunăstare, siguranță, securitate, accesibilitatea și calitatea serviciilor de sănătate și asistență socială, informații accesibile, posibilitatea de educație și formare, de agrement, ecologie |
| Spiritualitate | Religie, convingeri personale |

Scorurile obținute prin chestionarea pacientului în perioada preoperatorie sau imediat postoperatorie pot fi influențate de stresul determinat de investigațiile efectuate, de spitalizare, gravitatea bolii, astfel rezultatele neoferind o imagine reală asupra nivelului calității vieții. Nu există un „standard de aur” în măsurarea calității vieții, pentru studiul acesteia fiind disponibile mai multe chestionare. Am considerat utilă efectuarea unui studiu prospectiv asupra calității vieții (CV) pacienților hepatici operați pentru hipertensiune portală, deoarece o cuantificare a efectelor resimțite de aceștia ar oferi un feedback util în scopul stabilirii unor conduite terapeutice optime.

Material și metode

În perioada 2011-2014, în Departamentele *Chirurgie Hepatobilio-pancreatică și Hepatologie* ale Spitalului Universitar Clinic Republican, la 40 pacienți hepatici consecutivi, diagnosticați cu hipertensiune portală clinic manifestă, cărora li s-a efectuat devascularizarea azigo-portală cu splenectomie (28 clasic / 8 laparoscopic), sunt splenorenal distal (2), transplant hepatic (TH = 2), s-a urmărit studierea impactului chirurgical asupra calității vieții. În lotul studiat predomină femeile, cei mai mulți pacienți având vârsta până la 45 de ani, în general cu 1-2 comorbidități asociate. Dacă explorarea chirurgicală a confirmat prezența cirozei hepatice, hipertensiunii portale, splenopatiei secundare, precum și absența hepatocarcinomului, pacientul a rămas în studiu.

După exprimarea acordului de înrolare în studiu, pacientul a fost rugat să completeze formu-

larul *LDQOL 1.0* (Liver Disease Quality of Life). A fost urmărit și efectul asupra unor parametri ai stării de sănătate – îmbunătățirea scorului Karnovski, apreciat după diferite abordări chirurgicale. Evaluarea calității vieții cu aceste instrumente a fost făcută înaintea și după intervenția chirurgicală, întâi la interval de trei luni, apoi la intervale de 6 și 12 luni; 83,4% din cazuri se aflau sub tratament hepatotrop sindromal, 3,2% urmau medicație antivirală, 2,1% – hormonoterapie.

Rezultate și discuții

Indicele calității vieții este un mijloc multidimensional de apreciere a stării de sănătate a pacientului hepatic. Prin prelucrarea datelor obținute din chestionarul *SF-36*, s-a evidențiat că, preoperatoriu, majoritatea pacienților din lotul de studiu prezintă o scădere a calității vieții de diferite grade. Cele mai afectate au fost: statusul psihologic și cel fizic, viața socială și de familie, precum și activitatea profesională. După intervenția chirurgicală s-a constatat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, comparativ cu nivelul preoperatoriu al acesteia. În contingentul nostru, gradul de satisfacție postoperatorie a fost bun – 85,3%; scorul LDQOL 1.0 s-a ameliorat semnificativ versus pretratament.

Analiza cantitativă a răspunsurilor relevă îmbunătățirea calității vieții postoperatorii la distanță (3-6-12 luni) pentru scorul generic *SF-36* și *LDQOL 1,0*, mai puțin accentuate pentru scala Kornovski. Efectul benefic al intervenției chirurgicale asupra calității vieții este documentat prin creșterea semnificativă a nivelului statusului emoțional și general, iar din scala funcțională – doar statusul social nu s-a modificat. De asemenea, amplitudinea simptomelor s-a diminuat semnificativ.

Rezultatele operațiilor efectuate pe cale laparoscopică și beneficiile postoperatorii privind calitatea vieții depășesc în multe aspecte rezultatele operațiilor clasice. Urmărind evoluția severității bolii hepatice, măsurate în lotul de studiu cu scorul *Child-Pugh* și *Karnovski*, am observat că intervenția chirurgicală, după indicații bine definite, reprezintă o modalitate de tratament eficientă a hipertensiunii portale cirogene. Analiza calității vieții pacienților operați, estimată comparativ prin prisma eficacității metodei de corecție chirurgicală practică, a arătat o ameliorare semnificativă a indicelui de calitate a vieții (*tabelul 2*).

După cum era de așteptat, calitatea vieții pacienților în primele 12 luni după transplant hepatic a fost net superioară comparativ cu starea lor preoperatorie. Această creștere calitativă a condițiilor de viață și a vieții de zi cu zi se datorează unor complexe de măsuri terapeutice, organizatorice, sociale, familiale

și comunitare, care permit ameliorarea postoperatorie substanțială a calității vieții acestui contingent de pacienți. Dacă facem referire la sublotul bolnavilor tratați multimodal, cărora perioperatoriu li s-a efectuat și ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene cu risc înalt hemoragic, cu scop de profilaxie a hemoragiilor de geneză portală, datele care urmăresc corelarea dimensiunilor arată un nivel mai înalt al calității vieții versus cei tratați tradițional.

Tabelul 2

Evoluția scorului Karnovski (KRS) de calitate a vieții

| Scor Karnovski | DVA+ SPL+ op. Kaliba | Șunt spleno-renal | TH | p |
|--------------------|----------------------|-------------------|------------|----------|
| KRS preoperatoriu | 72,1 ± 6,6 | 61,6 ± 6,1 | 59,2 ± 4,6 | P ≤ 0,05 |
| KRS postoperatoriu | 78,3 ± 4,1 | 77,5 ± 6,2 | 81,8 ± 6,3 | P ≤ 0,05 |

S-a constatat că la șase luni postoperatorii, nivelul calității vieții acestor pacienți a fost de tip A (de la 71,7% la 80,3%), în lipsa episoadelor de hemoragie variceală, ca mai apoi, la un an postoperatoriu, nivelul vieții să ajungă la limita superioară a tipului B, majoritatea fiind compensați după toate criteriile analizei calității vieții. Dacă preoperatoriu 79% din pacienții operați resimțeau o afectare a calității vieții din cauza reducerii activităților casnice pe care le puteau executa, la 12 luni postoperatorii doar 36% dintre pacienți mai menționau această problemă. Studiul actual arată o relație direct proporțională între tipul tratamentului chirurgical, complicațiile postoperatorii infecțioase și trombotice, starea funcțională hepatică a pacientului și prezența patologiei asociate. Prin prelucrarea datelor obținute, s-a evidențiat că insatisfacția a fost consecința apariției unor complicații postoperatorii: hemoragii intraabdominale, tromboze ax venos splenoportal, supurații (vezi figura).

În majoritatea acestor cazuri (67% pacienți) am remarcat că boala hepatică în relație cu evoluția postoperatorie complicată a avut un impact negativ major asupra calității vieții, manifestată clinic prin decompensarea bolii hepatice (ascită, insuficiență hepatorenală tranzitorie sau progresivă), chiar dacă tratamentul medico-chirurgical aplicat a redus

semnificativ simptomele și riscul vital imediat. Din aceste considerente, este evident că indicatorii de apreciere a severității boli hepatice cronice și de afectare a calității vieții sunt deosebiți de utili în practica clinică și permit alegerea unor scheme terapeutice adecvate și o monitorizare a impactului chirurgical asupra calității vieții pacienților chestionați.

Concluzii

1. Suferința hepatică cronică, atât preoperatorie, cât și postoperatorie, are un impact serios asupra calității vieții bolnavilor.

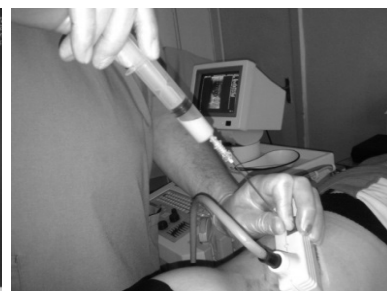
2. Formularul LDQOL 1.0 (Liver Disease Quality of Life) este un instrument util, ușor de folosit și de interpretat în practică, ceea ce facilitează munca medicilor de evaluare a evoluției postoperatorii și conduce în final la conceperea și implementarea unui plan țintit de management preoperatoriu.

3. Îngrijirea preoperatorie și cea postoperatorie, combinate cu tehnici medico-chirurgicale raționale, sunt indispensabile pentru obținerea unei calități a vieții mult ameliorate.

Bibliografie

1. Diaconu C. G. *Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiență renală cronică în stadiul de dializă*. În: AMT, 2010, nr. 4, p. 99-103.
2. OMS, *Les buts de la Santé pour tous. La politique de santé de l'Europe*. Version actualisée. Copenhague, 1991.
3. Vulcu L., Precup I. *Introducere despre necesitatea unei priviri economice asupra sănătății*. În: Acta Medica Transilvanica, Sibiu, nr. 1, 1998, p. 32-38.
4. Romanciuc I. *Calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2013, nr. 5, p. 156-160.
5. Cotârla L. *Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavi renali, dializați cronic*. Rezumat teză de doctorat. Sibiu, 2009, 22 p.
6. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici Gh., Dumbrava V.T. *Hipertensiunea portală la adulți. Protocol clinic național*. Chișinău, 2009, 36 p.
7. Hotineanu V., Cazacov V., Casnaș V. *Sindromul hipertensiunii portale*. Indicații metodice. 2002, p. 3-31.
8. Foster G.R. *Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C*. In: Journal of viral hepatitis. 2009, nr. 16. p. 605-611.
9. Heidarzadeh A., Yousefi-Mashhour M. *Quality of life in chronic hepatitis B and C patients*. In: Journal of hepatitis. 2007, v. 7, p. 67-72.

Complicații postoperatorii



10. Marcellin P. *Hepatitis B and hepatitis C*. In: Liver International, 2009; nr. 29, p. 1-8.
11. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C. et al. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life*. In: Hepatology, 1999; nr. 30, p. 1299-1301.
12. Seeff L.B. *The history of "the natural history" of hepatitis C (1968–2009)*. In: Liver Int., 2009; nr. 29 (1), p. 89-99.
13. Soblonlidsuk A., Silkapit C., Konqsakon R. et al. *Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease*. In: World J. Gastroenterol., 2006; nr. 12 (48), p. 7786-7791.
14. Younossi Z., Kallman J., Kincaid J. *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. In: Hepatology, 2007; nr. 45 (3), p. 806–816.
15. Younossi Z. *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. In: Hepatology, 2007, vol. 45 (3), p. 806–816.
16. Foster G. R., R. D. Goldin, H. S. Thomas. *Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality life in absence of cirrhosis*. In: Hepatology, 1998, vol. 27, p. 209-212.
17. Heidarzadeh A. *Quality of life in chronic hepatitis B and C patients*. In: Journal of hepatitis, 2007, vol. 7, nr. 2, p. 67–72.
18. A. Soblonlidsuk, C. Silkapit, R. Konqsakon et al. *Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease*. In: World. J. Gastroenterol., 2006, vol. 12 (48), p. 7786–7791.
19. Hsu P. C. *Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2011, vol. 16, p. 1440–1446.
20. Sumskiene J. *Disease specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania*. In: World. J. Gastroenterol., 2006, vol. 12 (48), p. 7792–7797.

Vladimir Cazacov,
 conferențiar universitar,
 Catedra 2 Chirurgie,
 USMF N. Testemițanu,
 Chișinău, str. N. Testemițanu
 13/2, ap. 16
 Tel : (022) 791203; mob.: 069143363
 E-mail: cazacov1i@yahoo.com

EVALUAREA MANIFESTĂRILOR CLINICO-PARACLINICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL PRIN DEVASCULARIZAREA AZYGO-PORTALĂ ȘI SPLENECTOMIE

Liudmila TOFAN-SCUTARU¹, Vladimir CAZACOV², Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Maria COJUHARI³, Valeria ALEXA⁴,

¹Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

² Catedra Chirurgie nr. 2, USMF N. Testemițanu,

³ IMSP Spitalul Clinic Republican,

⁴ Facultatea Medicină Generală, USMF N. Testemițanu

Summary

Evaluation of the clinical and paraclinical manifestations in patients with liver cirrhosis after surgical treatment by azygo-portal devascularization and splenectomy

The study group, under which this research has been carried out, is made up of 47 patients who had been diagnosed with cirrhosis of different etiologies and significant splenomegaly within the portal hypertension, complicated with severe hypersplenism. It was noted that before surgery, in all patients was present the severe hypersplenism syndrome, in 48.9 % of the patients was present the hepatocellular insufficiency syndrome, in 27.6% of the patients was present the cholestasis syndrome, in 57.9 % of the patients was present cytolytic syndrome. After surgery, there was an improvement of the blood count indices by increasing the number of red blood cells, platelets, leukocytes and hemoglobin in all patients, was also noticed an improvement of the liver synthetic function with a statistically significant increase of prothrombin and fibrinogen. We also observed clinical improvement and the decrease of the frequency of complications of liver cirrhosis. The surgical approach showed the benefits in the clinical and laboratory evolution of patients with cirrhosis of different etiology and splenomegaly secondary to portal hypertension complicated with severe hypersplenism.

Keywords: *cirrhosis, clinical and paraclinical characteristics, devascularization, splenectomy*

Резюме

Оценка клинических и параклинических проявлений у пациентов с циррозом печени после операции по азиго-портальной деваскуляризации и спленэктомии

Представлены результаты исследования 47 пациентов с диагнозом цирроз печени различной этиологии и значительной спленомегалией, в рамках портальной гипертензии, осложненной тяжелым гиперспленизмом. До операции, в 48,9% случаев отмечен синдром печёночной недостаточности, в 27,6% случаев присутствовал синдром холестаза и в 57,9% случаев – цитолитический синдром. После операции было установлено улучшение общего анализа крови, с повышением количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина у всех пациентов, а также замечено улучшение синтетической функции печени со статистически значимым увеличением уровня протромбина и фибриногена. Также было обнаружено улучшение клинических проявлений и уменьшение осложнений цирроза печени. Хирургический подход к пациентам с циррозом различной этиологии и спленомегалией в рамках портальной гипертензии, осложненной тяжелым гиперспленизмом,

приносит пользу в эволюции клинико-параклинических проявлений.

Ключевые слова: цирроз печени, клинические и параклинические проявления, деваascularизация, спленэктомия

Introducere

- Circa 77% din pacienții cu ciroză hepatică (CH) prezintă sindrom de hipersplenism sever.
- Hipersplenismul sever portal-hipertensiv tratat conservativ are un prognostic rezervat.
- Eficacitatea diferitor metode de tratament necesită evaluare.
- Nu există o tactică curativă universală, unanim recunoscută în abordarea pacienților cu hipersplenism sever portal-hipertensiv.
- Cea mai eficientă metodă curativă la moment rămâne a fi cea chirurgicală.
- Literatura de specialitate denotă eficacitatea postoperatorie a aplicării devascularizării azygo-portale cu splenectomie prin evoluție mai lentă a maladiei hepatice, îmbunătățire a circulației hepatico-portale, diminuare a incidenței complicațiilor și a severității acestora și rezolvarea sindromului de hipersplenism [4, 8].

Astfel, scopul cercetării a fost analiza caracteristicilor clinice și paraclinice la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie în termen de la 6 luni până la 3 ani după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie.

2. Studiarea sindroamelor hepatice de laborator (hepatopriv, imunoinflamator, citolitic, colestatic) la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după tratamentul chirurgical.

3. Determinarea severității bolii după scorul Child-Pugh la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după terapia chirurgicală.

4. Evaluarea complicațiilor cirozei hepatice stabilite la bolnavii cu ciroză hepatică de diferită genă după tratamentul chirurgical.

5. Elucidarea rolului curativ al tacticii chirurgicale (splenectomie cu devascularizarea azygo-portală) la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie și splenomegalie secundară hipertensiunii portale, complicată cu hipersplenism sever.

Materiale și metode de cercetare

Lotul de studiu (LS), în baza căruia s-a efectuat această cercetare, a fost alcătuit din pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică de diverse etiologii

(preponderent virală) și splenomegalie semnificativă în cadrul hipertensiunii portale, complicate cu hipersplenism sever, care au fost internați în secțiile de hepatologie și chirurgie hepato-biliodigestivă ale IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada 2010-2013. În total au fost studiați 47 de pacienți care au fost supuși tratamentului chirurgical în legătură cu rezolvarea splenopatiei portal-hipertensive. Studiul dat este unul retrospectiv. Baza de date a fost realizată recurgând la foile de observație clinică ale pacienților studiați.

Pacienții au fost selectați în baza criteriilor:

1) *de includere* – vârsta peste 18 ani; diagnosticul clinic, biologic și imagistic de ciroză hepatică de diversă etiologie; înainte de intervenția chirurgicală – splenomegalie cu hipersplenism sever, ca urmare a hipertensiunii portale din ciroza hepatică; evaluarea pacienților în termenele de la 6 luni până la 3 ani după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie; valoarea normală a alfa-fetoproteinei.

2) *de exclude* – ascita de alte etiologii decât cea cirotică (de exemplu, ascita carcinomatoasă, peritonita tuberculoasă; ascita pancreatică, biliară, cardiacă etc.); prezența semnelor ecografice care ar fi putut indica carcinomul hepatocelular dezvoltat pe ficat cirotic; insuficiența hepatică acută; boli hematologice asociate.

Lotul de studiu a fost alcătuit din 47 de pacienți care îndeplineau atât criteriile de includere, cât și criteriile de exclude. Din punct de vedere al distribuției pe sexe, 16 pacienți erau de sex masculin (34,05%) și 31 de sex feminin (65,95%), cu vârsta medie de $46,9 \pm 1,9$ ani.

Diagnosticul a fost stabilit în baza principalelor sindroame hepatice, cu efectuarea endoscopiei digestive superioare, a ecografiei organelor abdominale și ecografiei-Doppler a sistemului portal, conform criteriilor și clasificărilor internaționale, elucidate și în *Protocoalele clinice naționale* în domeniul hepatologiei. Sindromul de citoliză a fost evaluat prin determinarea alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST) prin intermediul UV-testelor standard (Germania), în conformitate cu IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). Concentrația alaninaminotransferazei a fost determinată prin metoda cinetică cu ajutorul seturilor de reagenți ale firmei *ELITEH* (Franța), conform instrucțiunilor anexate la test.

Pentru determinarea sindromului de coleastăz au fost cercetate bilirubina totală și cea conjugată prin metoda Jendrassik, fosfataza alcalină prin intermediul testului fotometric standard (Germania), gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP) – cu ajutorul

metodei fotometrică, propuse de Szasz G., Persijn J. (1974). Sindromul insuficienței hepatocelulare a fost analizat prin evaluarea: albuminei – metoda colorimetrică cu bromcresol verde; proteinei generale – metoda biuretului; fibrinogenului – metoda coagulometrică (Clauss), protrombinei – după metoda lui Quick. Gradul de severitate al cirozei hepatice a fost apreciat cuantificat, conform clasificării de prognostic Child-Pugh după următorii parametri: stadiul encefalopatiei hepatice, absența sau prezența ascitei, valoarea bilirubinemiei, albuminemiei, protrombinei după Quick. Clasificarea de prognostic Child-Pugh a inclus clasele: A (5-6 puncte), B (7-9 puncte), C (10-15 puncte).

Datele au fost prelucrate în Programul Microsoft Office Excel 2007. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programului SPSS v. 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Diferențele semnificativ statistice au fost evaluate prin intermediul tabelului „t” Student, testului Mann-Whitney și tabelului lui Fisher de valori χ^2 . Pragul semnificației statistice ales este 95%, ceea ce corespunde unui $p < 0,05$. Valorile medii au fost exprimate prin valoarea medie \pm deviația-standard.

Rezultate obținute

Evaluarea tabloului clinic la pacienții din LS a relevat prezența următoarelor sindroame clinice: astenovegetativ, dolor abdominal, dispeptic, icteric, ascitic, hemoragic.

Sindromul astenovegetativ era prezent la toți 47 de pacienți până la intervenția chirurgicală, iar după aceasta a fost înregistrat la 18 (38,3%). Sindromul dispeptic era prezent la 23 (48,93%) bolnavi înainte de intervenție, după aceasta fiind atestat la 9 (19,14%). În lotul de studiu, sindromul dolor abdominal, atât cu localizare la nivelul rebordului costal drept, cât și la nivelul rebordului costal stâng, l-am constatat la majoritatea pacienților. Durerea postoperatorie la nivelul rebordului costal stâng a înregistrat o dinamică pozitivă – de la 45 (95,7%) cazuri la 6 (12,8%) cazuri. Durerea postoperatorie din rebordul costal drept s-a diminuat de la 41 (87,2%) cazuri la 32 (68,1%).

Sindromul hemoragipar preoperatoriu, caracterizat prin hemoragii gingivale, epistaxis, era prezent la 9 (19,1%) pacienți, pe când postoperatoriu acesta nu s-a înregistrat. Toate aceste sindroame clinice s-au ameliorat semnificativ statistic după tratamentul chirurgical. Doar sindromul icteric nu s-a modificat semnificativ statistic în urma intervenției chirurgicale.

Aprecierea scorului Child-Pugh a stabilit că, înainte de intervenția chirurgicală, 35 de pacienți (74,5%) s-au încadrat în clasa Child-Pugh B și 12

(25,5%) – în clasa A. S-a observat că în termenele de la 6 luni până la 3 ani după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie, a crescut numărul de pacienți care întruneau criteriile pentru clasa Child-Pugh A (21 sau 44,7%) și a scăzut numărul celor din clasa Child-Pugh B (21 sau 44,7%). Totodată, 5 (10,6%) bolnavi progresează spre clasa Child-Pugh C (figura 1).

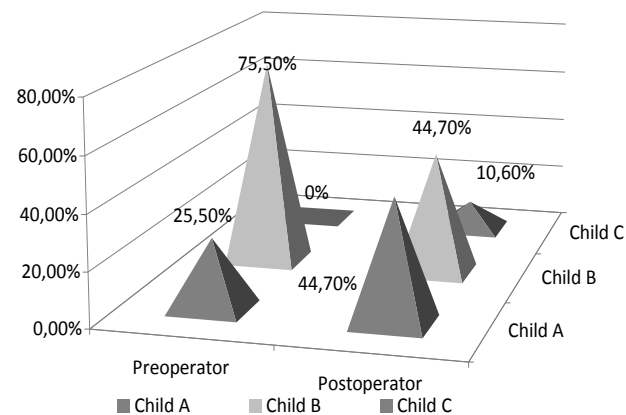


Figura 1. Evoluția pacienților în funcție de scorul Child-Pugh înainte de intervenția chirurgicală și după aceasta

Hemoleucograma analizată la cei 47 de pacienți din LS denotă valoarea medie a trombocitelor de $90,12 \pm 17,8$ /mmc înainte de intervenția chirurgicală și de $217,21 \pm 102,3$ /mmc după aceasta. Media eritrocitelor până la efectuarea devascularizării azygo-portale și splenectomiei era de $3,3 \pm 0,5$ mln. și după aceasta – de $4,1 \pm 0,5$ mln. Valoarea medie a hemoglobinei până la operație era $95,4 \pm 16,1$ g/l, după intervenția chirurgicală – $120,29 \pm 20,3$ g/l. Valoarea medie a leucocitelor până la operație era $3,58 \pm 0,8$ /mmc, după aceasta a crescut până la $5,6 \pm 1,1$ /mmc.

Tabelul 1

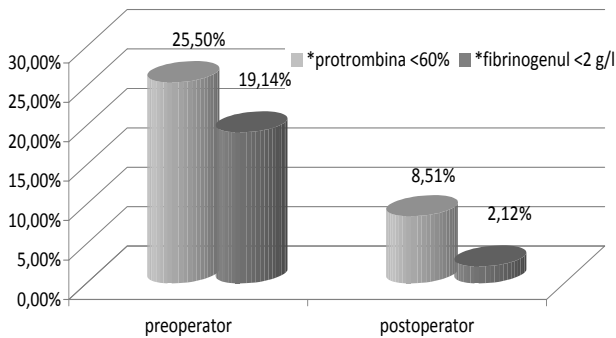
Valorile medii ale indicilor hemoleucogramei, preoperator și postoperator

| Hemoleucograma | Înainte de intervenția chirurgicală (valoare medie) | După intervenția chirurgicală (valoare medie) |
|-----------------------|---|---|
| ***Eritrocite | $3,3 \pm 0,5$ mln | $4,1 \pm 0,5$ mln |
| ***Hemoglobină | $95,4 \pm 16,1$ g/l | $120,29 \pm 20,3$ g/l |
| ***Leucocite | $3,58 \pm 0,8$ /mmc | $5,6 \pm 1,1$ /mmc |
| Neutrofile segmentate | $59,6 \pm 6,8$ % | $61 \pm 5,7$ % |
| Limfocite | $28,66 \pm 4,6$ % | $28,0 \pm 4,6$ % |
| ***Trombocite | $90,12 \pm 17,8$ /mmc | $217,21 \pm 102,3$ /mmc |
| VSH | $11,57 \pm 2,8$ mm/h | $9,9 \pm 3,1$ mm/h |

Notă: *** – $p < 0,001$; diferențe statistic veridice ale indicilor studiați înainte și după intervenția chirurgicală.

După intervenția chirurgicală s-a atestat o majorare statistic semnificativă a eritrocitelor, hemoglobinei, leucocitelor și trombocitelor. Analiza dinamicii limfocitelor, neutrofilelor segmentate și a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), înainte de intervenția chirurgicală și după aceasta, nu a relevat modificări semnificative statistic.

Analiza indicilor sindromului de insuficiență hepatocelulară cercetat la cei 47 de pacienți din LS a arătat că până la intervenția chirurgicală protrombina avea o medie de $71,7 \pm 11,27\%$, iar după tratamentul chirurgical – de $78,7 \pm 8,8\%$, cu o dinamică statistic veridică. Valoarea medie a fibrinogenului până la devascularizarea azygo-portală cu splenectomie era $2,6 \pm 0,8$ g/l, iar după intervenția chirurgicală – $3,1 \pm 0,6$ g/l, indicând o îmbunătățire semnificativă statistic. Valorile medii ale albuminei și proteinei serice au avut o creștere neînsemnată (figura 2).



Notă: * – $p < 0,05$, diferențe statistic veridice ale indicilor studiați înainte și după intervenția chirurgicală

Figura 2. Indicii sindromului de insuficiență hepatocelulară

Evaluând indicii sindromului de citoliză și sindromului de coleastă la cei 47 de pacienți din LS, am observat că intervenția chirurgicală nu influențată semnificativ evoluția acestora.

La pacienții incluși în studiu, până la intervenția chirurgicală, valoarea medie a diametrului venei porte era de $13,4 \pm 0,7$ mm. După operație, se atestă micșorarea semnificativă statistic a diametrului venei porte: $10,0 \pm 1,6$ mm.

În LS a fost analizată frecvența complicațiilor cirozei hepatice. Cea mai frecventă complicație până la intervenția chirurgicală era ascita tranzitorie, care s-a atestat la 45 (95,7%) din pacienții studiați, urmată de varice esofagiene în 38 (80,85%) cazuri, encefalopatie hepatică – 31 (65,95%) cazuri, hemoragia digestivă superioară – 28 (59,57%), gastropatia portal-hipertensivă – 22 (46,8%) cazuri.

Postoperatoriu, la un interval de la 6 luni la 3 ani după intervenția chirurgicală, situația s-a îmbunătățit vădit. Ascita s-a redus substanțial, fiind prezentă la 8 (17,02%) pacienți, varicele esofagiene – la 20 (42,55%) pacienți, encefalopatia – la 10 (21,27%), hemoragia digestivă superioară s-a înregistrat la

5 (10,63%) dintre pacienți, prezența gastropatiei portal-hipertensive s-a stabilit la 8 bolnavi (17,02%). După devascularizarea azygo-portală și splenectomie, frecvența tuturor complicațiilor s-a redus semnificativ statistic.

Hemoragia variceală a fost etiologia dominantă pentru hemoragiile digestive superioare, fiind cauza a 78% din hemoragiile digestive superioare la pacienții cirofici cuprinși în studiu. În conformitate cu clasificarea Forrest, în LS se disting 3 grade de hemoragie digestivă superioară în perioada preoperatorie: Forest I – la 8 (17,0%) pacienți, Forest II – la 18 (38,3%), Forest III – la 2 (4,3%) pacienți. În perioada postoperatorie, rata apariției hemoragiei digestive superioare s-a redus, dar cu creșterea intensității hemoragiei. Respectiv, după intervenția chirurgicală, hemoragie Forest I a fost depistată la 3 bolnavi (6,4%), Forest II – la 1 (2,1%), Forest III nu a fost înregistrată. A fost atestată o diminuare semnificativă statistic a frecvenței hemoragiei, dar cu creșterea severității acestora (figura 3).

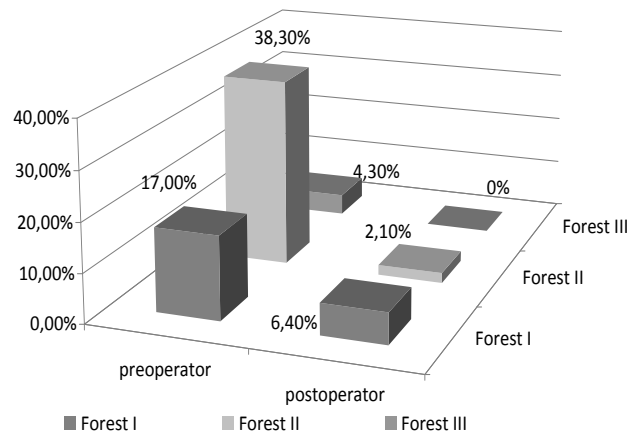


Figura 3. Severitatea hemoragiei digestive superioare până și după intervenția chirurgicală

Discuții

Evaluarea frecvenței sindroamelor clinice atestate la pacienții LS a stabilit o diminuare veridică pentru sindroamele astenovegetativ, hemoragic, dolor abdominal, dispeptic, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate.

În consecința devascularizării azygo-portale cu splenectomie, indicii hematologici s-au ameliorat la circa 60% din pacienții LS. Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care denotă o dinamică pozitivă a indicilor hemoleucogramei după splenectomie în medie la 67-75% din pacienții supuși diferitor proceduri de derivare portosistemică [8, 9].

În lotul de studiu, dintre indicii sindromului hepatopriv au înregistrat o creștere semnificativ sta-

tistică protrombina și fibrinogenul, ceea ce denotă o ameliorare a funcției de sinteză a ficatului.

După devascularizarea azygo-portală și splenectomie, frecvența complicațiilor CH s-a redus în LS semnificativ statistic. După tratamentul chirurgical, în LS se atestă micșorarea semnificativă statistic a diametrului venei porte, ceea ce reflectă beneficiile devascularizării azygo-portale cu splenectomie în privința managementului sindromului de hipertensiune portală.

Stadializarea CH conform clasificării de prognostic Child-Pugh, efectuată la pacienții LS, a stabilit că o mare parte dintre pacienții care întruneau punctajul pentru clasa B înainte de intervenția chirurgicală au trecut în clasa A în intervalul de la 6 luni până la 3 ani după operație, ceea ce denotă o ameliorare clinico-paraclinică certă. Analiza datelor literaturii de specialitate atestă o influență favorabilă a operațiilor decongestive asupra hemocirculației porto-hepatice. Evaluarea complicațiilor CH a determinat în LS micșorarea incidenței hemoragiei digestive superioare (50% înainte și 10% după tratamentul chirurgical). Studiul efectuat de către savanții autohtoni Gheorghe Ghidirim, Igor Mișin, Ion Gagauz, Gheorghe Zastavnițchi a relevat control de durată al varicelor esofagiene și gastrice pentru pacienții cu CH, clasa Child A, care au rezervă funcțională hepatică păstrată până la intervenția chirurgicală [10].

Devascularizarea azygo-portală cu splenectomie influențează o mare parte a indicilor de laborator, ceea ce ne vorbește despre beneficiul acestei metode – îmbunătățirea funcției hepatice, ameliorarea sindromului de hipertensiune portală și diminuarea apariției unor complicații legate de ciroza hepatică.

Concluzii

1. Cercetarea manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după tratamentul chirurgical a relevat o diminuare a sindromelor astenovegetativ, hemoragic, dolor abdominal, dispeptic.

2. Studiarea sindromelor hepatice de laborator la pacienții cu CH după intervenția chirurgicală a stabilit o ameliorare a hemoleucogramei (pentru trombocite, leucocite, eritrocite) și a funcției de sinteză a ficatului (creșterea protrombinei și a fibrinogenului).

3. Aprecierea severității bolii după scorul Child-Pugh a determinat că o mare parte dintre pacienții care întruneau punctajul pentru clasa B înainte de intervenția chirurgicală au trecut în clasa A după aceasta, ceea ce denotă o ameliorare clinico-paraclinică certă în acest lot.

4. Evaluarea complicațiilor cirozei hepatice a determinat micșorarea incidenței hemoragiei digestive superioare (50% înainte și 10% după), dar cu creșterea severității acesteia după intervenția chirurgicală.

5. Abordarea chirurgicală a pacienților cu ciroză hepatică de diferită etiologie și splenomegalie secundară hipertensiunii portale, complicată cu hipersplenism sever, prezintă beneficii în evoluția manifestărilor clinice, indicilor hemoleucogramei și sindromului hepatopriv.

Bibliografie

1. Bosh J., GarciaPagan J. C. *Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension*. In: J. Hepatol., 2000, vol. 32, p. 141-156.
2. Casado M., Bosch J. et al. *Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings*. In: Gastroenterology, 1998, vol. 114, p. 1296-1303.
3. Eugene R. Schiff, Michael F. Sorrell, Willis C. Maddrey. *Shiff's diseases of the liver*. Tenth edition, 2007, p. 27-47.
4. Gheorghe Anghelici, Viorel Moraru, Vladimir Cazacov, Constantin Țibîrnă, Vladimir Hotineanu. *Rolul intervențiilor decongestive în tratamentul complicațiilor hipertensiunii portale cirogene*. În: Arta Medica, 2008, nr. 6, p. 26-29.
5. Gheorghe Ghidirim, Igor Mișin, Ion Gagauz, Gheorghe Zastavnițchi *Transabdominal azygo-portal disconnection for the treatment of esophageal and gastric varices*. In: Arta Medica, 2009, nr. 2, p. 1-6.
6. Greco, L., Lippolis, A. et al. *Current indications for esophageal transection with gastric devascularization in the treatment of hemorrhaging esophageal varices*. In: Minerva Chir., 1997, vol. 52(11), p. 1287-1291.
7. Ikejima K., Takei Y., Honda H. et al. *Leptic receptor – mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat*. In: Gastroenterology, 2002, vol. 122, p. 1399-1410.
8. Mercado M. A., Orozco H. et al. *Diminished morbidity and mortality in portal hypertension surgery: relocation in the therapeutic armamentarium*. In: J. Gastrointest. Surg., 2001, vol. 5(5), p. 499-502.
9. Zhou Y. B. *Doppler color flow imaging for demonstrating changes in portal hemodynamic after Hassab procedure*. In: ChungHua Wai Ko Tsa Chih, 1992, vol. 30(5), p. 295-296.
10. <http://www.netmedic.ro/boli-hepatice/ciroza-hepat-ica>.

Liudmila Tofan-Scutaru,

dr. med., conf. univ.,

USMF N. Testemițanu,

Departamentul Medicină Internă,

Disciplina Gastroenterologie

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 22403528, 22205510; mob.: 068288336

e-mail: tofanscutaru@yahoo.com

SINDROMUL BUDD-CHIARI

Vlada-Tatiana DUMBRAVĂ¹,
Liudmila TOFAN-SCUTARU¹,
Natalia TARAN², Alina TOCAN³,
Maria COJUHAR³, Ludmila BARDIER³,

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Departamentul Medicină Internă, Disciplina Gastroenterologie,

² Laboratorul Gastroenterologie, USMF N. Testemițanu,

³ IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary**Budd-Chiari syndrome**

Budd-Chiari syndrome (BCS) is a condition induced by thrombotic obstruction or hepatic veins nontrombotic with impaired hepatic venous drainage, blood stasis with liver congestion. Imaging may demonstrate obstruction or absence of flow at the level of the major hepatic veins or inferior vena cava.

BCS is a rare disease whose management should follow a step by step strategy. Anticoagulation and medical therapy should be the first line treatment. The indications for transplantation include fulminant hepatic failure, cirrhosis, and the failure of a portosystemic shunt, provided that the underlying disease is associated with a favorable long-term prognosis.

We present a patient aged 26 years with BCS. Clinical and laboratory examination gives dates of decompensated liver cirrhosis. This clinical case related interest by addressing the doctor, difficulty of early diagnosis and the development of liver cirrhosis in evolution of BCS, caused by trauma on a background of chronic liver pathology disease, caused by chronic infection with hepatitis B virus, previously unrated. The peculiarity of the case is to severe complications of inferior vena cava thrombosis vascular system defining the BCS. Given the very serious condition of the patient liver transplantation is one of the most effective methods of treatment.

Keywords: Budd-Chiari syndrome, cirrhosis, portal hypertension, inferior cava vein, liver transplantation

Резюме**Синдром Бадда-Киари**

Синдром Бадда-Киари – это патология, вызванная тромботической или нетромботической обструкцией печеночных вен, с нарушением печеночного венозного оттока, сосудистым стазом и поражением паренхимы печени.

Мы представляем клинический случай пациента в возрасте 26 лет, которому обнаружили синдромом Бадда-Киари. Клиническое обследование и лабораторные данные указывают на признаки декомпенсированного цирроза печени.

Этот клинический случай представляет интерес запоздалым обращением к врачу, трудностью ранней

диагностики и развитием цирроза печени в эволюции с синдромом Бадд-Киари, вызванного травмой на фоне хронической патологии печени вирусной этиологии В, раннее не диагностируемой. Особенность случая заключается в развитии тяжелых осложнений при тромбозе сосудов бассейна нижней полой вены с развитием синдрома Бадда-Киари. Учитывая тяжелое состояние пациента, трансплант печени это единственный эффективный метод лечения.

Ключевые слова: синдром Бадда-Киари, цирроз печени, портальная гипертензия, нижняя полая вена, трансплантация печени

Introducere

Sindromul Budd-Chiari (SBC) este o afecțiune rară, care determină final fatal în lipsa unui tratament optim. SBC prezintă o patologie indusă de obstrucția trombotică sau nontrombotică a venelor hepatice, cu dereglarea drenajului venos hepatic, stază sangvină cu congestia ficatului și caracterizată prin hepatomegalie, ascită și dureri abdominale [1].

SBC este un eponim al obstrucției tractului venos cu afectarea refluxului, independent de nivelul sau de mecanismul obstrucției. Obstrucția venoasă conduce la creșterea presiunii sinusoidale, congestie hepatică pronunțată, necroză progresivă a parenchimei hepatic și necroză hepatocelulară [3, 6]. Prezentarea clinică a SBC depinde de locul, amploarea și rapiditatea instalării obstrucției venelor hepatice.

Prima dată SBC a fost raportat în anul 1845 de către George Budd, care a descris triada clasică: dureri abdominale, hepatomegalie și ascită, în 1899 Hans Chiari a documentat caracteristicile histopatologice ale sindromului.

SBC nu are relație cu sexul și rasa. Incidența SBC la nivel mondial este scăzută – 1:100 mii populație. În SUA, sindromul Budd-Chiari este raportat mai frecvent la sexul feminin și este asociat preponderent cu tulburări hematologice [3, 4]. Printre bolile de ficat primare care au dus la transplant de ficat în Europa, în perioada ianuarie 1988 – decembrie 2009, sindromul Budd-Chiari a constituit 0,8% [10]. Vârsta la care patologia se întâlnește mai frecvent este, de obicei, al treilea sau al patrulea deceniu de viață, deși poate să apară și la copii sau persoane în etate [8].

Cauzele majore de risc pentru sindromul Budd-Chiari sunt [1]:

1. *Cauze frecvente:* a) statut de hipercoagulare moștenit: deficiența de antitrombină III, proteina C și proteina S; mutații pentru factorul V Leiden și pentru protrombină; b) statut de hipercoagulare dobândit: boli mieloproliferative, hemoglobinuria paroxismală nocturnă, sindromul antifosfolipidic, cancerul, sarcina, consumul de contraceptive orale.

2. *Cauze mai puțin frecvente:* a) invazii tumorale din carcinom hepatocelular, renal sau al suprarena-

lelor; b) cauze diverse: aspergiloză, sindrm Behcet, benzi în vena cavă inferior, traume, boli inflamatorii intestinale, terapii cu dicarbazină.

3. Cauze idiopatice.

Sindromul Budd-Chiari reprezintă un grup heterogen de tulburări caracterizat prin obstrucție la nivelul venulelor hepatice, venelor hepatice mari, venei cave inferioare, ori la nivelul atriului drept, care conduc la afectarea refluxului venos. În cazul SBC, ocluzia unei singure vene hepatice este, de obicei, asimptomatică. SBC implică cel puțin două vene hepatice, rezultând congestie venoasă secundară a ficatului [14]. Obstrucția tractului venos hepatic duce la creșterea presiunii sinusoidelor hepatice și la dezvoltarea hipertensiunii portale. În stadii precoce perfuzia venoasă portală a ficatului este dereglată, ceea ce poate duce la tromboza venoasă portală. Urmează stază venoasă și congestie care determină deteriorarea hipoxică a celulelor hepatice parenchimatose adiacente. În plus, injuria ischemică în celulele sinusoidale duce la eliberarea radicalilor liberi și procese exudative în hepatocite, astfel funcția hepatică este afectată în funcție de volumul de stază și hipoxia rezultată. Acest mecanism culminează cu dezvoltarea necrozei hepatocitelor în regiunea centrolobulară, cu fibroză centrolobulară progresivă, hiperplazie nodulară regenerativă și, în cele din urmă - ciroza ficatului. Dacă presiunea în sinusoidale hepatice este redusă prin efectuarea șuntului porto-sistemic sau prin dezvoltarea sistemului venos portal colateral, funcția ficatului se îmbunătățește.

Pacienții cu SBC se pot prezenta cu simptomatologie clinică de diferit grad și intensitate. Tabloul clinic al SBC depinde de amploarea și rapiditatea instalării ocluziei venelor hepatice și de faptul, dacă s-a dezvoltat circulația venoasă colaterală pentru decompresia sinusoidelor hepatice. SBC poate fi clasificat în *fulminant*, *acut*, *subacut* sau *cronic* [15]. Pacienții cu formă fulminantă prezintă encefalopatie hepatică în termen de 8 săptămâni după apariția icterului. În forma acută simptomele sunt de durată scurtă, se determină ascită refractară și necroză hepatică fără formarea de colaterale venoase. Forma subacută, care este cea mai frecventă, are un debut mult mai insidios; ascita și necroza hepatică pot fi minime datorită decompresiei sinusoidelor hepatice de către circulația colaterală venoasă hepatică și portală. Tromboza tuturor venelor hepatice mari determină, de obicei, SBC acut, dar la 1/3 dintre pacienți de poate dezvolta forma subacută. Forma cronică este manifestată clinic prin complicațiile cirozei hepatice [9, 12].

Durerile abdominale, hepatomegalia și ascita sunt prezente în aproape toate cazurile cu sindrom Budd-Chiari. Cu toate acestea, pacienți asimptoma-

tici cu tromboză venoasă hepatică au fost, de asemenea, descriși în 20% dintre cazuri, în care sinusoidale hepatice au fost decomprimate prin colaterale mari porto-sistemice și intrahepatice.

Nauseea, voma și icterul ușor sunt mai frecvente în forma fulminantă și acută, splenomegalia și varicele esofago-gastrice sunt caracteristice pentru formele cronice [7]. Când este obturată vena cavă inferioară dilatarea colateralelor venoase este prezentă pe flancuri, pe spate și de-a lungul membrelor inferioare edemate.

Pentru diagnosticul SBC sunt importante cercetările de laborator și instrumentale. Nivelul transaminazelor poate depăși de 5 ori limita superioară a valorilor normale în forma fulminantă și cea acută a SBC, pe când în forma subacută creșterile sunt mai mici. Fosfataza alcalină și bilirubina serică au valori de asemenea ridicate, paralel cu scăderea albuminei serice. De obicei nivelul proteinei totale în lichidul ascitic este mai mare decât 2,5 g/dl, dar nivelul leucocitelor este, de obicei, sub 500/ μ L [9, 16].

Ecografia Doppler a ficatului cu o sensibilitate și specificitate de 85% sau mai mult, este o tehnică de elecție pentru diagnosticul inițial în cazul suspectării SBC [15]. Tomografia computerizată (TC) permite evaluarea configurației ficatului și hipertrofiei lobului caudal, a ascitei, permeabilității venelor hepatice și a venei cava. Zonele de necroză din ficat sunt mai bine văzute la TC cu contrast. Rezonanța magnetică nucleară depistează tromboza venelor hepatice și poate vizualiza vena cava inferior pe toată lungimea; cu ajutorul acestei metode este posibil de diferențiat forma acută, subacută sau cronică a SBC [2]. Diagnosticul SBC este confirmat prin venografia hepatică, iar în cazurile suspexției obstrucției venelor mici se recomandă biopsia hepatică. Rezultatele indică o congestie venoasă importantă, atrofie celulară centro-lobulară și, posibil, trombi în venulele hepatice terminale [11].

În cazul SBC tratamentul constă în măsuri pentru menținerea permeabilității venoase, cum ar fi tromboliza, decompresia cu ajutorul șunturilor și tratament anticoagulant pe termen lung [10].

Fiind o afecțiune hepatică gravă, pacienților li se administrează terapie specifică pentru tratarea sau atenuarea obstrucției. Astfel, pentru terapia farmacologică se propun anticoagulante, trombolitice și diuretice. Anticoagulantele sunt folosite sub controlul timpului de protrombină și timpului de tromboplastină parțial activată, care trebuie menținute în intervalul terapeutic. Fibrinoliticele sunt folosite pentru a dizolva un tromb intraluminal patologic sau embol care nu a fost dizolvat prin sistemul fibrinolitic endogen. Ele sunt, de asemenea, utilizate pentru prevenirea formării trombilor

recurenți și pentru refacerea rapidă a tulburărilor hemodinamice [4, 8].

Urokinaza este un activator de plasminogen direct care acționează asupra sistemului fibrinolitik endogen și convertește plasminogenul în plasmină, care, la rândul lor degradează cheagurile de fibrină, fibrinogen și alte proteine plasmatică. Diureticele pot fi utile pentru a reduce cantitatea lichidului ascitic, determinând ameliorarea simptomelor, în combinație cu restricții alimentare (limitarea consumului de apă și sodiu) și introducerea sărurilor de potasiu [12].

Tratamentul chirurgical include repermeabilizarea venoasă, care se efectuează prin angioplastie percutanată transluminală, cu sau fără tromboliză farmacologică, care se indică în obstrucția venelor mari, precum și prin efectuarea unor derivații portosistemice [9]. Transplantul hepatic este o altă opțiune terapeutică, fiind considerat tratamentul de elecție pentru SBC cu insuficiență hepatică fulminantă și pentru stadiul terminal al evoluției cronice a bolii – ciroza hepatică [4].

Deci, transplantul hepatic este o șansă pentru pacienții care nu răspund la tratament, cât și pentru acei cu afecțiuni hepatice concomitente, care constituie o frecvență înaltă de complicații hemoragice și trombotice. Conform ultimelor studii, transplantul hepatic a dus la creșterea ratei de supraviețuire la 3 ani în 78% și la 5 ani – în 75% cazuri [2]. Probabil, aceste rezultate sunt datorate inițierii timpurii a tratamentului și administrării anticoagulantelor pe toată durata vieții. Complicațiile care pot surveni după transplantul hepatic în cazul sindromul Budd-Chiari includ tromboză arterială și venoasă, precum și hemoragiile cauzate de terapia anticoagulantă [11].

Prognosticul în SBC s-a ameliorat în ultimii ani, cu toate acestea, depinde foarte mult de afecțiunile preexistente și de necesitatea unui tratament specializat multidisciplinar. Istoria naturală a sindromului Budd-Chiari nu este bine cunoscută. Cu toate că acesta reprezintă o patologie foarte gravă, există câțiva factori asociați cu un prognostic relativ favorabil: vârsta tânără, scorul Child-Pugh mic (≤ 5), absența ascitei sau ascita ușor controlabilă, nivelul scăzut al creatininei serice [1].

Morbiditatea și mortalitatea în sindromul Budd-Chiari sunt, în general, legate de complicațiile insuficienței hepatice și ale ascitei. Complicațiile asociate cu sindromul Budd-Chiari sunt: encefalopatia hepatică, hemoragia digestivă superioară variceală, sindromul hepatorenal. Complicațiile secundare survin în urma hipercoagulării. Peritonita bacteriană spontană este o stare de îngrijorare pentru pacientul cu ascită, mai ales în cazul în care se realizează laparocenteza [6]. Complicațiile trebuie

luate în considerație și în cazul în care pacienților li se administrează trombolitice. Rata de mortalitate este înaltă la bolnavii care dezvoltă insuficiență hepatică fulminantă.

SBC poate duce la dezvoltarea carcinomului hepatocelular sau, din contra, în unele cazuri se poate dezvolta secundar acestuia [8].

Prezentarea cazului

Pacientul C.D., în vârstă de 25 de ani, din Republica Moldova, raionul Ceadâr-Lunga, profesia – zugrav; se internează în IMSP SCR la 06 martie 2014 pentru concretizarea diagnosticului și stabilirea tacticii ulterioare de tratament.

La internare, pacientul a prezentat *sindrom astenovegetativ*: slăbiciune generală, reducerea potențialului de lucru; *sindrom algic abdominal*: dureri localizate în hipocondrul drept, de intensitate moderată, fără iradiere, cu accentuare la efort fizic; senzație de greutate în hipocondrul stâng; *sindrom icteric*: nuanță icterică a sclerelor și tegumentelor; *sindrom ascitic*: mărirea în volum a abdomenului din contul lichidului ascitic; *sindrom hemoragipar*: hemoragii gingivale.

Din anamneză: până în octombrie 2013 se consideră practic sănătos, nu a fost în evidență medicală pentru careva probleme de sănătate, nu este un consumator de alcool, nu fumează. În ultimii 2 ani a căzut de câteva ori de pe motocicletă, dar fără traume și fără alterarea stării generale. Se consideră bolnav din luna octombrie 2013, când, după un accident rutier, au apărut: slăbiciune generală pronunțată, scăderea capacității de muncă, hematurie. Ulterior apar dureri abdominale, localizate în hipocondrul drept, de intensitate moderată, fără iradiere, cu accentuare la efort fizic, senzație de greutate în hipocondrul stâng, observă creșterea în volum a abdomenului. Continuă să lucreze. Starea generală se agravează în dinamică. Observă pierdere ponderală cu aproximativ 10 kg timp de 1 lună, apare icterul tegumentar.

În decembrie 2014, pacientul se adresează primar la medicul de familie, care recomandă internare la Spitalul de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* din Chișinău, unde s-a stabilit diagnosticul de ciroză hepatică de etiologie virală B, stadiul Child-Pugh C. Ulterior, pacientul s-a adresat în instituții medicale private, unde, în urma investigațiilor clinice și paraclinice, a fost diagnosticat cu sindromul Budd-Chiari și s-a suspectat drept cauză eritremia în baza valorilor crescute ale hemoglobinei, 164 g/l, și eritrocitelor, $6,24 \times 10^{12} / l$ (la 05.02.2014).

Este internat în secția de *Hepatologie* pentru concretizarea diagnosticului și stabilirea tacticii ulterioare de tratament.

Examenul clinic obiectiv la internare a evidențiat IMC 18, tegumente subicterice, ascită în cantitate mare, circulație venoasă colaterală de tip portocav, edeme gambiene și semne fruste de encefalopatie hepatică: labilitate emoțională, scăderea capacității de concentrare.

Hemodinamica stabilă (TA – 120/70 mm Hg, FCC – 76/min). Sistemul digestiv: limba umedă, fără depuneri. Palparea superficială evidențiază dureri în hipocondrul drept și sensibilitate crescută în hipocondrul stâng. Simptome de iritare a peritoneului lipsesc. Nu s-au obținut date clinice relevante referitoare la patologia ficatului și a splinei din cauza ascitei în cantitate mare.

Examenul paraclinic în secția hepatologie. Hemoleucograma determină hemoglobina (136 g/l) și eritrocitele ($5,1 \times 10^{12}$ /l) în limitele normelor, indice de culoare 0,38; se constată trombocitoză (419×10^9 /l), leucocitoză ($12,2 \times 10^9$ /l), fără devierea formulei leucocitare spre stânga (neutrofile nesegmentate – 4%, neutrofile segmentate – 68%). Se relevă creșterea vitezei de sedimentare a hematitelor (VSH) – 27 mm/h.

Explorările biochimice au depistat sindrom colestatic: bilirubina totală – 51,9 mmol/l, bilirubina directă – 24,9 mmol/l, bilirubina indirectă – 27,0 mmol/l, gamaglutamiltranspeptidaza – 172,3 U/l (N: 9,0-64,0 U/l), fosfataza alcalină – 200,7 U/l (N: 40-150 U/l); sindrom hepatopriv: proteina totală – 64,6 g/l (N: 64,0-83,0 g/l), albumina serică – 27,2 g/l (N: 35,0-50,0 g/l). Indicii sindromului citolitic – în limitele normalului: ALT – 24,3 U/l (N: 0-55 U/l), AST – 29,5 U/l (5,0-46,0 U/l). Fe seric – 7,6 μ mol/l (9,0-30,4). Se mai determină hiperglicemie – 10,9 mmol/l (N: 3,5-5,5), elevare a fibrinogenului – 6,9 g/l (2-4 g/l), scădere a sodiului seric – 122 mmol/l. Protrombina după Quick – 71% (N: 70-105%).

Stadializarea cirozei hepatice la această etapă a fost Child-Pugh C.

Enzimele pancreatice serice, indicii metabolismului lipidic și probele funcționale renale – în limitele normalului.

Cercetarea markerilor serologici ai hepatitelor virale a evidențiat doar anticorpi anti-HBc sumar pozitivi. Geneza autoimună a patologiei hepatice a fost exclusă. Au fost studiați markerii tumorali: alfa-fetoproteina – 0,756 (N: <10 UI/ml) și CA-19-9 – 28,1 UI/ml (N: 0-40) – în limitele normei, dar CA-125 – 500 UI/ml (N: 0-35) – depășește cu mult norma.

Pacientul a fost consultat de medicul-hematolog. Efectuând cercetarea măduvei osoase, specialistul a exclus patologia hematologică.

Radiografia cutiei toracice determină cordul normal, exclude focare pneumonice și formațiuni de volum. Electrocardiograma: ritm sinus, frecvența contracțiilor cardiace 78 bătăi/minut, axa electrică

a cordului – normală. Ecocardiografia n-a depistat modificări patologice.

Ecografia abdominală a constatat hepatomegalie, splenomegalie moderată, schimbări difuze pronunțate în parenchimul ficatului și al pancreasului, ascită, semne ecografice de colecistită cronică alitiatică. Ecografia duplex color a relevat semne de hipertensiune portală. Scintigrafia planară a ficatului relevă hepatosplenomegalie, schimbări difuze pronunțate în parenchimul ficatului, sugestive pentru ciroză hepatică. Irigoscopia a evidențiat: dolicosigma, dischinezie intestinală spastică. FEGDS constată varice esofagiene de gradul II, gastropatie portal-hipertensivă.

Tomografia computerizată cu contrast (04.02.2014) a constatat: „hepatosplenomegalie. Hipertensiune portală. Ascită. Tromboza venei cave inferioare. Semne computer-tomografice sugestive pentru sindromul Budd-Chiari. Nu se exclude tromboza sau anomalie de dezvoltare a ramurii stângi a venei porte. Limfadenopatie mezenterială, retroperitoneală și pancreato-duodenală”.

A fost efectuată laparoscopie de diagnostic pentru precizarea diagnozei. Datele biopsiei hepatice laparoscopice au confirmat prezența cirozei hepatice micro-macronodulare.

Astfel, pe baza investigațiilor clinice, de laborator și instrumentale, a fost stabilit diagnosticul clinic: sindrom Budd-Chiari. Ciroză hepatică de geneză mixtă (virală B și secundară SBC), faza activă, evoluție rapid progresivă, decompensată, stadiul Child-Pugh C. Encefalopatie hepatică de gradul II. Gastropatie portal-hipertensivă. Pancreatită cronică. Colecistită cronică.

Pe parcursul aflării în staționar, pacientul a primit tratament medicamentos specific cu anticoagulante, antiagregante, diuretice, preparate de potasiu, precum și terapie patogenetică a hipertensiunii portale pentru prevenirea hemoragiei digestive superioare, tratament simptomatic al cirozei hepatice, inclusiv de substituție cu plasmă proaspăt congelată, aminoacizi. S-a recomandat continuarea tratamentului medicamentos în staționar la locul de trai și pacientul a fost inclus în lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Discuții

Acest caz clinic prezintă interes prin adresarea tardivă la medic, dificultatea stabilirii timpurii a diagnosticului și formarea cirozei hepatice în evoluția SBC, cauzat de traumatism pe un fundal de patologie hepatică cronică preexistentă, determinată de infecția cronică cu virusul hepatic B, neevaluată anterior. SBC, având o incidență rară, necesită o abordare complexă în vederea instituirii la timp a tratamentului adecvat.

BCS este o patologie rară, al cărui management trebuie să respecte etapele de strategii. Managementul sindromului Budd-Chiari nereceptiv la tratamentul medical se bazează pe posibilitatea de intervenții ulterioare prin angioplastie/stentare sau șunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS), sau abordări chirurgicale (șuntări sau transplant de ficat) [1]. Tratamentul medical anticoagulant ar trebui să fie prima linie de terapie. Revascularizarea sau TIPS sunt indicate în cazurile fără răspuns la tratamentul medical.

Transplantul hepatic ar trebui să fie indicat ca o terapie de salvare și terapia anticoagulantă trebuie să fie începută la scurt timp după transplant. Cu toate acestea, actualmente lipsesc indicații clare cu privire la momentul aplicării diferitor metode de tratament [4]. Indicațiile pentru transplantul hepatic în SBC includ: insuficiență hepatică fulminantă, prezența cirozei hepatice și eșecul după utilizarea altor metode de tratament, inclusiv TIPS [6]. Transplantul hepatic în SBC este asociat cu un prognostic favorabil pe termen lung. Cu toate că sindromul Budd-Chiari reprezintă o patologie gravă, pacientul studiat are prezenți câțiva factori asociați cu un prognostic relativ favorabil: vârsta tânără și nivelul normal al creatininei serice [8]. Cazul cu SBC raportat are indicații pentru transplant hepatic, care mărește speranța de viață.

Concluzii

1. Diagnosticul SBC trebuie suspectat în următoarele situații clinice:

- afecțiune hepatică cronică rămasă neexplăcată, care este asociată cu dureri abdominale în etajul superior, hepatomegalie și ascită;
- prezența ascitei cu caracter refractar, în contrast cu testele hepatice puțin modificate;
- afectare hepatică la pacienți cunoscuți cu afecțiuni protrombogene;
- agravarea rapidă a stării și apariția spontană a insuficienței hepatice fulminante cu hepatomegalie și ascită, a unei hipertensiuni portale acute;
- evoluție nefavorabilă la un pacient cirotic, cu accentuarea bruscă a hipertensiunii portale.

2. Transplantul hepatic rămâne a fi singura metodă eficientă de tratament în SBC pentru pacienții nonresponderi la tratamentele anterioare și în caz de prezență a cirozei hepatice.

Bibliografie

1. Andrea Mancuso, Luigi Martinelli, Luciano De Carlis, Antonio Gaetano Rampoldi, Giovanni Magenta, Aldo Cannata, Luca Saverio Belli. *Budd-Chiari syndrome management: Lights and shadows*. In: World J. Hepatol., 2011, October 27; nr. 3(10), p. 262-264. ISSN 1948-5182.
2. Aydinli M., Bayraktar Y. *Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis*. In: World J. Gastroenterol., May 21, 2007; nr. 13(19), p. 2693-2696.
3. Chaudhuri M., Jayaranganath M., Chandra V.S. *Percutaneous recanalization of an occluded hepatic vein in a difficult subset of pediatric Budd-Chiari syndrome*. In: *Pediatr. Cardiol.*, Jun 2012; nr. 33(5), p. 806-810.
4. Darwish Murad S., Plessier A., Hernandez-Guerra M., Fabris F., Eapen C.E., Bahr M.J. et al. *Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome*. In: *Ann. Intern. Med.*, Aug. 4, 2009; nr. 151(3), p. 167-175.
5. de Franchis R. *Evolving consensus in portal hypertension*. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. In: *J. Hepatol.*, 2005; nr. 43, p. 167.
6. Denninger M.H., Chait Y., Casadevall N. et al. *Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors*. In: *Hepatology*, 2000; nr. 31, p. 587.
7. Janssen H.L., Garcia-Pagan J.C., Elias E. et al. *Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel*. In: *J. Hepatol.*, 2003; nr. 38, p. 364.
8. Kage M., Arakawa M., Kojiro M., Okuda K. *Histopathology of membranous obstruction of the inferior vena cava in the Budd-Chiari syndrome*. In: *Gastroenterology*, 1992; 102, p. 2081.
9. Khuroo M.S., Al-Suhaybi H., Al-Sebayel M., Al-Ashgar H., Dahab S., Khan M.Q. et al. *Budd-Chiari syndrome: long-term effect on outcome with transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Oct. 2005; nr. 20(10), p. 1494-1502.
10. Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla and Françoise Roudot-Thoraval. *The Burden of liver disease in Europe*. EASL, 2013.
11. Marudanayagam R., Shanmugam V., Gunson B., Mirza D.F., Mayer D., Buckels J. et al. *Aetiology and outcome of acute liver failure*. In: *HPB (Oxford)*, 2009; nr. 11(5), p. 429-434.
12. Montano-Loza A.J., Tandon P., Kneteman N., Bailey R., Bain V.G. *Rotterdam score discriminates early mortality and surgical shunting prolong transplant-free survival in Budd-Chiari syndrome*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Sep. 1, 2009.
13. Moucari R., Rautou P.E., Cazals-Hatem D. et al. *Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors*. In: *Gut.*, Jun. 2008; nr. 57(6), p. 828-835.
14. Rautou P.E., Angermayr B., Garcia-Pagan J.C., Moucari R., Peck-Radosavljevic M., Raffa S. et al. *Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: maternal and fetal outcomes*. In: *J. Hepatol.*, Jul. 2009; nr. 51(1), p. 47-54.
15. Segev D.L., Nguyen G.C., Locke J.E., Simpkins C.E., Montgomery R.A., Maley W.R. et al. *Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis*. In: *Liver Transpl.*, Sep. 2007; nr. 13(9), p. 1285-1294.
16. Valla D.C. *Primary Budd-Chiari syndrome*. In: *J. Hepatol.*, Jan. 2009; nr. 50(1), p. 195-203.

Liudmila Tofan-Scutaru,

dr. med., conf. univ., USMF Nicolae Testemițanu,
 Departamentul Medicină Internă,
 Disciplina Gastroenterologie,
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
 Tel.: 22403528, 22205510; mob.: 068288336
 e-mail: tofanscutaru@yahoo.com

HEPATOCARCINOMUL CELULAR: RĂSPÂNDIRE, FACTORI DE RISC ȘI OBȚIUNI DE TRATAMENT

Natalia TARAN¹, V.-T. DUMBRAVA²,
Liudmila TOFAN-SCUTARU²,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Departamentul Medicină Internă,
Laboratorul Gastroenterologie,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
N. Testemițanu, Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Gastroenterologie

Summary

Hepatocellular carcinoma: spreading, risk factors and treatment options

Liver cancer ranks the 6th place in the structure of oncological morbidity (749000 new cases) and third in cancer mortality structure (692000), representing 7% of all cancer cases. HCC represents more than 90% of primary liver cancer, being the primordial public health problem worldwide. Globally, approximately 54% of HCC cases causally relate to viral hepatitis B (400 million people), 31% of cases are caused by viral hepatitis C (170 million people infected) and the rest – 15% have other causes. The basic treatment of HCC is surgical. When properly selected, candidates resection and liver transplantation offers the best option for development (5-year survival rate is achieved in 60-80% of cases) and there are methods of choice in patients with early-stage tumors.

Keywords: viral chronic hepatitis, liver cirrhosis, liver transplantation, hepatocellular carcinoma, risk factors, treatment methods

Резюме

Гепатоцелюлярная карцинома: распространенность, факторы риска и варианты лечения

Рак печени занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости (749000 новых случаев) и 3-е место в структуре онкологической смертности (692000 случаев) и составляет 7% всех случаев рака. На ГЦК приходится более 90% первичных раковых опухолей печени, что представляет большую проблему здравоохранения во всем мире. В мире около 54% случаев ГЦК связаны с гепатитом В (им страдает 400 млн. человек), 31% случаев обусловлены гепатитом С (им заражено 170 млн. человек), а остальные 15% приходятся на другие причины. Основное лечение ГЦК — хирургическое. У хорошо подобранных кандидатов резекция и трансплантация печени обеспечивают наилучшие исходы (5-летняя выживаемость достигает 60–80%) и служат методом выбора у пациентов с ранней стадией опухоли.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, трансплантация печени, гепатокарцинома печени, факторы риска, методы лечения

Introducere

Cancerul hepatic ocupă locul 6 în structura morbidității oncologice (749.000 de cazuri noi) și locul trei în structura mortalității oncologice (692.000), constituind 7% din toate cazurile de cancer [1, 5, 13]. Hepatocarcinomul celular (HCC) reprezintă mai mult de 90% din cancerele primare de ficat, fiind o problemă de sănătate publică majoră în întreaga lume [1, 5, 13]. Peste 80% din aceste cazuri se întâlnesc în Extremul Orient, Africa sub-sahariană și Malaysia – arii cu incidență crescută de infecții virale B și C, principalii factori de risc ai HCC [5, 9]. Incidența HCC este semnificativ mai mare la bărbați (de 2,4 ori mai mare decât la femei). În ultimele decenii s-a înregistrat o creștere a mortalității de HCC la bărbați în mai multe țări (Austria, Danemarca, Germania, Grecia, Irlanda, Portugalia, Norvegia, Spania, Elveția, Marea Britanie), iar în unele state se atestă reducerea mortalității (Finlanda, Franța, Italia, Țările de Jos, Suedia) [1, 5, 13]. HCC reprezintă aproximativ 5% din toate indicațiile de transplant hepatic (TH) în lume (9).

Etiologia maladiei și factorii de risc

Aproximativ 90% din cazurile de HCC sunt asociate cu factori de risc cunoscuți. Cel mai frecvent, acești factori sunt hepatita cronică virală (B sau C), consumul de alcool, precum și expunerea la aflatoxină. Global, aproximativ 54% de cazuri de HCC sunt asociate cu virusul hepatitei B (400 de milioane de persoane afectate), 31% din cazuri sunt cauzate de virusul hepatitei C (170 milioane de oameni infectați), iar restul 15% provin din alte cauze. Un factor de risc important pentru HCC este ciroza hepatică, care poate fi cauzată de hepatite cronice virale, alcool, boli metabolice congenitale.

Studii prospective pe termen lung au demonstrat că riscul de dezvoltare a HCC la pacienții cu ciroză este de aproximativ 1-8% pe an (2% la pacienții cu ciroză pe fundal de virus hepatic B și 3,8% la cei cu ciroză cauzată de virusul hepatic C) [4, 10]. Dezvoltarea HCC la bolnavii cu ciroză este influențată de severitatea bolii hepatice (trombocitopenie mai puțin de 100×10^9 , prezența varicelor esofagiene), vârsta înaintată și sexul masculin [5, 10]. Studii recente atestă că riscul de cancer hepatic crește direct proporțional cu hipertensiunea portală (măsurare directă) [5, 15].

Predictori independenți ai HCC sunt: seropozitivitatea prin e-antigen al VHB (AgHBe) [5, 8], încărcătura virală mare [8], genotipul C al virusului hepatitic B (VHB) [5, 8]. O metaanaliză a demonstrat un risc crescut de HCC la pacienții infectați cu virusul hepatitic C, genotipul 1b [5, 14]. Printre alți factori de risc trebuie de menționat hemocromatoza (HCC se dezvoltă la 45% dintre bolnavi, cel mai frecvent pe

fundal de ciroză) [5], ciroza hepatică prin deficit de α 1-antitripsină, boala Wilson (dar numai în prezența cirozei) [5]. Obezitatea, diabetul zaharat și steatoza hepatică cresc riscul de dezvoltare a HCC [5, 12], însă mecanismul dezvoltării este necunoscut [5]. Dovezile epidemiologice privind implicarea fumatului în dezvoltarea HCC sunt controversate [5, 18], dar date recente indică în mod direct că fumatul este un cofactor [11, 15, 18].

Frecvența HCC la purtătorii adulți de VHB, precum și la cei cu un istoric familial de HCC este de 0,1-0,4% pe an [5, 7, 8]. Informațiile cu privire la frecvența HCC la pacienții cu VHC sunt contradictorii. Într-un studiu recent din SUA s-a constatat că bolnavii cu VHC dezvoltă HCC în cazul fibrozei în punți, în absența cirozei (*Metavir* F3) [10]. Deoarece evoluția de la fibroza severă la ciroză nu poate fi determinată cu precizie, EASL de asemenea recomandă screeningul și la pacienții cu fibroză F3 [2, 5]. Eficacitatea tratamentului la pacienții care au obținut un răspuns virusologic susținut în hepatita cronică virală C și seroconversia AgHBe, sau suprimarea ADN-ului VHB, reduce riscul de HCC, dar nu-l exclude [5, 8]. Informații despre frecvența HCC la pacienții cu boli hepatice cronice, în absența cirozei hepatice de etiologie virală, cum ar fi steatohepatita nonalcoolică și cea alcoolică, hepatita autoimună, hemocromatoza ereditară, deficitul de α 1-antitripsină și boala Wilson, sunt limitate [5, 13, 20]. Cu toate acestea, dovezile disponibile sugerează ideea că în aceste boli HCC se dezvoltă, de obicei, după instalarea cirozei [2, 5].

Profilaxie

O măsură de prevenire primară a HCC este vaccinarea în masă a populației împotriva hepatitei virale B [4]. OMS recomandă vaccinarea împotriva hepatitei B a tuturor nou-născuților, precum și a persoanelor care fac parte din grupul de risc [20]. O metaanaliză a studiilor retrospective a demonstrat că la pacienții cu hepatită virală C, riscul de HCC scade în cazul răspunsului virusologic susținut pe fundal de tratament antiviral [7]. Date care ar arăta că terapia antivirală poate preveni sau întârzia dezvoltarea HCC, după evoluția spre ciroză, sunt insuficiente [5, 7].

Screening

Pacienții cu risc crescut de HCC urmează a fi incluși în programe de screening. Screeningul ar trebui să fie realizat în toate grupurile de risc de către specialiști cu experiență, folosind ecografie abdominală la fiecare 6 luni. Acesta este recomandat pentru pacienții cu hepatită cronică virală B, la care riscul de HCC este păstrat în legătură cu factorii inițiali, precum și la bolnavii cu hepatită cronică virală C cu fibroză avansată sau ciroză hepatică, chiar și

după obținerea răspunsului virusologic susținut. Este primordial screeningul pentru HCC la pacienții incluși în lista de așteptare pentru transplant hepatic (TH), pentru a identifica și monitoriza progresarea tumorii și a ajuta la stabilirea priorităților pentru transplant [6, 18].

Excepție. În următoarele cazuri, se recomandă un interval mai scurt între examinări (3-4 luni): 1) diametrul nodulului identificat ≤ 1 cm (monitorizare în dinamică); 2) efectuarea rezecției sau terapiei locoregionale.

Teste serologice

AFP (α -fetoproteina) este cel mai sensibil biomarker de HCC. Se atestă că nivelul constant ridicat de AFP este un factor de risc pentru HCC [5, 9]. De remarcat faptul că AFP este efectuată în principal cu scop de diagnosticare, și nu pentru screening.

Metode de investigații

Pentru screeningul HCC sunt folosite teste serologice și tehnici imagistice. Cele mai utilizate metode de diagnosticare la moment sunt: 1) diagnosticul cu ultrasunet, caracterizat acceptabil printr-o sensibilitate de 58-89% și specificitate de 90%, 2) AFP.

Date cu privire la evoluția HCC, indică faptul că o importanță primordială pentru prognostic îl au astfel de factori clinici ca: *statutul tumorii* (numărul și dimensiunea leziunilor, prezența invaziei vasculare, răspândirea extrahepatică), *funcția hepatică* (conform clasificării Child-Pugh, bilirubina serică, albumina, hipertensiunea portală, ascita) și *starea generală a pacientului* (scor ECOG privind clasificarea și prezența simptomelor) [3, 5]. Etiologia HCC nu are valoare independentă de prognostic [16].

Tratament

Tratamentul de bază al HCC este cel chirurgical. La candidații selectați corect, rezecția și TH oferă varianta cea mai bună de evoluție (rata de supraviețuire de 5 ani este atinsă în 60-80% cazuri) și sunt metode de elecție la pacienții cu tumori în stadiu timpuriu [9, 12]. Rata de supraviețuire de 5 ani a pacienților cu HCC < 2 cm constituie 66%, pentru tumorile cu un diametru de 2-5 cm – 52%, iar pentru tumorile mai mari de 5 cm – 37%. Focarele multiple, de asemenea, afectează supraviețuirea: după rezecția unei tumori unice, rata de supraviețuire la 5 ani este de 57%, rezecția a trei sau mai multe focare – 26%. Invazia vasculară este cunoscută ca un predictor de recidivă și supraviețuire joasă, fiind direct implicată în diferențierea histologică și mărimea tumorii primare.

Invazia vasculară macroscopică se atestă la 20% din tumorile cu un diametru de 2 cm, la 30-60% dintre nodulii de 2-5 cm în diametru și până la 60-90% la noduli \geq de 5 cm [5, 9, 12]. Diseminarea tumorii

trebuie apreciată prin tomografie computerizată sau RMN de ultimă generație. Ecografia intraoperatorie permite depistarea nodulilor cu diametru de 0,5-1,0 cm și este considerată standartul de investigare pentru depistarea nodulilor suplimentari și planificarea rezecției anatomice [5].

Lipsa de organe pentru transplant face ca pacienții cu HCC eligibili pentru TH să aștepte o greafă disponibilă o perioadă îndelungată, interval în care pot dezvolta contraindicații pentru transplant, îndeosebi din cauza evoluției afecțiunii maligne. Strategiile destinate rezolvării acestei probleme constau în: 1) prioritizarea pacienților cu HCC și 2) încetinirea evoluției afecțiunii maligne prin chemoembolizare transarterială (TACE), ablație locală cu radiofrecvență (RFA) sau combinația acestora [5, 9].

Transplanul hepatic de la donator viu este o metodă alternativă la pacienții cu perioada de așteptare mai mare de 6-7 luni, deschide noi orizonturi pentru studierea indicațiilor lărgite în cadrul programelor renumite de cercetare. Determinarea stadiului bolii înainte de transplant trebuie să includă: 1) tomografia computerizată abdominală dinamică, 2) RMN, 3) TC a cutiei toracice, 4) scintigrafia osoasă.

Pacienții cu ciroză hepatică și un singur nodul HCC < 5 cm în diametru sau maximum 3 noduli fiecare < 3 cm diametru reprezintă grupul cu cel mai bun prognostic posttransplant (supraviețuire la 4 ani > 80%, la 5 ani – 75%, comparabilă cu cea a bolnavilor fără HCC). Acestea reprezintă criteriile clasice de includere a pacienților cu HCC pe listele de așteptare pentru TH, cunoscute sub numele de *criteriile Milano* [9, 12]. Pacienții eligibili pentru TH sunt cei cu tumori care îndeplinesc criteriile Milano, fără metastaze sau macroinvazie vasculară.

O lungă perioadă de așteptare pe lista de transplant favorizează evoluția HCC (creșterea dimensiunilor tumorale și depășirea criteriilor Milano, apariția metastazelor) și apariția contraindicațiilor de transplant. Pentru a soluționa această problemă, sistemul MELD alocă puncte adiționale pentru prioritizarea pacienților cu HCC [5, 9].

Recent s-a demonstrat că TH poate fi efectuat cu rezultate similare și în cazul pacienților cu HCC în afara criteriilor Milano: tumoră unică cu diametrul maxim de 6,5 cm sau cel mult 3 tumori, cea mai mare cu diametrul < 4,5 cm (suma diametrelor tumorale < 8,5) (criteriile Universității California, San Francisco – *UCSF criteria*) [5, 9, 12].

TACE (chemoembolizarea transarterială), RFA (ablația locală cu radiofrecvență) sau combinația acestora, efectuate în scopul încetinerii evoluției HCC, reprezintă o strategie cost-eficientă de menținere a candidaților cu HCC pe listele de așteptare, cu respectarea criteriilor Milano [5, 9], îndeosebi în programele

de transplant caracterizate printr-o perioadă lungă de așteptare.

Pentru bolnavii cu HCC și ciroză compensată (clasa Child Pugh A), indicația este controversată. Deși unele studii indică o supraviețuire superioară a pacienților transplantați comparativ cu cei rezecați [9, 11, 12], din cauza numărului insuficient de grefe disponibile pentru transplant, numeroși autori sugerează rezecția chirurgicală ca prima linie de tratament în aceste cazuri, TH rămânând o procedură de salvare eficientă în cazul recidivei maligne postrezecție [9, 11, 12].

O problemă specifică candidaților cu ciroză hepatică și HCC este cea a *diagnosticului corect al leziunii maligne*. Acesta se realizează pe baza *criteriilor histologice* (considerate standard de aur) sau *noninvazive (imagistice)*: leziune nodulară cu diametrul de minim 1 cm, prezentând hipervascularizație în faza arterială la 2 tehnici imagistice cu administrare de contrast (ecografie, tomografie computerizată sau rezonanță magnetică) sau hipervascularizație arterială și *wach-out* (fenomen de „spălare”) în faza portală la o singură tehnică imagistică. Numeroase tumori de dimensiuni mici (sub 2 cm) nu îndeplinesc criteriile noninvazive de diagnostic. În aceste condiții, biopsia ghidată imagistic este crucială pentru stabilirea corectă a diagnosticului și a indicației de transplant, deși prezintă numeroase riscuri [5, 9, 12].

Totuși, în cazul invaziei macrovasculare, prognosticul de supraviețuire de 5 ani poate varia între 70% și 40%. De aceea, până la aprobarea acestor criterii, este necesar de apreciat preoperatoriu markerii invaziei vasculare [5, 19]. Este recomandat de exclus din listele de așteptare pacienții cu invazie macrovasculară sau diseminare extrahepatică.

Examinare în dinamică

La pacienții cu ciroză hepatică, la care ecografic s-au depistat noduli ≤ 1 cm în diametru, ecografia abdominală se va efectua la fiecare 4 luni pe parcursul primului an, iar în următorii ani – la fiecare 6 luni.

La bolnavii cu ciroză, diagnosticarea HCC cu noduli de 1-2 cm în diametru este bazată pe criterii noninvazive sau pe biopsie ghidată imagistic. În cazul rezultatelor insuficiente sau la identificarea unui nodul în creștere, sau în cazul unor suspiciuni la contrastare, este recomandată biopsia ghidată repetată. Pentru identificarea tumorilor de 1-2 cm în diametru în diagnosticarea HCC, este suficient un criteriu radiologic cu o singură metodă de vizualizare (CT sau RMN) [2].

La persoanele cu ciroză și noduli ≥ de 2 cm în diametru, diagnosticul de HCC poate fi stabilit numai printr-o metodă de vizualizare. La aceștia, pentru confirmarea diagnosticului, sunt suficiente două

tehnică imagistică sau o combinație de un rezultat pozitiv al unei metode imagistice și nivelurile AFP > 400 ng/ml. În orice alte circumstanțe, o biopsie hepatică este obligatorie.

Clasificarea stadiilor HCC este folosită pentru prognosticul rezultatelor și selectarea tacticii de tratament. În evoluția HCC, principalii factori de prognostic sunt: 1) stadiul tumorii, 2) funcția hepatică și 3) statusul funcțional general.

Stadiul timpuriu al HCC (stadiul A după BCLC) corespunde cu o tumoare solitară, cu dimensiuni peste 2 cm, sau 3 noduli mai mari de 3 cm în diametru, ECOG 0 și stadiul A sau B după Child-Pugh.

Tumoarea în stadiu timpuriu poate avea prognostic favorabil de vindecare prin așa metode ca: a) rezecția, b) transplantul, c) ablația transcutanată.

Rezecția – metodă invazivă de primă intenție la pacienții cu tumoare solitară și funcție hepatică păstrată bine, pentru care criteriu definitoriu este nivelul normal al bilirubinei în combinație cu gradient presional în vena hepatică nu mai mare de 10 mm Hg sau numărul trombocitelor de cel puțin 100000/mcl, criteriilor de la Milano (≤ 3 noduli ≤ 3 cm), sau hipertensiune portală ușoară, care nu corespund cu criteriile de selecție pentru transplantare, necesită comparare prospectivă cu metodele locoregionale de tratament. Mortalitatea perioperatorie în cazul rezecției hepatice la pacienții cu ciroză hepatică este estimată la 2–3 %. Complicația principală a rezecției este recidiva tumorii, caracterul căreia influențează alegerea tacticii ulterioare de tratament și evoluția. Mediana supraviețuirii pacienților cu stadiu timpuriu al HCC la 5 ani după rezecție, transplant hepatic sau ablație locală la candidații selectați, constituie 50–70% [5, 9].

Ablația locală cu radiofrecvență (RFA) se consideră standartul terapeutic la pacienții cu tumori 0–A conform BCLC, la care tratamentul chirurgical nu este indicat. Ablația locală este considerată metodă de primă intenție la bolnavii cu stadiu timpuriu al HCC, la care tratamentul chirurgical este imposibil. După ablație locală, drept factor prognostic important, de rând cu dimensiunile tumorii și răspunsul la tratament, servește clasa A după Child-Pugh [5, 12, 17]. Ablația cu radiofrecvență este recomandată în majoritatea cazurilor drept metodă de bază în cazul tumorilor mai mici de 5 cm, cu rezultate net superioare. În cazul tumorilor mai mici de 2 cm (BCLC 0), ambele metode asigură răspuns terapeutic în mai mult de 90% cazuri, cu evoluție favorabilă pe timp îndelungat [5, 9].

Stadiul intermediar al HCC (stadiul B după BCLC). La pacienții cu stadiul intermediar, netratați (BCLC B, tumori asimptomatice multifocale fără semne de invazie) mediana de supraviețuire constituie 16 luni [5] sau 49% în 2 ani [3].

TACE (chemoembolizarea transarterială) este una dintre cele mai utilizate metode de tratament primar neresectabil al HCC [5, 9] și metodă de terapie recomandată ca primă intenție la pacienții cu stadiu intermediar al bolii [3, 5, 9]. Chemoembolizarea este recomandată celor cu stadiul B după BCLC, tumori asimptomatice multifocale fără invazie vasculară și fără diseminare extrahepatică. Chemoembolizarea nu este recomandată pacienților cu stadiu decompensat al bolii, disfuncție hepatică exprimată, invazie macroscopică și diseminare extrahepatică a tumorii. Nu este recomandată embolizarea fără citostatice.

Tratamentul cu sorafenib reprezintă standartul terapiei sistemice a HCC. Este indicat pacienților cu funcție hepatică păstrată (stadiul A după Child-Pugh) și stadiul avansat al tumorii (BCLC C), de asemenea celor cu tumoare progresivă în cadrul tratamentului locoregional [5, 9].

Monitorizarea pacienților

Pentru determinarea răspunsului terapeutic, trebuie apreciat nivelul markerilor biologici (de exemplu, alfa-fetoproteina). Pentru evaluarea răspunsului peste 1 lună după rezecție, tratament locoregional sau sistemic, se recomandă TC sau RMN.

Investigațiile în dinamică privind recidiva se recomandă ca primă metodă de vizualizare la 3 luni, pe parcursul primului an, apoi la fiecare 6 luni, cel puțin 2 ani. Apoi se recomandă ecografia la fiecare 6 luni. Pentru evaluarea timpului până la progresare, se indică TC și/sau RMN la fiecare 6-8 săptămâni [5].

Bibliografie

1. Bosetti C., Boffetta P., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C. *Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004*. In: *Hepatology*, 2008; nr. 48, p. 137–145.
2. Bruix J., Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 53, p. 1020–1022.
3. Cabibbo G., Enea M., Attanasio M., Bruix J., Craxi A., Camma C. *A metaanalysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma*. In: *Hepatology*, 2010; nr. 51, p. 1274–1283.
4. Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lee C.M., Lin S.M. et al. Taiwan Hepatoma Study Group. *Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study*. In: *J. Nat. Cancer Inst.*, 2009; nr. 101, p. 1348–1355.
5. *EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. European Association for the Study of the Liver European Organisation for Research and Treatment of Cancer. In: *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 56, p. 908–943.
6. El-Serag H.B. *Hepatocellular carcinoma*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2011; nr. 365, p. 1118–1127.
7. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. *Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors*. In: *J. Hepatol.*, 2008; nr. 48, p. 335–352.

8. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J. *Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease*. Cancer In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 130, p. 678–686.
9. Irinel Popescu. *Transplantul hepatic*. 2011, București: Editura Academiei Române, 361 p.
10. Lok A.S., Seeff L.B., Morgan T.R., Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Curto T.M. et al. *Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease*. In: *Gastroenterology*, 2009; nr. 136, p. 138–148.
11. Marrero J., Fontana R., Fu S., Conjeevaram H., Su G., Lok A. *Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma*. In: *J. Hepatol.*, 2005; nr. 42, p. 218–224.
12. Mazzaferro V., Bhoori S., Sposito C., Bongini M., Langer M., Miceli R. et al. *Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience*. In: *Liver Transpl.*, 2011; nr. 17, p. S44–S57.
13. National Cancer Institute. *PDQ levels of evidence for adult and pediatric cancer treatment studies*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.
14. Raimondi S., Bruno S., Mondelli M.U., Maisonneuve P. *Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis*. In: *J. Hepatol.*, 2009; nr. 50, p. 1142–1154.
15. Ripoll C., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N., Burroughs A. et al. *Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis*. In: *J. Hepatol.*, 2009; nr. 50, p. 923–928.
16. Simon R.M., Paik S., Hayes D.F. *Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers*. In: *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009; nr. 101, p. 1446–1452.
17. Singal A.G., Volk M.L., Jensen D., Di Bisceglie A.M., Schoenfeld P.S. *A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus*. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010; nr. 8, p. 280–288.
18. Trichopoulos D., Bamia C., Lagiou P., Fedirko V., Trepo E., Jenab M. et al. *Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study*. In: *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011; nr. 103, p. 1686–1695.
19. Vibert E., Azuolay D., Hoti E., Iacopinelli S., Samuel D., Salloum C. et al. *Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor*. In: *Am. J. Transplant.*, 2010; nr. 10, p. 127–137.
20. World Health Organization. *Hepatitis B vaccines*. Weekly epidemiological record of the World Health Organization, 2009; nr. 84; p. 405–420.

Natalia Taran, dr. med.,
Catedra Medicină Internă,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, str. Teilor 11, ap. 77
Tel.: 022768752; mob.: 079257616
e-mail: natalita_taran@yahoo.com

PRIMUL TRANSPLANT HEPATIC ORTOTOPIC DE LA DONATOR AFLAT ÎN MOARTE CEREBRALĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Vladimir HOTINEANU¹, Adrian HOTINEANU¹,
Grigore IVANCOV², Serghei BURGOCP,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA⁴, Victor COJOCARU⁵,
Elena MORARU², Dumitru TALPĂ²,

¹Catedra Chirurgie nr. 2, USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican,

³Laboratorul Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv,
Catedra Chirurgie nr. 2, USMF N. Testemițanu,

⁴Clinica medicală nr. 4, USMF N. Testemițanu,

⁵Catedra Anestezie și Reanimare, USMF N. Testemițanu

Summary

The first orthotopic liver transplantation from brain-dead donor

Liver transplantation is a complex, time-consuming operation that requires vascular reconstruction of the hepatic artery, the portal vein, and the hepatic venous system. A number of complications can be anticipated after transplantation including perioperative, and surgical complications, and immunologic and infectious disorders. A liver transplant may involve the whole liver, a reduced liver, or a liver segment. Segmental transplant allows two recipients to be transplanted from one cadaveric donor.

Keywords: liver transplantation, donor, recipient

Резюме

Первая ортотопическая трансплантация печени от донора со смертью мозга в Республике Молдова

Трансплантация печени является сложной, трудоемкой операцией, которая требует сосудистую реконструкцию печеночной артерии, портальной вены и печеночной венозной системы. После трансплантации можно ожидать ряд осложнений, в том числе периоперационных, хирургических, иммунологических и инфекционных расстройств. Пересадка печени может включать всю печень, долю печени или сегмент печени. Сегментарная трансплантация позволяет разделить двум реципиентам от одного трупного донора.

Ключевые слова: трансплантация печени, донор, реципиент, иммуносупрессия

Introducere

Transplantul de ficat poate fi singura cale de a salva viața pacienților cu boli cronice hepatice în faza terminală și insuficiență hepatică acută, atunci când nu există opțiuni alternative de tratament. Îmbunătățirea calității vieții și durata de supraviețuire sunt principalele obiective ale transplantului de ficat. Deoarece rata mortalității după transplant hepatic este de la 10% la 15% în primul an, ar trebui să fie luați

în considerație pentru transplant numai acei pacienți care au o speranță de viață mai mică de doi ani, din cauza bolii lor hepatice cronice. Evaluarea completă a candidatului pentru transplant poate dura mai multe săptămâni sau luni, iar pacientul trebuie să aștepte o perioadă diferită de timp înainte de a primi un organ de la un donator decedat. Astfel, indicații pentru includerea pacienților în lista de așteptare, în stadiul terminal al bolii hepatice, sunt: MELD \geq 15 și Child- Pugh \geq 7 puncte [1].

Transplantul de ficat de la cadavru presupune o supraviețuire a bolnavului de > 80% la 5 ani și reprezintă standardul de aur de tratament în stadiul final al bolii hepatice. Deoarece necesitatea de organe de la cadavre depășește disponibilitatea lor, transplantul de ficat de la donator în viață a fost acceptat în majoritatea țărilor lumii. Prelevarea de organe după moartea cerebrală este o sursă predominantă pentru transplant, chiar dacă moartea cerebrală reprezintă doar un procent mic din toate cauzele decesului.

Limita de organe de la donatori aflați în moarte cerebrală a impus extinderea criteriilor de acceptare a donatorului. Vârsta, steatoza, hepatita virală serologic pozitivă, aflarea îndelungată în terapie intensivă și afecțiunile maligne în antecedente la donator sunt subiecte de dezbatere semnificative în ultimii ani. Durata ischemiei reci sau calde este identificată ca factor important de risc independent pentru mortalitate postoperatorie [2].

Donatorul aflat în moarte cerebrală

Selectarea donatorului. Potențialul donator aflat în moarte cerebrală este investigat de către coordonatorul de transplant, fiind apoi raportat la Agenția de transplant. Informația care trebuie să fie obținută de coordonatorul de transplant este reflectată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Informația despre donator

| |
|--|
| ABO |
| Vârsta și sexul donatorului |
| Masa și talia donatorului |
| Cauza morții |
| Timpul aflării în spital |
| Istoricul bolii, starea generală la moment, inclusiv TA, necesitatea de inotropi |
| Statusul pulmonar |
| Screeningul virusologic (hepatita, HIV etc.) |
| Istoricul vieții (inclusiv tumori, infecții) |
| Istoria chirurgicală |
| Dependența de droguri, alcool |
| Studierea funcției hepatice |
| Rezultatele de imagistică preoperatorie |

Chirurgul, pe baza datelor obținute despre donator, stabilește posibilitatea recipientului de a

primi ficatul dat. Uneori posibilitatea transplantului de ficat de la donator este stabilită intraoperatoriu sau după biopsie hepatică.

Extinderea criteriilor de donator. Dezvoltarea rapidă a transplantului hepatic pune problema deficitului de donatori de organe. De aceea, au fost propuse unele criterii la donatori marginali, fapt care va lărgi posibilitățile de donare a organelor [4, 5].

Riscul recipientului de nonfuncție transplant este mai mare, în acest caz este necesar de a reduce semnificativ timpul de ischemie rece [6].

Asociația Medicală Germană *Bundesarztekammer* a stabilit următoarele criterii de extensie a donatorilor marginali: vârsta >65 ani, șederea în ATI >7 zile, indexul masei corporale >30, steatoza macroveziculară < 60%, natriemia >165, ALT, AST > de 3 ori de la limita normei, bilirubina 30 mg/ml, serologia pozitivă HBV, HCV, tumori maligne extrahepatice în anamneză, [6]. Prezența unuia sau a doi factori nu influențează semnificativ funcția transplantului, dar asocierea a 3 și mai mulți factori este periculoasă pentru supraviețuirea recipientului [7, 8].

În ultimii ani, pentru a majora numărul de donatori, se practică prelevarea de ficat de la bolnavi aflați în stop cardiopulmonar. Donatorul în stop cardiopulmonar va fi mai tânăr de 45 de ani, cu ischemie caldă mai puțin de 15 min., ischemie rece mai puțin de 10 ore [9, 10]. Pentru această grupă specială de pacienți, recuperarea este fără speranță, ei fiind hemodinamic instabili, dar nu indeplinesc criteriile de moarte cerebrală. Ei sunt transportați în sala de operație, unde este continuat tratamentul intensiv. Se pregătesc perfuziile cu soluție de prezervare, sol. heparină 300 un/kg, 1000 mg de hidrocortizon. Se declară moartea biologică, timp de 5 min. se introduc i/v preparatele respective și se retrage ficatul donatorului. Timpul critic de la declararea morții donatorului și reperfuzia organului prin aortă și vena mezenterică inferioară este de până la 15 min. [11, 12].

Managementul preoperatoriu al donatorului.

Conducerea unui potențial donator este efectuată de o echipă de medici reanimatologi, în frunte cu coordonatorul de transplant. Odată ce a fost identificat un donator și a fost obținut acordul, un coordonator de transplant este permanent la fața locului, pentru a da sfaturile necesare. Pacienții în moarte cerebrală pot suferi tulburări fiziologice severe, datorate unor evenimente, cum ar fi „răspunsul Cushing” și diabetul insipid. În timpul morții cerebrale, organele donatoare sunt supuse unor riscuri care ar trebui să fie diagnosticate urgent și tratate agresiv. În *tabelul 2* sunt prezentate unele dintre cele mai frecvente sindroame întâlnite la acești donatori și managementul acestora până la prelevarea organului.

Managementul donatorului aflat în moarte cerebrală

| Problema | Managementul | Obiective |
|----------------------------|--|--|
| Hipotensiune | Transfuzii, dopamin, levotiroxin, epinefrin. | Întreținerea perfuziei adecvate a organelor donatorului |
| Hipertensiune | Beta-blocante sau alte antihipertensive | Prevenirea prejudiciului acut hipertensiv asupra organelor |
| Hipoxie | Stimularea diurezei și oxigenarea adecvată a organelor | Menținerea oxigenării adecvate a organelor |
| Diabet insipid | Tratament cu dextroză | Evitarea hipernatriemiei |
| Acidoză | Tratament cu bicarbonat | Evitarea acidozei organelor |
| Instabilitate hemodinamică | Prelevare urgentă | Minimizarea timpului de prejudiciu adus organelor |

Conservarea organelor. Scopul păstrării organului este de a menține viabilitatea grefei donatorului și a permite restabilirea funcției normale a organului. Depozitarea la rece și perfuzarea cu soluție rece este metoda-standard de conservare a ficatului. Ea se bazează pe principiul că hipotermia reduce activitatea metabolismului enzimatic și încetinește moartea celulelor, dar în timpul procesului apare edemul celular, care este împiedicat prin adăugarea diferitor substanțe în lichidul conservant. Soluțiile de prezervare *Euro Collins* (Universitatea din Wisconsin), histidină-triptofan ketoglutarat (HTK), citrat de Marshall hipertonic (HOC), Kustodiol și Celsior sunt câteva dintre perfuzantele utilizate în conservarea ficatului.

Prezentarea cazului clinic

Recipient. Pacienta C. V., 31 de ani. Gr. sangvină A(II)Rh +. BMI = 20kg/m². Bolnavă de 4 ani de ciroză hepatică de etiologie virală mixtă HBV+HDV. Timp de un an se află în lista de așteptare. Ultimele 6 luni – stare generală cu agravare, ascită avansată, disfuncție hepatică progresivă; ultimele 2 luni este internată în secția de hepatologie, apoi în secția de chirurgie. În pofida tratamentului efectuat, boala progresează, se atestă hemoragie din varicele esofagiene repetată.

Este diagnosticată cu ciroză hepatică de etiologie virală mixtă HBV+HDV. Faza activă, evoluție progresivă. Child-Pugh C (10 puncte); MELD = 24 puncte. Hipertensiune portală IIB, splenomegalie. Hipersplenism gr. II. Varice esofagiene, ascită.

După stabilirea diagnosticului și a indicațiilor pentru transplant hepatic, pacienta a fost inclusă în lista de așteptare. A fost investigată ca potențial recipient de ficat.

I. Analize de laborator

1. Analiza generală a sângelui:

2. Analiza biochimică a sângelui:

| | 25.02.14 | 4.03.14 | 7.03.14 | | 25.02.14 | 4.03.14 | 7.03.14 |
|--------------|----------|---------|---------|----------------------|----------|---------|---------|
| Hb | 118 | 101 | 98,9 | Ureea | 7,0 | 5,1 | 6,2 |
| Er | 4,09 | 3,44 | 3,37 | Creatinina | 55,8 | 50,9 | 51,4 |
| Reticulocite | 3,2 | | | Proteina | 62,9 | | 59,6 |
| Trombocite | 86,2 | 43 | 36,3 | Albumina | 20,2 | 20,5 | 21,1 |
| Leucocite | 2,2 | 1,3 | 1,57 | ALT | 48,7 | | 35,1 |
| Mielocite | | | | AST | 70,4 | | 62,7 |
| Nesegmentate | 5 | 6 | 12 | Amilaza | 35,9 | | |
| Segmentate | 69 | 62 | 41 | GGT | 87,8 | | 95,4 |
| Eozinofile | | 1 | 2 | FosfAlc | 136,5 | | 87,8 |
| Bazofile | | | | Lipaza | 74,2 | | |
| Limfocite | 22 | 16 | 31 | Glucosa | 8,3 | | |
| Monocite | 4 | 15 | 14 | Bilirubina totală | 146,1 | 97,2 | 79,5 |
| VSH | 34 | 32 | 38 | Bilirubina directă | 99,3 | 69,2 | 58,8 |
| Ca | 2,19 | | | Bilirubina Indirectă | 46,8 | 28 | 20,7 |
| Na | 124,3 | 122,5 | 126,7 | Protrombin | 54 | 74 | 44,5 |
| K | 3,8 | 4,1 | 4,4 | INR | 1,75 | | 2,09 |
| Cl | 92 | 86,4 | 90,4 | TTPA | 46 | 45 | 29 |
| Cholesterol | 4,5 | | | Fibrinogen | 4,0 | 3,4 | 3,6 |

II. Investigații imagistice

1) Tomoangiografia computerizată a abdomenului: TC tablou ciroză hepatică. Ascită. Splenomegalie. Formațiuni de volum în ficat nu se determină. Aspect TC a arterei hepatice și venei porte normal (fără anomalii de bifurcație).

2) Scintigrafia poliincidentală a ficatului: modificări severe difuze caracteristice de ciroză hepatică. Splenomegalie.

3) Ecografia: ficatul contur clar, neregulat, structura neomogenă; dimensiuni: lob drept – 11 cm; lob stâng – 8 cm; lob caudat – 3 cm. Perihaptic se vizualizează lichid liber (ascită). Vena portă – 15 mm, vena splenică – 10 mm, permeabilă în regim Power doppler. Colaterale portosistemice prezente. În cavitatea abdominală – lichid liber.

Concluzie: schimbări difuze în parenchimul ficatului de tip fibroză hepatică. Splenomegalie. Semne ecografice de HTP.

4) Spirometrie: normă.

5) Ecografia Doppler duplex color a sistemului portal: vena portă – 13,2 mm, flux hepatopetal. Venele hepatice – 8-9 mm, flux bifazic. Splina – 183x76 mm; vena lienală – 9,4 mm, complianța respiratorie diminuată. Flux hepatopetal. Indice de congestie – 0,09 (nesemnificativ majorat). Raport spleno-portal – 65% (moderat majorat). Indice vascular portal – 8 (exprimat diminuat). Indicele HTP – 2,4 (exprimat moderat).

6) R-scopia cutiei toracice: fără patologie.

7) ECG: ritm sinusal cu fr. 75. AE intermediară.

8) Ecografia cordului: cavitățile cordului nu sunt dilatate. Aparatul valvular este intact.

Donator. Femeie de 59 de ani, care acum 2 zile a suportat accident vascular cerebral. Hemoragie intracerebrală cu erupere în sistemul ventricular. După efectuarea EEG, a angiografiei cerebrale s-a constatat moarte cerebrală. Analiza generală și biochimică a sângelui – în limitele normei, markerii hepatici negativi, HIV negativ. Din anamneză rudele neagă careva boli cronice, maligne etc. La ora 21.00 a fost începută operația de prelevare multiorganică: laparotomie cu inspecția macroscopică a ficatului și a viscerelor. Ficatul are un aspect macroscopic normal, date de patologii concomitente nu s-au depistat. A fost luată decizia de a efectua prelevare de ficat și rinichi.

Începutul prelevării propriu-zise – colecistectomie, urmată de disecția și ligatura coledocului distal. S-a identificat și ligaturat artera pilorică și cea gastroduodenală (cât mai lung, ceea ce permite la momentul transplantării verificarea fluxului sangvin prin artera hepatică sau trombozarea acesteia). În continuare se identifică și se ligaturează arterele gastrică stângă și splenică, evidențiindu-se trunchiul celiac. A fost evidențiată aorta la nivel infradiafragmatic prin secționarea pilierului diafragmatic drept.

Lățuirea aortei infradiafragmatică are ca scop izolarea viscerelor abdominale ce urmează a fi prelevate, în vederea perfuzării lor într-o circulație izolată, după momentul “cross-clampingului”.

A fost canulată vena mezenterică inferioară, controlând supravezicolic prezența canulei la nivelul venei porte. S-a disecat aorta infrarenală prin ligatură și secționarea arterei mezenterice inferioare și s-a disecat circumferențial cât mai aproape de bifurcația acesteia. La acest nivel se canulează aorta după ligatura distală, verificând permeabilitatea canulei prin aspirare și injectare a unui bolus de ser fiziologic. Se evidențiază vena cavă inferioară la nivelul formării ei din cele două vene iliace comune. Se administrează sistemic un bolus de heparină (300 UI/kg corp). Urmează momentul “cross-clampingului”, reprezentat de oprirea cordului prin:

- clamparea aortei infradiafragmatică (ligatură);
- perfuzarea organelor abdominale cu soluție de preservare rece prin canulele plasate în vena portă (1 ml/g țesut hepatic) și aortă (3 ml/g țesut hepatic);
- secționarea venei cave inferioare juxtacardiac în porțiunea ei intrapericardică și la nivel infrarenal și refrigerarea viscerelor abdominale prin umplerea cavității abdominale cu gheață sterilă; de asemenea, se plasează o pensă pe rădăcina mezenterului (în cazul în care nu se prelevează intestin).

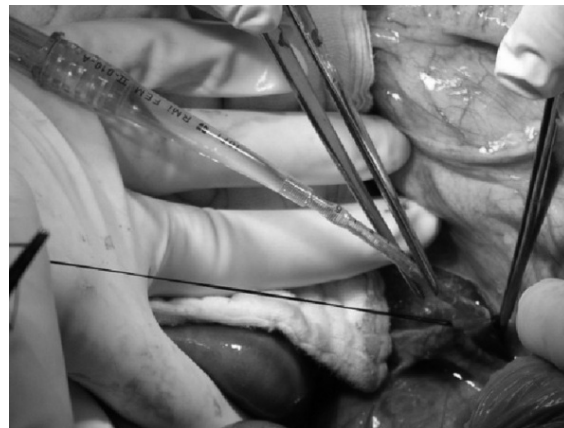


Figura 1. Canularea v. mezenterice inferioare

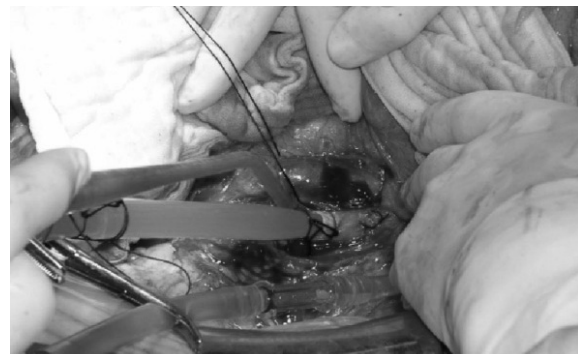


Figura 2. Canularea aortei infradiafragmatice

După "cross-clamping", a fost efectuată hepatectomie totală în bloc cu patch diafragmatic, cu venă cavă inferioară retrohepatică, prin secționarea circumferențială a acesteia juxtacardiac și apoi infrahepatic deasupra ostiilor venelor renale; se secționează vena portă, cu păstrarea unui fragment venos cât mai lung atașat grefei; a fost disecat trunchiul celiac până la originea sa aortică, recoltându-se în bloc cu patch aortic.

Back table. Diafragma este atent disecată pe vena cavă inferioară, se leagă orice venă frenică. Cava infrahepatică este disecată. Vena suprarenală dreapta și orice altă ramură sunt legate. Vena portă este disecată, cu ligatura oricărei ramuri mici de-a lungul cursului său până la bifurcare. Vena portă este apoi canulată cu tub intravenos. Artera este disecată în segmente de aortă spre splenică și apoi splenică spre artera gastroduodenală.

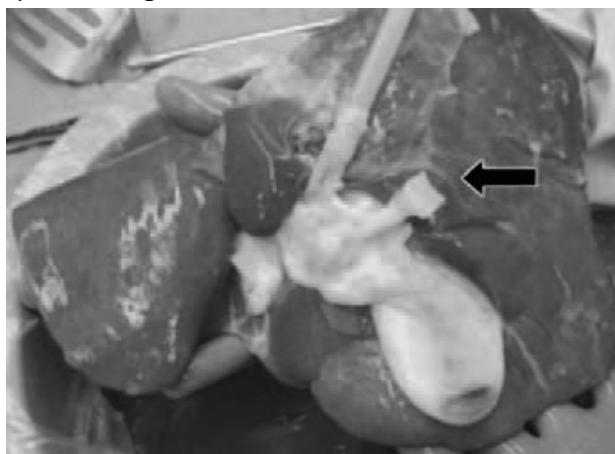


Figura 3. Artera hepatică la donator

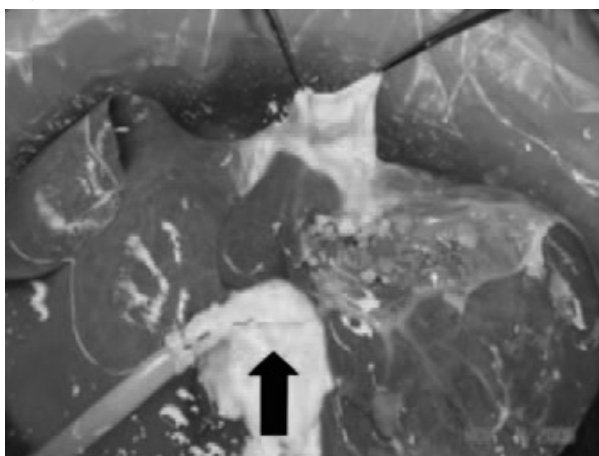


Figura 4. Vena cavă inferioară

Ficatul se pune în soluție de preservare rece și gheață, apoi este transportat în sala de operație pentru recipient.

Operația la recipient. Transplant hepatic ortotopic cu ficat integru de la donator aflat în moarte cerebrală

Recipientul se află în decubit dorsal. Prelucrarea pielii de la gât până la pubis. Incizia pielii bisubcos-

tală bilateral, prelungită în sus pe linia mediană. La inspecția cavității peritoneale se determină ciroză hepatică micro-macronodulară. Ficatul considerabil micșorat în dimensiuni. Ascită 10 litri. În rest viscerale au aspect macroscopic normal.



Figura 5. Ficatul cirotic al recipientei

Ligamentul rotund este disecat, ligamentul falciform este luat în jos spre venele suprahepatice și vena cavă inferioară. Sunt plasate retractoare subcostale, expunerea venelor hepatice. Ligamentul triunghiular stâng este luat în jos și segmentul lateral stâng retras medial. Este mobilizată atent vena portă. Canalul cistic și artera sunt legate. Se expun arterele hepatice, vena portă și calea biliară principală. Acestea sunt legate și divizate. Se expune segmentul retrohepatic al venei cave și venele hepatice. Se clampează venele hepatice, iar vena cavă inferioară se clampează longitudinal – hepatectomie, hemostază minuțioasă. Venele suprahepatice și vena cavă inferioară sunt pregătite pentru anastomoză. Anastomozele sunt realizate în următoarea succesiune: vena cavă și venele suprahepatice, vena portă, artera hepatică. Apoi se realizează reconstrucția tractului biliar.



Figura 6. Anastomoză vena cavă inferioară donator - vena cavă recipient



Figura 7. Anastomoză vena portă donator – vena portă recipient



Figura 8. 1 – anastomoză artera hepatică comună donator – artera hepatică proprie recipient; 2 – anastomoză biliară T-T



Figura 9. Aspect final

Diagnosticul postoperatoriu: ciroză hepatică micro-macronodulară, de etiologie virală mixtă HBV+HDV. Faza activă, evoluție progreivă, decompensată. Child-Pugh C = 10 puncte, MELD = 24 puncte. Hipertensiune portală gr. III. Varice esofagiene gr. II, splenomegalie, hipersplenism sever. Ascită avansată. Transplant hepatic ortotopic cu ficat integru de la donator aflat în moarte cerebrală.

Perioada postoperatorie favorabilă. Pacienta s-a aflat în secția ATI 11 zile.

Imunosupresia

- 1) Intraoperatoriu: sol. simulect 20 mg i/v
- 2) a 4-a zi: a) Sol. simulect 20 mg i/v; b) tab. cellcept 1000 mg 2 ori pe zi
- 3) Din a 5-a zi: a) tab. prograf 1 mg 2 ori pe zi; b) tab. cellcept 1000 mg 2 ori pe zi.

Pe parcursul spitalizării a fost determinat nivelul tacrolimusului în sânge:

1. 7 zi 2,1 (10-15)
2. 12 zi 4,9 (10-12)
3. 16 zi 6,9 (10-12)
4. 20 zi 6,8 (10-12)
5. 24 zi 5,1 (10-12)
6. 32 zi 8,8 (8-10)
7. 2 lună 8,7 (8-10)
8. 3 lună 6,7 (6-8)

Terapia antivirală:

1. Tab. zefix 100 mg 2 ori pe zi.
2. Tab. valsyte 450 mg 1 p. 2 ori pe zi.

Funcția hepatică postoperatorie

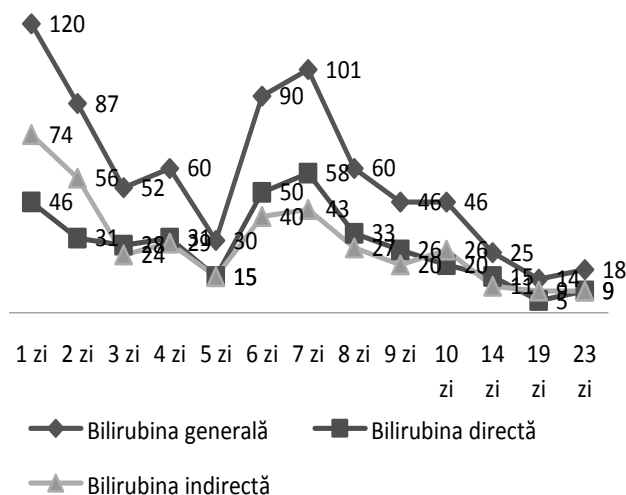


Figura 10. Dinamica bilirubinei postoperatorii

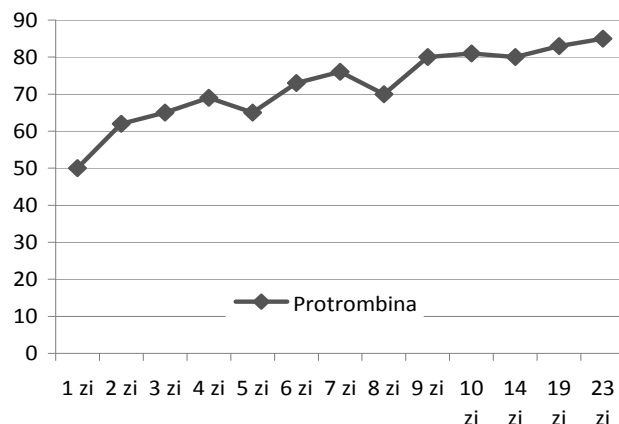


Figura 11. Dinamica protrombinei postoperatorii

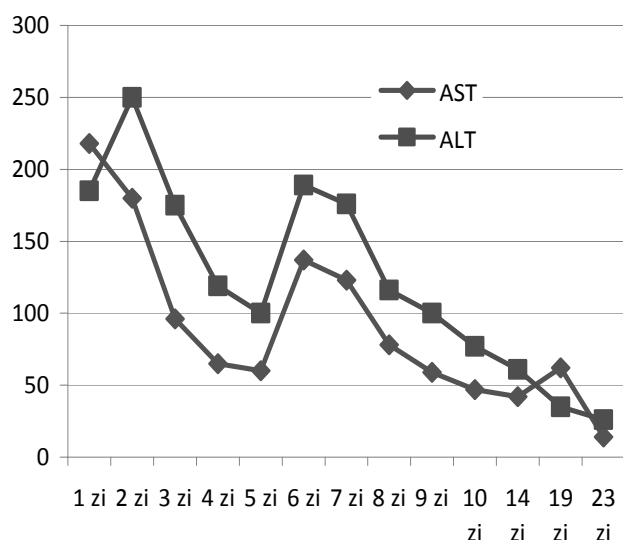


Figura 12. Dinamica AST și ALT postoperatorii

Toată perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Pacienta a fost externată la a 23-a zi postoperatorie.

Concluzii

1. Transplantul hepatic este o metodă chirurgicală definitivă de tratament al bolilor hepatice în faza terminală.

2. Transplantul hepatic de la donator aflat în moarte cerebrală cu ficat integru este o operație extrem de complicată, dar oferă o perioadă postoperatorie mult mai favorabilă decât în cazul de transplant hepatic cu hemificat direct de la donator viu.

Bibliografie

1. Carithers R.L. Jr. *Liver transplantation*. American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Liver Transpl.*, 2000, Jan.; nr. 6(1), p. 122-135.
2. Annual Report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplant Data: 1990-1999*. UNOS, Richmond, VA and the Division of Transplantation, Bureau of Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2000.
3. Adam R., McMaster P., O'Grady J.G. et al. European Liver Transplant Association. *Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry*. In: *Liver Transpl.*, 2003; nr. 9, p. 1231-1243.

4. Mutimer D.J., Gunson B., Chen J. et al. *Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus*. In: *Transplantation*, 2006; nr. 81, p. 7-14.
5. Pokorny H., Langer F., Herkner H. et al. *Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients*. In: *Clin. Transplant*, 2005; nr. 19, p. 532-536.
6. Bundesaärztekammer [German Medical Association]. *Richtlinien zur Organtransplantation nach x16 TPG, Aenderung*; In: *Deutsches Aerzteblatt*, nr. 101, 2004, p. A246-A247. <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Richtidx/Organ/organtransplantation.pdf>.
7. Busutil R.W., Tanaka K. *The utility of marginal donors in liver transplantation*. In: *Liver Transpl.*, 2003; nr. 9, p. 651-663.
8. Briceno J., Solorzano G., Pera C. *A proposal for scoring marginal liver grafts*. In: *Transpl. Int.*, 2000; nr. 13. Suppl. 1, p. S249-S252.
9. Lee K.W., Simpkins C.E., Montgomery R.A., Locke J.E., Segev D.L., Maley W.R. *Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors*. In: *Transplantation*, 2006; nr. 82, p. 1683-1688.
10. Mateo R., Cho Y., Singh G., Stapfer M., Donovan J., Kahn J. et al. *Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data*. In: *Am. J. Transplant.*, 2006; nr. 6: p. 791-796.
11. Ethics Committee, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Recommendations for nonheartbeating organ donation*. A position paper by the Ethics Committee, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. In: *Crit. Care Med.*, 2001; nr. 29, p. 1826-1831.
12. Potts J.T., Herdman R. *Non-Heart-Beating Organ Transplantation: Medical and Ethical Issues in Procurement*. Washington, DC: National Academies Press; 1997.

Vladimir Hotineanu, dr. hab. med., prof. univ.,
Om Emerit, Laureat al Premiului de Stat,
membru corespondent al AȘ RM
Catedra Chirurgie nr. 2,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165
Tel.: 373-22-205523; mob.: 068470434
e-mail: catedra2chirurgie@gmail.com,
serghei81@mail.ru

STEATOZA HEPATICĂ NONALCOOLICĂ ȘI TRANSPLANTUL HEPATIC: CONTROVERSE, REZULTATE ȘI PROGRESE

Angela PELTEC¹, Adrian HOTINEANU²,
Vladimir HOTINEANU², Vlad BRAȘOVEANU³,
Vlada DUMBRAVA¹, Natalia TARAN¹,
Grigorii IVANCOV²,

¹Clinica Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF N. Testemițanu, ²Clinica Chirurgie Biliopancreatică, Departamentul Chirurgie, USMF N. Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova;

³Clinica de Chirurgie și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation: controversies, results and progress

Nonalcoholic fatty liver disease affects a substantial proportion of the general population worldwide. This high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease has important consequences in the donor selection process for liver transplantation, and in the post transplant period given the high recurrence rate of disease. De novo NAFLD can also occur in the allograft of patients transplanted for non-NAFLD liver disease. Predictors for NAFLD post-transplant recurrence include obesity, hyperlipidemia and diabetes as well as steroid dose after liver transplantation. A polymorphism in PNPLA3 that mediates triglyceride hydrolysis is linked to pre-transplant risk of obesity and has also been linked to post transplant NAFLD risk. This paper reviews the implications of NAFLD in both the pre- and post-liver transplantation setting.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, liver transplant

Резюме

Неалкогольный стеатоз печени и трансплантация печени: противоречия, результаты и перспективы

Значительная часть населения в мире страдает неалкогольным стеатозом печени. Высокая распространенность неалкогольного стеатоза печени имеет важные последствия в процессе отбора доноров для трансплантации печени. Неалкогольный стеатоз поражает пересаженную печень реципиентов, которые не страдали этой патологией до пересадки. Факторы, влияющие на развитие неалкогольного стеатоза печени после трансплантации, включают ожирение, гиперлипидемию и диабет, а также использование высоких доз стероидов после трансплантации. Генетический полиморфизм PNPLA3, влияя на гидролиз триглицеридов, связан с риском ожирения перед трансплантацией и риском неалкогольного стеатоза печени после трансплантации. В настоящем обзоре литературы рассматривается влияние неалкогольного стеатоза печени на состояние пациентов перед и после трансплантации.

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени, трансплантация печени

Introducere

Transplantul de ficat este singura opțiune de tratament pentru pacienții cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal. Cu toate acestea, lipsa de organe rămâne o problemă gravă și rata anuală de deces este de 113,6 de pacienți de pe lista de așteptare la 1000 pacient-ani cu risc (United Network for Organ Sharing at www.unos.org). Multe centre de transplant de ficat au fost nevoite să modifice criteriile de acceptabilitate pentru donatori, pentru a crește volumul de organe donate. Modificările criteriilor de donator au fost aplicate pentru transplantul de ficat de la donator în moartea cerebrală, care au fost extinse și au inclus donatori mai în vârstă, donatorii cu ischemie prelungită, donarea după moartea cardiacă, cei cu ficat infectat cu anumite virusuri, donatori obezi și cei cu steatoză hepatică [1]. Cu toate acestea, din cauza deficitului de donatori de ficat disponibili, nu există o altă alternativă decât acceptarea donatorilor de ficat suboptimali, cum ar fi cei cu infiltrarea grăsoasă a ficatului.

Transplantul de ficat de la donator viu (LDLT) a fost efectuat prima dată la copii, în 1989, ca răspuns la lipsa de organe de la donatori pediatrici [2, 3]. Între timp, transplantul de ficat de la donator viu a fost acceptat și stabilit ca alternativă la transplantul de ficat de la donator în moarte cerebrală nu numai pentru copii mici, ci și pentru adulți [4]. Avantajele evidente ale LDLT sunt reducerea mortalității pacienților de pe lista de așteptare de transplant și oferirea unui timp de pregătire suficient, ceea ce este extrem de important în programarea transplantului [2, 3].

Atât condiția donatorilor, cât și a recipientilor este o problemă esențială în LDLT. Deși siguranța donatorilor ar trebui să aibă cea mai mare prioritate [5], există controverse considerabile în raport cu extinderea criteriilor de donare. În special, nu a fost elucidată pe deplin întrebarea dacă ficatul gras afectează siguranța donatorului, pe când greșelile de ficat steatotice au fost bine analizate și există încă controverse cu privire la influența asupra recipientului. Din moment ce un donator viu cu steatohepatită nonalcoolică a murit după ce a donat lobul drept, donația parțială a unui ficat excesiv steatozic poate fi considerată factor de risc pentru siguranța donatorului [6].

Donorii cu steatoză hepatică nonalcoolică

Prevalența steatozei hepatice este în creștere în populație și aceasta se reflectă asupra calității organelor pentru transplant. Incidența obezității a crescut dramatic în ultimele decenii în țările dezvoltate. De asemenea, s-a înregistrat o creștere simultană a frecvenței sindromului metabolic. Boala ficatului gras nonalcoolic este caracterizată printr-

un conținut ridicat de trigliceride intrahepatice, cu diferite grade de inflamație și fibroză.

Steatoza macroveziculară poate duce la inflamație și fibroză, astfel probabilitatea de deteriorare a grefei este mare. Implantarea alogrefei cu infiltrarea grăsoasă severă este frecvent asociată cu o incidență crescută de leziunii ischemice semnificative, ducând la disfuncție primară după transplant de ficat de la donator în moarte cerebrală. În general, grefe cu mai mult de 30% de infiltrare grăsoasă nu sunt acceptabile pentru transplant. Cu toate acestea, lipsa critică de donatori de organe, în special în țări precum Japonia, unde donatorii cadaverici aproape niciodată nu sunt disponibili, provoacă necesitatea de folosire a acestor grefe. *Soejima Y.* și colab. consideră că folosirea grefelor cu steatoza moderată este justificată pentru transplant de ficat de la donator viu, chiar dacă leziunile cauzate de ischemie de reperfuzie sunt mai severe la aceste grefe [7]. Supraviețuirea grefei în cazul steatozei de la ușoară până la moderată este comparabilă cu cea de la grefă nonsteatozică.

Relația dintre steatoza macroveziculară și regenerarea ficatului după hepatectomie rămâne neclară [7, 8, 9]. Date recente indica faptul ca steatoza până la infiltrarea macroveziculară ușoară nu afectează regenerarea ficatului după hepatectomie. Complicațiile biliare sunt considerate în continuare "călcâiul lui Ahile" în transplantul de ficat. *Baccarani* și colab. [10] au raportat că o grefa steatozică cu mai mult de 25% de infiltrare macroveziculară este un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor biliare.

Ficatul steatozic se află în stare de hipoxie cronică. Printre mecanismele de formare se consideră obstrucția mecanică a fluxului sangvin sinusoidal și o multitudine de disfuncții intracelulare în diferite organite, ambele mecanisme sunt reglementate de factori chemotactici. Un asemenea ficat are o toleranță scăzută pentru stres suplimentar oxidativ, ceea ce provoacă creșterea severității leziunilor ischemice / de reperfuzie. Consensul clinic actual sugerează că grefa de la donator cu steatoză severă în moarte clinică nu poate fi folosită, întrucât și grefe cu steatoză ușoară sau moderată pot fi utilizate selectiv.

Steatoza hepatică are însă un efect negativ mult mai mic privind leziunile de preservare și reperfuzie în cazul LDLT decât grefa de donator în moarte clinică, în primul rând pentru că grefa din LDLT nu este supusă prezervării reci îndelungare [7].

Până în prezent nu există un consens cu privire la modul de evaluare a steatozei la potențialii donatori de ficat. Biopsia hepatică este un standard de aur, însă este o metodă invazivă, asociată cu durere, complicații potențiale și erori. Ultrasonografia este o tehnică imagistică accesibilă pentru detectarea steatozei hepatice și permite aprecierea cu precizie

a steatozei moderate sau severe, comparativ cu examenul histologic [11]. Cu toate acestea, precizia și siguranța ecografiei în detectarea steatozei variază de la un studiu la altul [11, 12, 13].

Lee și colab. au evaluat donorii potențiali și au constatat că steatoza hepatică nonalcoolică (> 5% steatoză) a fost prezentă la 51% din donorii potențiali, steatoză de 30% a fost depestată la 10,4%, iar steatohepatita a fost determinată în 2,2% cazuri [14]. Prevalența steatozei a fost mai înaltă la donori cu vârsta mai mare de 30 de ani și la cei care aveau obezitate și nivel înalt de trigliceride. În acest studiu, ultrasonografia și tomografia computerizată aveau limitări în diagnosticul steatozei hepatice (>30% steatoză), cu sensibilitate pentru ultrasonografie de 92% și valoare predictivă pozitivă (VPP) numai de 34,5%, pentru TC sensibilitate de 64% și VPP de 45%. Deși există o corelație semnificativă între IMC și gradul steatozei hepatice, la 74% din donorii supraponderali (IMC >25) s-a depistat steatoză [15]. Ultrasonografia și tomografia computerizată a ficatului la fel au manifestat o sensibilitate limitată (80%) pentru detectarea steatozei hepatice mai mari de 30%, în comparație cu biopsia hepatică [15].

Rezonanța magnetică (RMI) cu aplicarea metodei de cuantificare a steatozei arată corelații excelente cu gradarea histologică a steatozei [16, 17]. Până în prezent, biopsia hepatică este o metodă de referință pentru aprecierea steatozei și excluderea donoului. În viitorul apropiat biopsia hepatică pentru donori vii va fi substituită cu utilizarea RMI [14].

Ahn J.S. și colab. [18] sugerează că evaluarea preoperatorie neinvazivă pentru steatoza hepatică (examen ultrasonografic negativ și nivel normal al aminotransferazelor) este suficientă pentru a exclude macrosteatoza sau microsteatoza severă și macrosteatoza moderată, dar nu este suficientă pentru a exclude microsteatoza moderată sau microsteatoza totală în LDLT. Dacă IMC și nivelul trigliceridelor sunt ridicate, un număr considerabil de donatori cu examen ultrasonografic negativ și nivel normal al aminotransferazelor pot avea un grad moderat sau mai înalt de steatoză totală. La acești donatori se recomandă efectuarea preoperatoriu a biopsiei hepatice pentru evaluarea steatozei. *Sharma* și colab. efectuează biopsia hepatică preoperatoriu doar într-un subgrup de potențiali donatori ai lobului drept care au: a) IMC ridicat, b) suspjecție de steatoză la examinările imagistice, c) nivel crescut al aminotransferazelor [19].

Soejima și colab. [7] descrie posibilitatea de a folosi alogrefă cu steatoză chiar și în LDLT după aplicarea tratamentelor pentru donatori cu ficat gras pe termen scurt (de la 2 la 8 săptămâni), care constau din dietă bogată în proteine, exerciții fizice și bezafibrat [20]. *Akihiko Oshita* și colab. raportează

că, pentru a deveni donator viu, un candidat cu un ficat gras, la consultarea inițială în ambulatoriu este examinat pentru potențialul său ca donator după administrarea unei diete speciale [21], ce crește rata de acceptare a donatorului.

Steatoza hepatică nonalcoolică dezvoltată de novo după transplant hepatic

Dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* a fost raportată după transplantul de ficat la recipienți care nu aveau steatoză hepatică nonalcoolică înainte de transplantul de ficat. Incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* după transplant de ficat a variat de la 18% până la 33% [22, 23], steatohepatita nonalcoolică s-a dezvoltat în 9% din cazuri. Dumortier J. și colab. raportează că la recipienții cu un protocol de biopsie urmărită (1,5 și 10 ani de urmărire post-transplant), incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* (definită ca steatoza > 5% , după mai mult de 6 luni după transplantul de ficat) a fost de 31%, a steatohepatitei – de numai 3,8%, fibrozei perisinusoidale – de 29% și fibrozei avansate / cirozei – de 2,25% [24]. Incidența crescută a fibrozei perisinusoidale fără steatohepatită la persoanele cu transplant poate fi explicată prin faptul că în cazul imunopresiei nu este prezent un răspuns inflamator activ. În plus, 51% din recepienți cu steatoză hepatică nonalcoolică *de novo* au prezentat nivel normal al enzimelor hepatice, ceea ce arată importanța biopsiei hepatice și a examenului imagistic în diagnosticarea cu precizie a steatozei hepatice nonalcoolice.

Factorii asociați cu dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* includ: obezitatea apărută post-transplant, diabetul post-transplant, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială [24]. Mai mult decât atât, administrarea tacrolimusului de asemenea a fost asociată cu apariția steatozei hepatice nonalcoolice recurente și acest medicament crește riscul apariției diabetului zaharat.

Diagnosticul pretransplant de ciroză alcoolică a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a steatozei hepatice nonalcoolice *de novo*. Riscul înalt la pacienții cu afectarea alcoolică prealabilă a ficatului poate reflecta o predispoziție de bază către steatoza hepatică nonalcoolică, care nu a putut fi diagnosticată înainte de transplant din cauza steatohepatitei alcoolice concomitente. Day C.P. sugerează că polimorfismul genetic al PNPLA3 al donatorilor care reglează eliberarea citokinelor, inflamația și transferul microsomal al trigliceridelor poate fi important în riscul de a dezvolta steatoză hepatică nonalcoolică [25]. Factorii protectivi împotriva steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* pot include utilizarea de inhibitori ai enzimei de conversie [26], deși această abordare nu a fost testată prin studii.

Rezistență la insulină în perioada post-transplant

La momentul transplantului, mulți pacienți sunt supraponderali sau obezi, unii chiar cresc în greutate în perioada post-transplant. Diabetul zaharat post-transplant este o patologie comună, cauzată de creșterea rezistenței la insulină și de deficitul secreției insulinei. Utilizarea agenților imunopresori în perioada post-transplant favorizează dezvoltarea rezistenței la insulină, jucând un rol în reparație/dezvoltare a steatozei hepatice nonalcoolice. De exemplu, steroizii cresc rezistența la insulină, iar inhibitorii calcineurinei – ciclosporina și tacrolimusul – inhibă sinteza și secreția de insulină de către celulele beta pancreatice, semănând cu insulinorezistența. Ambele grupe de preparate, steroizii și inhibitorii de calcineurină creează hipertensiune arterială și hipercolesterolemie. Mai mult decât atât, utilizarea dozelor mari de steroizi în perioada timpurie post-transplant duce la creșterea în greutate și agravează intoleranța la glucoză.

Actualmente nu este disponibil un tratament medical eficient pentru pacienți cu steatoză hepatică nonalcoolică. Un rol esențial în managementul acestor bolnavi îl joacă gestionarea factorilor de risc asociați. Toate eforturile ar trebui să fie direcționate pentru menținerea controlului adecvat al greutății, precum și pentru tratarea dereglărilor de metabolism ale lipidelor și glucozei.

Intervenții privind modificarea stilului de viață, cu recomandări de creștere a activității fizice și recomandări nutriționale din perioada post-transplant ar trebui să constituie o componentă esențială a managementului pacientului. Creșterea activității fizice în sine îmbunătățește sensibilitatea la insulină a maselor musculare. Cu toate acestea, nu există trialuri clinice privind tratamentul medicamentos al steatozei hepatice nonalcoolice post-transplant.

Datele preliminare sugerează că tiazolidindionele, pioglitazona și rosiglitazona sunt eficiente și în condiții de siguranță în gestionarea diabetului post-transplant. În același timp, raportul risc – beneficiu al tiazolidindionei în tratamentul steatozei hepatice nonalcoolice post-transplant trebuie să fie evaluat în studii clinice controlate. *Ghidul practic al Asociației Americane a Studiului Ficatului* (2013) recomandă numai evitarea creșterii ponderale exesive și controlul tensiunii arteriale și a diabetului zaharat [27].

Concluzii

Persistența și dezvoltarea *de novo* a factorilor de risc pentru steatoza hepatică nonalcoolică, incluzând obezitatea, intoleranța la glucoză / diabetul zaharat și dislipidemia după transplant sugerează ca rezistența la insulină poate juca un rol central în recurența/dezvoltarea bolii post-transplant. Stu-

dii suplimentare sunt necesare pentru a determina influența pe termen lung a steatozei hepatice non-alcoolice post-transplant.

Bibliografie

- Botha J.F., Thompson E., Gilroy R., et al. *Mild donor liver steatosis has no impact on hepatitis C virus fibrosis progression following liver transplantation*. In: *Liver Int.*, 2007; nr. 27, p. 758.
- Miller C.M. *Ethical dimensions of living donation: Experience with living liver donation*. In: *Transplant Rev. (Orlando)*, 2008; nr. 22, p. 206.
- Hwang S., Lee S.G., Lee Y.J., et al. *Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: How to make living donations safe*. In: *Liver Transpl.*, 2006; nr. 12, p. 920.
- Fan S.T. *Live donor liver transplantation in adults*. In: *Transplantation*, 2006; nr. 82, p. 723.
- Middleton P.F., Duffield M., Lynch S.V., et al. *Living donor liver transplantation V Adult donor outcomes: A systematic review*. In: *Liver Transpl.*, 2006; nr. 12, p. 24.
- Akabayashi A., Slingsby B.T., Fujita M. *The first donor death after living-related liver transplantation in Japan*. In: *Transplantation*, 2004; nr. 77, p. 634.
- Soejima Y., Shimada M., Suehiro T., et al. *Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation*. In: *Transplantation*, 2003, Jul. 27; nr. 76(2), p. 344-348.
- Cho J.Y., Suh K.S., Kwon C.H., et al. *Mild hepatic steatosis is not a major risk factor for hepatectomy and regenerative power is not impaired*. In: *Surgery*, 2006; nr. 139, p. 508.
- Nagai S., Fujimoto Y., Kamei H., et al. *Mild hepatic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy*. In: *Br. J. Surg.*, 2009; nr. 96, p. 437.
- Baccarani U., Isola M., Adani G.L., et al. *Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications*. In: *Clin. Transplant*, 2010; nr. 24, p. 631.
- Hernaes R., Lazo M., Bonekamp S., et al. *Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a metaanalysis*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 54, p. 1082.
- Perez N.E., Siddiqui F.A., Mutchnick M.G., et al. *Ultrasound diagnosis of fatty liver in patients with chronic liver disease: a retrospective observational study*. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2007; nr. 41, p. 624.
- Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., et al. *Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study*. In: *J. Hepatol.*, 2009; nr. 51, p. 1061.
- Lee J.Y., Kim K.M., Lee S.G., et al. *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive living liver biopsies in a single center*. In: *J. Hepatol.*, 2007; nr. 47, p. 239-244. [PMID: 17400323 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.007]
- Ryan C.K., Johnson L.A., Germin B.I., et al. *One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation*. In: *Liver Transpl.*, 2002; nr. 8, p. 1114.
- Hines C.D., Frydrychowicz A., Hamilton G., et al. *T(1) independent, T(2) (55) corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis*. In: *J. Magn. Reson. Imaging*, 2011; nr. 33, p. 873-881. [DOI: 10.1002/jmri.22514]
- Idilman I.S., Aniktar H., Idilman R., et al. *Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy*. In: *Radiology*, 2013; nr. 267, p. 767-775 [PMID: 23382293 DOI: 10.1148/radiol.13121360]
- Ahn J.S., Sinn D.H., Gwak G.Y., et al. *Steatosis among living liver donors without evidence of fatty liver on ultrasonography: potential implications for preoperative liver biopsy*. In: *Transplantation*, 2013, Jun 15; nr. 95(11), p. 1404-1409. doi: 10.1097/TP.0b013e31828d1588.
- Sharma A., Ashworth A., Behnke M., et al. *Donor Selection for Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: Well Begun Is Half Done*. In: *Transplantation*, 2013; nr. 95, p. 501-506.
- Nakamuta M., Morizono S., Soejima Y., et al. *Short-term intensive treatment for donors with hepatic steatosis in living-donor liver transplantation*. In: *Transplantation*, 2005; nr. 80, p. 608.
- Oshita A., Tashiro H., Amano H., et al. *Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation*. In: *Transplantation*, 2012, May 27; nr. 93(10), p. 1024-1030. doi: 10.1097/TP.0b013e31824c9e25.
- Testino G., Sumberaz A., Leone S., Borro P. *Recurrent hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease in transplanted patients: a review*. In: *Minerva Med.*, 2013; nr. 104, p. 225-232 [PMID: 23514999]
- Sprinzi M.F., Weinmann A., Lohse N., et al. *Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation*. In: *Transpl. Int.*, 2013; nr. 26, p. 67-74 [PMID: 23126674 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x]
- Dumortier J., Giostra E., Belbouab S., et al. *Nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil"*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2010; nr. 105, p. 613-620 [PMID: 20040915 DOI: 10.1038/ajg.2009.717]
- Day C.P. *Genes or environment to determine alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease*. In: *Liver Int.*, 2006; nr. 26, p. 1021-1028 [PMID: 17032401 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01323.x]
- Nobili V., Manco M., Devito R., et al. *Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial*. In: *Hepatology*, 2008; nr. 48, p. 119-128 [PMID: 18537181 DOI: 10.1002/hep.22336]
- Lucey M., Terrault N., Ojo L., et al. *Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation*. In: *Liver Transpl.*, 2013; nr. 19, p. 3-26. doi: 10.1002/lt.23566.

Angela Peltec, dr. med., conf. univ.,
Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. Testemițanu 29
tel.: 022403529; mob. 079435493
e-mail:apeltec@yahoo.com

ASPECTE HISTOPATOLOGICE ALE CIROZEI HEPATICE ȘI SPLENOPATIEI PORTALE DE INTERES CHIRURGICAL

Vladimir CAZACOV¹, Vladimir HOTINEANU¹,
Marius RAICA², V.-T. DUMBRAVA³,
Adrian HOTINEANU¹, Eugeniu DARII¹, Victor JUC,

¹Clinica 2 Chirurgie, USMF N. Testemițanu,

²Departamentul Morfopatologie,
UMF Timișoara Victor Babeș,

³Clinica 2 medicală, USMF N. Testemițanu

Summary

Features of the morphological picture of the liver and spleen in patients with chronic liver cirrhosis operated on portal genesis splenopathy

The study included 104 patients operated for portal genesis splenopathy, who underwent splenectomy and azygo-portal devascularization. Presented results of studies of the liver and spleen morphological picture in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral etiology that is necessary for differential diagnosis, therapy appointments and prognosis of the disease.

Keywords: liver cirrhosis, portal splenopathy genesis, histological and immunohistochemical markers

Резюме

Особенности морфологической картины печени и селезенки у больных хроническим циррозом печени, оперированных по поводу спленопатии портального генеза

Исследование включило 104 больных оперированных по поводу спленопатии портального генеза, которым выполнена азигопортальная деваскуляризация и спленэктомия. Представлены результаты исследования особенностей морфологической картины печени и селезенки у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии, что необходимо для проведения дифференциальной диагностики, назначения терапии и оценки прогноза заболевания.

Ключевые слова: цирроз печени, спленопатия портального генеза, гистологические и иммуногистохимические маркеры

Introducere

Modificările histologice în ciroza hepatică (CH) reprezintă criteriul cel mai valoros pentru confirmarea diagnosticului, identificarea etiologiei, aprecierea expresiei leziunilor hepato-splenice și implicațiilor prognostice [1, 4]. Evoluția naturală a cirozei poate fi împărțită în două faze: preclinică și clinică. Hipertensiunea portală este esențială în trecerea de la stadiul preclinic la cel clinic al cirozei și este determinată de creșterea atât a rezistenței vasculare intrahepatice, cât și a fluxului venos portal [5, 7, 9, 10].

Rezistența vasculară intrahepatică e cauzată de distrugerea arhitecturii ficatului, rezultată în urma fibrozei și creșterii tonusului sinusoidal. Creșterea fluxului venos portal se datorează unei combinații între statusul circulator hiperdinamic și volumul plasmatic crescut [6]. O analiză cantitativă a arterelor terminale ale pulpei roșii-penicilate, capilare a fost realizată în splenomegalia congestivă din hepatitele cronice active, ciroza hepatică și hipertensiunea portală idiopatică, comparându-se cu splina îndepărtată chirurgical posttraumatic [1, 3, 6, 7, 9].

Mărirea volumului pulpei roșii pare să se asocieze cu o lungire progresivă a arteriolelor terminale. Mai mult, a fost observată o aranjare diferită a componentelor arborelui arterial: procentul și volumul absolut al arteriolelor și capilarelor a indicat o creștere accentuată a acestora [1, 3, 8, 9]. Acest studiu a demonstrat implicarea arteriolelor terminale în rearanjarea patologică a pulpei roșii în splina congestivă, deci susține ipoteza că splenomegalia nu este rezultatul unei simple congestii pasive [3].

Studiul anterior a demonstrat faptul că fluxul sangvin al arterelor și venelor splenice este crescut la pacienții cu ciroză hepatică, indicând congestia activă a splinei [2, 9, 10]. Mecanismele hemodinamice asociate cu microcirculația și statusul congestiv al splinei în ciroza hepatică rămân necunoscute (Yamaguchi și colab., 2007). Întrucât există date puține și contradictorii referitoare la structura vaselor sangvine ale pulpei roșii și la modificările acestor vase la pacienții cu ciroză hepatică, ne-am propus să evaluăm structura peretelui vaselor splenice la pacienții cu ciroză hepatică.

Material și metode

A fost analizat un lot de 104 pacienți cu hepatopatii cronice de etiologie virală, hipertensiune portală și splenopatie secundară, clasa Child A – 19, B – 69, C – 16, operați în Departamentul Chirurgie Hepatobiliopancreatică, în perioada 2000-2013, la care s-a studiat buletinul histopatologic al biopsatelor hepatice și splenice, gradarea și stadializarea leziunilor fiind făcute după scorul Knodell. Fragmentele biopsice au fost fixate 48 de ore în formalină tamponată 10% , apoi incluse în parafină. S-au realizat secțiuni seriate de 5 micrometri din fiecare bloc, fiind apoi fixate pe lame silanate. Secțiuni de la fiecare caz au fost colorate prin metoda hematoxilină-eozină pentru evaluarea histopatologică.

Studiul imunohistochimic a inclus anticorpi anti-vimentină, actină de tip mușchi neted, CD34, Ki67. Aplicarea anticorpilor primari vimentina (clona V9), actina de tip mușchi neted (clona 1A4), CD34 (Qbend 10), Ki67 (MIB1) a fost precedată de demascarea prin căldură, în soluție pH 6 (5 minute pentru actină, vimentină; 30 de minute pentru CD34, Ki67), și inhibarea peroxidazei endogene cu apă oxigenată

3% 5 minute. După incubarea cu anticorpii primari 30 de minute, a fost utilizat sistemul de lucru *EnVision*, iar pentru vizualizare a fost folosită 3,3 diaminobenzidina. Contracolorarea s-a realizat cu hematoxină Lille modificată. Întreaga tehnică imunohistochimică s-a efectuat cu *DakoCytomation Autostainer*. Examinarea microscopică a fost realizată cu microscopul *Nikon Eclipse E600*. Imaginile au fost preluate și prelucrate folosind sistemul *Lucia G*.

Rezultate obținute

Diagnosticul anatomo-patologic precizat intraoperator și confirmat ulterior la parafină a documentat prezența CH macronodulare în 50 cazuri, micronodulare – în 23 și micromacronodulare – în 31 cazuri. Pe probele de biopsie hepatică am analizat și am gradat necroza portală și periportală, inflamația (portală și lobulară) și fibroza. Evaluarea morfologică și scorificarea biopsatelor hepatice au relevat:

- *hepatită cronică* (9 cazuri), reprezentând 8,6 % din lotul total examinat;
- *CH incompletă* (28 cazuri) care au încadrat expansiunea fibrozei din spațiile porto cu punți de fibroză porto-portale și porto-centrale, delimitate de noduli;
- *CH completă* (67 cazuri) – noduli de regenerare cu fibroză în jur și activitate necroinflamatorie intensă.

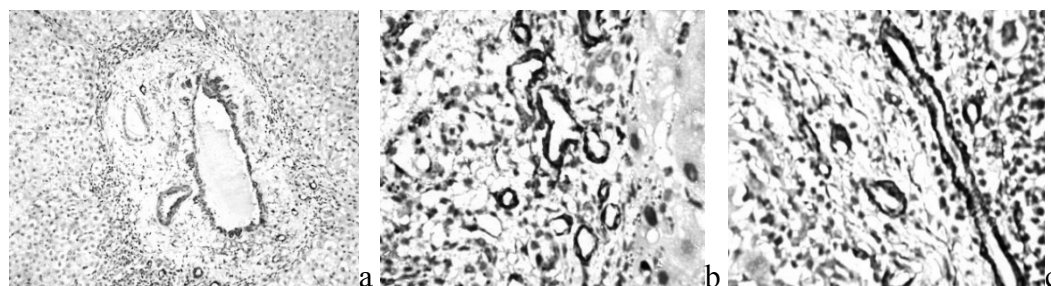


Figura 1. *Hepatită cronică: spațiul port (a, x100). Hipeplazie a vaselor portale (b, x400). Arteriolă portală în secțiune longitudinală (c, x400)*

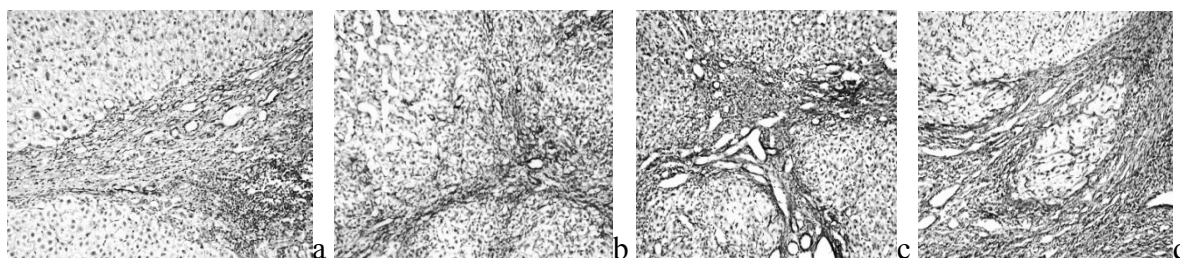


Figura 2. *Ciroză hepatică. Deformarea prin distensie a spațiului port, cu infiltrat inflamator și benzi de celule actin pozitive (a). Reacție în punte cu extensii spre cordoanele de hepatocite (b). Benzi de celule actin pozitive ramificate (c). Micronodul cirotic înconjurat de fascicule de celule intens pozitive (d). Imunoreacție pentru actina de tip mușchi neted, X100*

Componentul autoimun a fost prezent în 23 de cazuri, exprimat prin prezența dominantă a plasmocitelor în biopsate, creșterea markerilor imunoserologici, IgG și CIC. Examinarea microscopica a splinei celor 104 de cazuri a evidențiat faptul că pe preparatele colorate prin metoda hematoxină-eozină, vasele sangvine sunt dificil de identificat (figura 1). Din aceste considerente, în 20 cazuri am folosit metode imunohistochimice (figura 3).

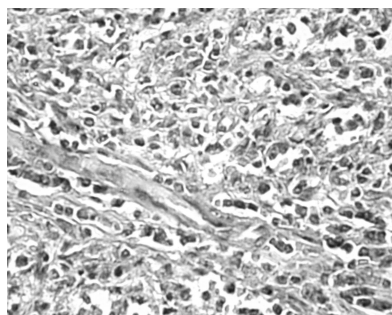


Figura 3. *Pulpa roșie – vase sangvine; celulele endoteliale, ob. 40X*

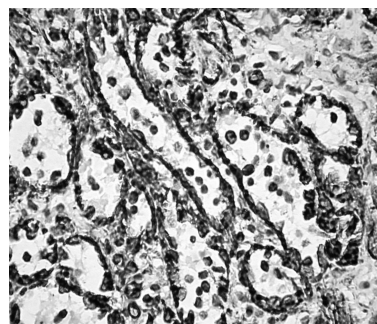


Figura 4. *Expresie intensă a vimentinei în colorație, hematoxină-eozină, ob. 40X*

Pe preparatele colorate cu vimentină, am observat o reacție intensă și constantă a celulelor endoteliale pentru acest marker (*figura 4*), aspect caracteristic pentru toate cele 20 de cazuri incluse în studiu. Referitor la expresia actinei de tip mușchi neted, la pacienții cu hepatită cronică, o reacție perivasculară intensă a fost notată în vasele pulpei albe (*figura 5*).

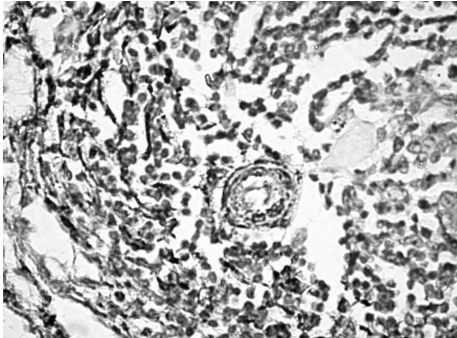


Figura 5. *Expresia anticorpului anti-actină*

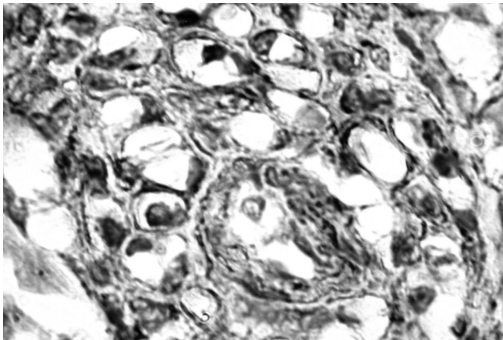


Figura 6. *Expresia anticorpului anti-de tip mușchi neted, perivascular, la nivelul actină de tip mușchi neted în vasele vaselor din pulpa albă, ob. X40 de la nivelul pulpei roșii, la pacienții cu CH, ob. X100*

La pacienții cu hepatită cronică, mai puțin de 50% din vasele pulpei roșii aveau structuri perivascularare actin pozitive. Am notat, de asemenea, reacția negativă din celulele cordoanelor splenice. La bolnavii cu ciroză hepatică am observat același model de expresie al actinei de tip mușchi neted la nivelul vaselor situate în pulpa albă.

În ceea ce privește expresia acestui marker la nivelul vaselor din pulpa roșie a cazurilor cu ciroză hepatică, majoritatea vaselor au prezentat reacție pozitivă, cel mai adesea în strat continuu (*figura 6*). Acest aspect sugerează prezența celulelor perivascularare – pericite și celule musculare netede. Evaluarea expresiei CD34 la pacienții fără ciroză hepatică a indicat pozitivarea celulelor endoteliale în strat continuu. În anumite arii am găsit strat discontinuu de celule endoteliale CD34 pozitive, aspect ce susține circulația deschisă (*figura 7*). De asemenea, nu am observat diferențe semnificative între expresia imunohistochimică a CD34 la pacienții cu și fără ciroză hepatică.

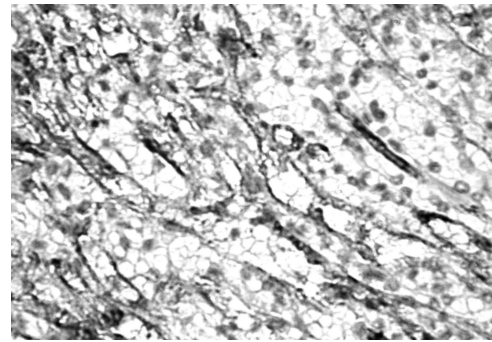


Figura 7. *Reacție pozitivă pentru CD 34*

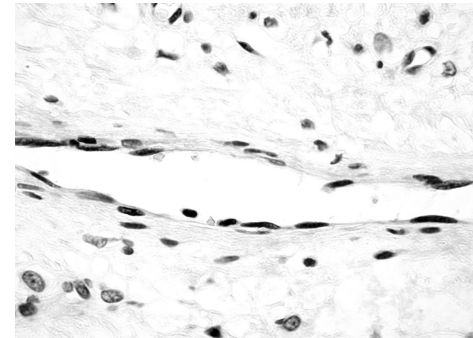


Figura 8. *Celule endoteliale Ki 67 pozitive în la pacienții cu ciroză hepatică, ob. X40 vasele pulpei roșii la pacienții cu CH, ob. X10*

Expresia Ki 67 în celulele endoteliale din vasele sangvine ale splinei a fost diferită la pacienții cu hepatită cronică comparativ cu cei cu ciroză hepatică. La pacienții fără ciroză hepatică, rata de pozitivare pentru Ki 67 a fost foarte redusă în toate zonele pulpei roșii. Am notat reacția intensă din centrul germinativ al foliculilor limfoizi, aspect care constituie și controlul pozitiv intern al reacției. Mai puțin de 1% din celulele endoteliale s-au pozitivat în urma folosirii acestui marker. Prin comparație, în cazul pacienților cu ciroză hepatică (*figura 8*), am observat că numeroase vase de la nivelul pulpei roșii au prezentat celule endoteliale Ki 67 pozitive.

Discuții

Ciroza reprezintă una dintre cele mai frecvente boli letale în țările europene, constituind, împreună cu carcinomul hepatocelular, cea de a treia cauză de deces la pacienții cu vârsta peste 50 de ani; acești pacienți prezintă indicație pentru peste 90% din cele 5000 de transplanturi hepatice realizate anual în Europa. Bolile hepatice cronice sunt caracterizate de remodelarea vaselor intrahepatice, cu capilarizarea sinusoidelor, fibrogeneză și dezvoltarea șunturilor intrahepatice care vor duce la creșterea rezistenței hepatice, deci a presiunii portale și scăderea perfuzării hepatocitelor, cu instalarea insuficienței hepatice.

Hipertensiunea portală este o complicație majoră a cirozei hepatice și o cauză importantă de

deces. Un aspect important al hipertensiunii portale este dezvoltarea unui status circulator hiperdinamic, cu creșterea fluxului sangvin în organele splanhnice și, consecutiv, creșterea fluxului sangvin al venei porte. Mecanismele ce însoțesc hiperemia splanhică nu sunt pe deplin cunoscute, dar este implicată supraproducția unor factori endogeni vasodilatatori și scăderea reactivității vasculare la vasoconstrictoare [19, 21].

Studiul nostru a indicat pozitivarea celulelor endoteliale pentru CD34 în strat continuu. În anumite arii am observat strat discontinuu de celule endoteliale CD34 pozitive, aspect ce susține circulația deschisă. Între expresia imunohistochimică a CD34 la pacienții cu ciroză hepatică și cei cu hepatită cronică nu am remarcat diferențe semnificative. Referitor la expresia anticorpului antiactină de tip mușchi neted la nivelul vaselor din pulpa roșie a cazurilor cu ciroză hepatică, majoritatea vaselor au prezentat reacție pozitivă, cel mai adesea în strat continuu, aspect ce indică prezența celulelor perivasculare.

Concluzii

1. Reacția pozitivă pentru Ki67 în celulele endoteliale susține proliferarea acestora la pacienții cu ciroză hepatică. Această observație poate avea legătură cu remodelarea vasculară din timpul creșterii în volum a splinei ce se întâmplă la pacienții cu ciroză hepatică.

2. Expresia CD34 și actinei de tip mușchi neted a demonstrat că majoritatea vaselor din pulpa roșie a pacienților cu ciroză hepatică este de tip matur – a fost notată prezența celulelor perivasculare: pericite și celule musculare netede.

3. Implicarea splinei în degradarea trombocitelor, poate susține ipoteza existenței unei substanțe implicate în maturarea timpurie a vaselor sangvine din splina pacienților cu ciroză hepatică.

4. Luată împreună, potențialul proliferativ al celulelor endoteliale ale splinei și caracterul matur al vaselor, pot fi consecința unui proces rapid de maturare.

5. Coroborând examenele imunohistochimice cu cele morfometrice efectuate, se poate elabora un

protocol de diagnostic histopatologic complet al cirozei hepatice asociate cu splenopatie portală, util în stabilirea tratamentului de elecție postchirurgical la pacienții splenectomizați.

Bibliografie

1. Bolognesi M., Merkel C., Sacerdoti D., Nava V., Gatta A. *Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension*. In: *Digest Liver Dis.*, 2002; nr. 34, p. 144-150.
2. Cavalli G., Re G., Casali A.M. *Red pulp arterial terminals in congestive splenomegaly. A morphometric study*. In: *Pathology, research and practice*, 1984; nr. 178(6), p. 590-594.
3. Claudburn A. *The spleen: anatomy and anatomical function*. In: *Semin. Hematol.*, 2000; nr. 37, p. 13-21.
4. Figg W.D., Folkman J. *Angiogenesis: an integrative approach from science to medicine*. 2008, nr. 9; p. 43-47.
5. Roberto de Franchis, Massimo Primignani. *Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis*. In: *Clinics in Liver Disease*, August 2001, p. 645-663.
6. Ralph Giorno. *Immunohistochemical analysis of the distribution of vimentin in human peripheral lymphoid tissues*. In: *The Anatomical Record*, v. 211, issue 1, p. 43-47, Published Online: 2005.
7. Merkel C., Gatta A., Arnaboldi L., Zuin R. *Splenic haemodynamics and portal hypertension in patients with liver cirrhosis and spleen enlargement*. In: *Clin. Physiol.*, 1985, nr. 5, p. 531-539.
8. Birte Steiniger, Vitus Stachniss, Hans Schwarzbach. *Phenotypic differences between red pulp capillary and sinusoidal endothelia help localizing the open splenic circulation in humans*. In: *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 128, November, 2007, p. 391-398.
9. Takagi K., Ahida H., Utsunomiya J. *The effect of splenomegaly on splanchnic hemodynamics in non-alcoholic cirrhosis after distal splenorenal shunt and splenopancreatic disconnection*. In: *Hepatology*, 1994, nr. 20, p. 342-348.
10. Zwiebel W.J., Mountford R.A., Halliwell M.J. *Splanchnic blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension: investigation with duplex Doppler*. In: *US Radiology*, 1995, nr. 194, p. 807-812.

Vladimir Cazacov, conferențiar universitar,
Catedra 2 chirurgie, USMF N. Testemițanu
Chișinău, str. N. Testemițanu 13/2, ap. 16
Tel.: (022) 791203; Mob.: 069143363
E-mail: cazacov1@yahoo.com

ESTIMAREA POLIMORFISMULUI
GENELOR PRSS1, SPINK1, CFTR LA PACIENȚII
CU PANCREATITĂ CRONICĂ
PSEUDOTUMORALĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

Rodica BUGAI,

Departamentul Medicină Internă,
Clinica medicală nr. 7, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The estimation of PRSS1, SPINK1, CFTR genes polymorphism in pseudotumoral chronic pancreatitis patients of the Republic of Moldova

The objective of the study was to assess the incidence of some genetic, environmental and metabolic risk factors in patients with pseudotumoral chronic pancreatitis (CP) from Republic of Moldova. The study included 21 patients with pseudotumoral CP and 100 healthy people. The polymorphism of PRSS1, PSTI/ SPINK1, CFTR genes was determined; venous blood was used as a sample, with the use of the polymerase chain method (PCR) and of corresponding primers, in the Laboratory of the Institute of Genetics of the Academy of Sciences of Republic of Moldova. The presence of mutant alleles of the PRSS1 gene has been determined in 15 (71.42%) pts – 11 (73.3%) heterozygous and 4 (26.66%) homozygous; of the SPINK1 gene in 19 (90.47%) patients – 9 (47.36%) heterozygous and 10 (52.63%) homozygous; of the CFTR gene in 17 (80.95%) pts – 12 (70.58%) heterozygous, 5 (29.41%) homozygous in the group of the patients with a pseudotumoral CP, in association with other risk factors. Genetic and environmental risk assessment may help identify individuals who are likely to develop severe chronic pancreatitis early in the disease course, and allow targeted attention to reduce confounding risks and slow the frequency, complications and prevent this disease in the future.

Keywords: chronic pseudotumoral pancreatitis, PRSS1, SPINK1, CFTR

Резюме

Оценка полиморфизма генов PRSS1, SPINK1, CFTR у больных с хроническим псевдотуморальным панкреатитом в Республике Молдова

Целью исследования была оценка частоты некоторых генетических, внешних и метаболических факторов риска у пациентов с псевдотуморальным хроническим панкреатитом (ХП) в Республике Молдова. Было обследовано 21 больных с псевдотуморальным ХП и 100 здоровых людей. Был определен полиморфизм генов PRSS1, PSTI/ SPINK1, CFTR в венозной крови методом полимеразной цепной реакции и соответствующих праймеров, в лаборатории Института генетики АН РМ. В группе больных с псевдотуморальным ХП наличие мутантных аллелей гена PRSS1 было определено у 15

(71,42%) пациентов – 11 (73,3%) гетерозиготных и 4 (26,66%) гомозиготных; гена SPINK1 – у 19 (90,47%) пациентов, 9 (47,36%) гетерозиготных и 10 (52,63%) гомозиготных, и гена CFTR – у 17 (80,95%), 12 (70,58%) гетерозиготных и 5 (29,41%) гомозиготных в сочетании с другими факторами риска. Оценка риска генетических, внешних и метаболических факторов позволяет выявить лица, склонные к развитию тяжелого хронического панкреатита на ранних стадиях заболевания и целенаправленно уделять внимание уменьшению действия губительных факторов риска и снижению частоты осложнений или предотвращению этой проблемы в будущем.

Ключевые слова: хронический псевдотуморальный панкреатит, PRSS1, SPINK1, CFTR

Introducere

Pancreatita cronică (PC) este o maladie cu potențial evolutiv sever, din cauza caracterului durerii care afectează calitatea vieții și a posibilității apariției insuficienței exo- și endocrine. Identificarea mutațiilor specifice ale genei ce codifică tripsinogenul cationic PRSS1, genei inhibitorului pancreatic de tripsină PSTI/SPINK1 și genei ce codifică proteina reglatoare transmembranică a fibrozei chistice CFTR a deschis noi posibilități în perceperea mecanismelor patogene complexe ale acestei patologii și în elaborarea unor strategii noi de identificare a persoanelor susceptibile pentru pancreatita cronică, tratament și profilaxie [1, 17].

În 1996, Whitcomb D.C. și coaut. [18], confirmat de Férec C. și coaut. [6], au descoperit prima mutație a tripsinogenului cationic PRSS1 – R122H, a doua mutație – N21I – a fost localizată în 1997. Identificarea acestor mutații asociate cu pancreatita a demonstrat că tripsinogenului îi revine rolul principal în patogeneza pancreatitei umane. Ele sunt cauza dezvoltării rezistenței tripsinogenului la hidroliză, autoactivării necontrolate în cascadă a tripsinogenului, cu activarea ulterioară de către ultimul a altor proenzime și autoliza țesutului pancreatic. Se presupune că mutația N29I contribuie la autoactivarea tripsinogenului, dereglând interrelația cu inhibitorul pancreatic de secreție a tripsinei [3] sau împiedică inactivarea tripsinei, modificând accesibilitatea sectorului inițial al hidrolizei sale. Mutațiile R122H și N29I sunt autosomal-dominante și determină dezvoltarea pancreatitei ereditare cu o penetranță fenotipică de 80%.

Efectul mutațiilor în gena inhibitorului pancreatic de secreție a tripsinei (PSTI – Pancreatic Secretory Tripsin Inhibitor), care este cunoscut și ca inhibitorul proteazei serinice tip 1 Kazal (SPINK1 – Serine Proteaze Inhibitor Kazal type 1) în instalarea PC a fost raportat în anul 2000 de către Witt H. și coaut. [16]. Inițial, SPINK1 a fost izolată din pancreas, apoi

identificată în celulele producătoare de mucus ale tractului gastrointestinal și într-un șir de alte țesuturi, inclusiv plămâni, ficat, rinichi, ovare, glande mamare. PSTI/SPINK1 este sintetizat în celulele acinare ale pancreasului, ambalat cu enzimele digestive în granule secretorii și este capabil să lege serina tripsinei cu lizina centrului său activ, pentru a forma un complex stabil [15].

Deoarece raportul SPINK1/tripsinogen este de 1/20, SPINK1 poate bloca doar 20% din activitatea tripsinei. Atunci când cantitatea sau activitatea SPINK1 este redusă, tripsinogenul se poate activa prematur în tripsină, cu activarea ulterioară a altor enzime, ce duce la afectarea celulelor acinare și dezvoltarea pancreatitei [5]. Mutațiile SPINK1 își exercită acțiunea prin diferite mecanisme: mutația M1T, care distruge codonul de start, are o rată de moștenire ereditară mai dominantă, iar mutația N34S SPINK1, care este întâlnită mai des în PC, este autosomal-recisivă.

Pancreatita cronică reprezintă o parte variabilă a sindromului de fibroză chistică, cauzat de mutații în gena ce codifică reglatorul de conducere transmembranal al fibrozei chistice CFTR. Numeroase studii au remarcat o prevalență înaltă a mutațiilor CFTR la pacienții cu PC de diferită etiologie. În 1989 CFTR a fost identificată ca genă de bază, iar în 1998 Sharer și colegii, apoi Cohn și colegii au prezentat o asociere de mutații CFTR cu pancreatita cronică [13]. Varietatea de tulburări pancreatice în mutațiile acestei gene diferă de la pierderea completă a funcției pancreatice până la o funcție pancreatică normală. La momentul actual sunt cunoscute mai mult de 1900 de mutații ale CFTR, dar majoritatea dintre ele nu sunt asociate cu fibroza chistică.

În fibroza chistică, mutația cea mai frecventă este F508del, reprezentând aproximativ 66% din toate alelele-mutant. Se presupune că pacienții cu PC izolată, în absența altor manifestări clinice ale fibrozei chistice, ar putea fi purtători ai mutațiilor mai ușoare, clasele V-VI, în cel puțin o alelă. La secvențierea completă a ADN, 60% din pacienți au fost diagnosticați cu mutații CFTR [2]. Până în prezent nu sunt cunoscute toate mecanismele care stau la baza dezvoltării pancreatitei cronice în mutațiile genei CFTR. Studiarea patologiilor asociate cu mutațiile CFTR este limitată de imposibilitatea investigării complete a secvenței genomice a genei CFTR pe loturi mari de pacienți, deoarece această genă codifică 1480 de aminoacizi.

Astfel, este oportună studierea genelor implicate în dezvoltarea diferitor forme de pancreatită cronică.

Obiectivul studiului a fost evaluarea incidenței unor factori genetici de risc (PRSS1, SPINK, CFTR)

la pacienții cu PC pseudotumorală din Republica Moldova.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 21 de pacienți cu PC pseudotumorală din SCM Sf. Arh. Mihail (mun. Chișinău) și din SCR, cu vârsta cuprinsă între 34 și 59 de ani, 18 bărbați și 3 femei, în perioada 2009–2012, iar grupul de control a fost constituit din 100 persoane practic sănătoase, cu vârsta între 19 și 39 de ani, 56 bărbați și 44 femei. Diagnosticul a fost confirmat prin adunarea datelor anamnestice, clinice, de laborator (hemoleucograma, bilirubina, a-amilaza, lipaza, proteina totală, albumina, colesterolul, trigliceridele, glicemia, Alat, Asat, FA, GGTP, Ca seric, diastaza urinei, coprograma) și instrumentale (radiografia abdominală pe gol, ecografia transabdominală, tomografia computerizată abdominală, arteriografia abdominală prin tomografie computerizată, IMR abdominal cu regim colangiografic, CPRE, biopsia pancreatică, FEGDS, Rscopia stomacului). A fost determinat polimorfismul genelor candidate pentru dezvoltarea PC: PRSS1, PSTI/ SPINK1, CFTR, iar ca specimen a fost folosit sângele venos, cu utilizarea metodei de polimerizare în lanț (PCR) și a primer-ilor corespunzători, în laboratorul Institutului de Genetică al AȘ din RM. Acordul informat a fost obținut de la toți pacienții.

Rezultate și discuții

Studiul a demonstrat în grupul de pacienți cu PC pseudotumorală prezența alelelor-mutant ale genei PRSS1 la 15 (71.42%) – 11(73.33) heterozigoți și 4 (26.66) homozigoți; ale genei SPINK1 la 19 (90.47%) – 9 (47.36) heterozigoți și 10 (52.63) homozigoți; ale genei CFTR la 17 (80.95%) bolnavi – 12 (70.58%) heterozigoți și 5 (29.41) homozigoți. În grupul pacienților cu PC pseudotumorală la 20 (95.23) s-au determinat mutații: la 3 (14.28%) – la nivelul unei singure gene, la 5 (23,28%) – în 2 gene și la 12 (51.14%) – în 3 gene.

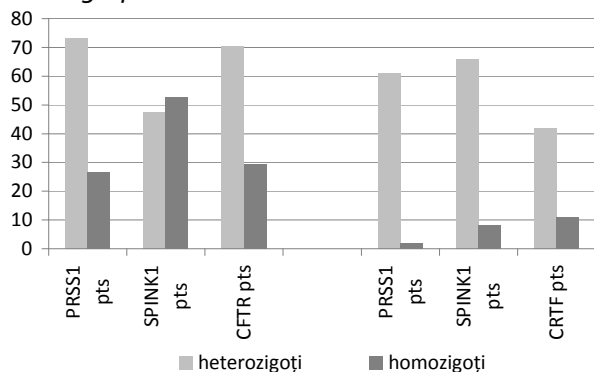
Anamneza familială de PC la rudele de gr. I, II a fost menționată la 13 pacienți, întrebunțarea alcoolului – la 17, tabagismul – la 19, patologia colecistului – la 15 pacienți. Dereglări de alimentație cu abuz de alimente grase, prăjite, hiper- sau hipoproteice, mese neregulate au fost menționate de toți pacienții. La fel, la toți bolnavii cercetați s-a confirmat insuficiența exocrină, la 4 – diabet zaharat (la 2 – insulinneccesitant), iar la 13 pacienți s-au depistat chisturi și pseudochisturi, complicate cu hipertensiune portală – 9 persoane, stază biliară – 6, duodenostază – 11, hemoragie – 2, parapancreatită 1 pacient, angiocolită – 1, perforație a pseudochistului în abdomen – 1 bolnav.

18 pacienți au necesitat intervenții chirurgicale: splaniectomie endoscopică – 2 bolnavi,

pancreatojejunoanastomoză pe ansă izolată a la Roux – 5 pacienți, pancreatojejunoanastomoză+coledocojejunoanastomoză pe ansă bispiculară a la Roux – 2, drenare externă a chistului – 2 bolnavi, chistpancreatojejunoanastomoză pe ansă izolată a la Roux – 7, pancreatojejunoanastomoză – 1 pacient, coledocojejunoanastomoză – 5, gastrojejunoanastomoză – 2, protezarea coledocului – 2; 9 pacienți au suportat câte 2 și mai multe intervenții chirurgicale pe pancreas.

Rezultatele obținute în grupul de control au demonstrat prezența alelelor-mutant ale genei PRSS1 la 63% din cei investigați, dintre care 61% heterozigoți și 2% homozigoți; la 74% s-au depistat mutații ale SPINK1 (66% heterozigoți, 8% homozigoți) și la 53% – mutații ale CFTR (42% heterozigoți, 11% homozigoți). Doar la 6% nu s-a identificat prezența alelelor-mutant ale PRSS1, SPINK1, CFTR. Din grupul celor incluși în studiu, la 24% s-au decelat mutații la nivelul unei singure gene, la 44% – în 2 gene și la 26% – în 3 gene.

Prezența alelelor-mutant ale PRSS1, SPINK1, CFTR la pacienții cu pancreatită cronică pseudotumorală versus grupul de control



Conform datelor din literatură, incidența celei mai frecvent întâlnite mutații N34S a SPINK1 este de aproximativ 1-2,5% în populația generală, dintre care aproximativ 1% este heterozigotă pentru N34S [8] și mai puțin de 1% din purtători dezvoltă pancreatite [19]. Frecvența mutației N34S este considerabil mai mare în rândul pacienților care dezvoltă pancreatite decât printre cei sănătoși, iar rata asociației pancreatitei este mai mare în tipul homozigot al mutației N34S [4], la persoanele sănătoase fiind detectată cu o frecvență de 1/10000.

Analiza secvențierii complete a CFTR și a mutațiilor PRSS1 și SPINK1 în PC a depistat 25% și 30% de purtători a cel puțin o mutație CFTR și câțiva au fost determinați ca fiind heterozigoți pentru diferite mutații CFTR sau transheterozigoți pentru o mutație CFTR și o mutație SPINK1 sau PRSS1 [12]. S-a demonstrat că bolnavii cu pancreatită idiopatică au o probabilitate de 4-6 ori mai mare de a fi purtători de

mutații CFTR, comparativ cu populația generală, iar pacienții heterozigoți au un risc de 40 ori mai mare pentru pancreatită [12]. Îmbinarea de 2 mutații CFTR și mutația N34S a inhibitorului pancreatic de tripsină (SPINK1) crește riscul pentru pancreatite de 900 de ori (Grendell J.H., 2003).

Asocierea mutațiilor CFTR cu pancreatitele alcoolice este incertă, fiind absentă în unele studii [13] și prezentă la 23-40% din pacienții italieni (Pezzilli R. et al., 2003), spanioli (Casals T., 2004) și japonezi (Fujiki K. et al., 2004). În 2004, Casals T. și coautorii au presupus că există un spectru diferit de mutații CFTR la pacienții cu PC alcoolică versus cei cu PC idiopatică. Într-un studiu-pilot efectuat în Japonia s-a determinat prezența disfuncțiilor genei CFTR la 52% din pacienții cu PC vs 16% control [10]. 50% din bolnavii de PC idiopatică instalată timpuriu au mutații SPINK1 sau CFTR. 52-81% din pacienții cu pancreatită ereditară au mutații ale genei PRSS1 [2].

Rezultatele obținute, în contextul datelor din literatură, demonstrează importanța mutațiilor genelor implicate în patogenia pancreatitei cronice, iar asocierea acestor mutații între ele și a altor cofactori crește semnificativ riscul de dezvoltare a pancreatitei cronice și a complicațiilor ei.

Concluzii

1. Studiul a demonstrat o frecvență înaltă a alelelor-mutant ale genelor PRSS1, SPINK1, CFTR la pacienții cu pancreatită cronică pseudotumorală, care în asociere cu alți factori de risc determină evoluția severă a bolii.

2. Rolul variațiilor genice cunoscute în dezvoltarea pancreatitei cronice trebuie să fie apreciat în contextul acțiunii factorilor de mediu, celor metabolici și a altor mutații genice posibile, care pot influența evoluția bolii, iar asocierea acestor factori urmează a fi luată în considerație la identificarea cât mai timpurie a persoanelor susceptibile pentru pancreatita cronică, în reducerea frecvenței, complicațiilor, în elaborarea tratamentului și profilaxiei acestei patologii.

Bibliografie

- Alsamarrai A., Das Stephanie L.M., Windsor J. A., Petrov M. S. *Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: a Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2014, Feb. 5. pii: S1542-3565-(14)00183-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.038.
- DiMigno M.J., DiMiagno E.P. *Chronic pancreatitis*. In: Curr. Opin. Gastro, 2005, nr. 21/5, p. 544-554.
- Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L. et al. *The prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease 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. Grigorescu M. *Genetic factors in pancreatitis*. In: Romanian Journal of Gastroenterology, March 2005, nr. 14(1), p. 53-61.
5. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. *Genetic background of pancreatitis*. In: Postgrad. Med. 2 J., 2006, nr. 82, p. 775-778.
6. Férec C., Ragueneas O., Salomon R. et al. *Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis*. In: J. Med. Genet., 1999, nr. 36, p. 228-233.
7. Jessica La Rusch J., David C., Whitcomb D.C. *Genetics of Pancreatitis with a focus on the Pancreatic Ducts*. In: Minerva Gastroenterol. Dietol., 2012, December, nr. 58(4), p. 299-308.
8. Kazal La, Spicer Ds., Brahinsky Ra. *Isolation of a crystalline trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas*. In: J. Am. Chem. Soc., 1948, nr. 70, p. 3034-3040.
9. Lerch M.M. *Genetic risk factors for pancreatitis*. Genetics in gastrointestinal and liver diseases. Cluj-Napoca, 7/9 apr. 2011. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases, 2011, nr. 20 (1), p. 9-10.
10. Naruse S., Ishiguro H., Suzuki Z., et al. *A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis*. In: Pancreas, 2004, nr. 28, p. 80-85.
11. Noone P.G., Zhou Z., Silverman L.M., et al. *Cystic Fibrosis Gene Mutations and Pancreatitis Risk: Relation to Epithelial Ion Transport and Trypsin Inhibitor Gene Mutations*. In: Gastroenterology, 2001, nr. 121, p. 1310-1319.
12. Reddy D.N., Prasad S.S. *Genetic basis of chronic pancreatitis in Asia Pacific region*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., March 2011, nr. 26(2), p. 2-5.
13. Sharer N., Schwartz M., Malone G., et al. *Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis*. In: New Engl. J., 1998, nr. 339, p. 645-652.
14. Singh S., Choudhuri G., Sarita Agarwal S. *Frequency of CFTR, SPINK1, and Cathepsin B Gene Mutation in North Indian Population: Connections between Genetics and Clinical Data*. In: Scientific World Journal, 2014, nr. 763195. Published online Jan 27, 2014. doi: 10.1155/2014/763195
15. Wang Gai-Ping, Xu Cun-Shuan. *Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor*. In: World J. Gastrointest. Pathophysiol., 2010, June 15, nr. 1(2), p. 85-90.
16. Witt H., Luck W., Becker M., Böhmig M., Kage A., Truninger K., et al. *Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis*. In: J.A.M.A., 2001, nr. 285, p. 2716-2717.
17. Whitcomb D.C. *Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders*. In: Gastroenterology, 2013, nr. 144(6), p. 1292-1302.
18. Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., et al. *Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene*. In: Nat. Genet., 1996, nr. 14, p. 141-145.

Rodica Bugai, asistent universitar,
 Clinica medicală nr. 7,
 Departamentul Medicină Internă,
 USMF N. Testemițanu,
 str. Sf. Arh. Mihail 38, Chișinău,
 tel.+373 22 292674;
 e-mail: rodica_b2004@yahoo.com

NEW POSSIBILITIES OF CHRONIC PANCREATITIS TREATMENT USING DRUG *LIVERIA IC*

N. B. GUBERGRITS, V. Ya. KOLKINA,
 Donetsk National Medical University
 n. a. M. Gorky, Ukraine

Rezumat

Noi posibilități de tratament al pancreatitei cronice cu preparatul Liveria IC

Acest studiu a examinat pacienții cu pancreatită cronică. Se demonstrează eficiența preparatului Liveria IC, inclus în tratamentul tradițional al pancreatitei cronice, în ceea ce privește diminuarea sindroamelor duror și dispeptic, precum și în scăderea indicilor izoamilazei pancreatice în sânge și urină.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică, durere, dispepsie, izoamilază pancreatică, Liveria IC

Резюме

Новые возможности лечения хронического панкреатита с использованием препарата Ливерия IC

Нами обследованы пациенты с хроническим панкреатитом. Исследование показало эффективность включения в традиционную терапию хронического панкреатита препарата Ливерия IC относительно уменьшения болевого и диспептического синдромов, а также показателей панкреатической изоамилазы крови и мочи.

Ключевые слова: хронический панкреатит, боль, диспепсия, панкреатическая изоамилаза, Ливерия IC

Introduction

In many patients chronic pancreatitis results from a complex of environmental factors (alcohol, cigarettes smoking and occupational chemicals), some of patients have genetic, hereditary or autoimmune nature of disease. The alcoholic nature of the chronic pancreatitis dominate not only in Ukraine but in Europe also, and chronic alcohol consumption associated with 38-94% of cases of pancreatitis in the developed countries, but is now increasing worldwide due to growing consumption of alcohol in each nation [8]. About 20% of men and 9% of women admit to hospitals with various diseases of alcoholic etiology in Europe [3, 4, 5, 8]. It is well known that increase spread of chronic pancreatitis in Ukraine, associated with rise of alcohol consumption, so we have a great interest to assess and improve the efficiency of the treatment of patients with chronic pancreatitis [3, 6, 9].

According to the different sources drug Liveria IC showed sufficient efficacy in the treatment of chronic hepatitis of various, especially of alcoholic etiology, that's why we had great interest to evaluate the effi-

cacy of Liveria IC in patients with chronic pancreatitis [7]. Liveria IC (1 tablet includes 0, 5 gr. of metadoxin) has anxiolytic, hepatoprotective, desintoxicate, anti-fibrotic, anti-oxidant and anti-depressive effect [7].

Aim of investigation was to assess the efficacy of the drug Liveria IC on the dynamic of abdominal pain, dyspepsia and biochemical data, such as pancreatic isoamylase (p-isoamylase) in blood and urine in patients with chronic pancreatitis.

Materials and methods

We investigated 72 patients with chronic pancreatitis, 49 (68.1%) of them had chronic alcoholic pancreatitis. Main group include 37 patients with chronic pancreatitis who received traditional therapy with antisecretory, spazmolitic, enzyme therapy, whom had been added Liveria IC 1tablete 2 times per day 15–30 minutes before meals for three months. In the comparison group were included 35 patients with chronic pancreatitis who received only traditional therapy of chronic pancreatitis. A control group included 30 healthy persons. Before and after treatment we assessed the dynamics of pain, dispeptic syndrome, indicators of pancreatic isoamylase in blood and urine.

Severity of complains and painfulness of palpation we estimate with index of average severity of manifestation (ASM) [2]. We used semiquantitative scale:

- 0 score – there are no manifestations;
- 1 score – minimal manifestation;
- 2 scores – moderate manifestations;
- 3 scores – significant manifestation.

In view of the scale we calculate ASM of clinical manifestations by formula:

$$ASM = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d},$$

where ASM is the average severity of manifestations;

- a* – the number of patients with manifestation of symptoms with 1 score;
- b* – the number of patients with manifestation of symptoms with 2 scores;
- c* – the number of patients with manifestation of symptoms with 3 scores;
- d* – the number of patients with no symptoms.

Level of p-izoamilase conducted with Vitalab Analyzer Flexor (Netherlands) using sets firm Lachema (Czech Republic).

Results and discussion

The leading symptom of all examined patients was abdominal pain. Most common location of pain was – epigastric region and both hypochondrium aria – 24 (33.3%) patients. Pain in epigastric region

and right hypochondrium in 15 (20.8%) patients, in the right hypochondrium only – 10 (13.9%) patients, epigastric region and left hypochondrium – 11 (15.3%) patients, only in epigastric region – 4 (5.6%) patients, only in the left hypochondrium – 8 (11.1%) patients.

In the main group patients before treatment dominated moderate abdominal pain – 18 (48.7%) patients; the intensity of the pain was minimal at 11 (29.7%) patients, significant – 8 (21.6%) patients. ASM of pain syndrome in the main group before the treatment was 1.92. In the comparison group the intensity of the pain was similar and determined 18 (51.4%), 10 (28.6%) and 7 (20.0%) of patients correspondently. The ASM of this syndrome in the comparison group was 1.91.

Before treatment dyspepsia was at all examined patients. 15 (40.6%) patients of main group had intensive dyspepsia, 9 (24.3%) – moderate, 13 (35.1%) – minimal dyspepsia. ASM of dyspeptic syndrome in this group was 2.05, in the comparison group the intensity of this syndrome was determined respectively by 16 (45.7%), 12 (34.3%) and 7 (20.0%) patients. ASM of dispeptic syndrome in the comparison group before the treatment amounted 2.26.

After treatment dynamics of clinical manifestations was more pronounced in patients of main group. So, ASM of pain syndrome after treatment in the main group was 0.91, unlike the comparison group was 1.53, 1.68 times higher. The most effective was main variant of treatment concern the dyspeptic syndrome too. After the treatment the ASM of this syndrome in patients of main group was 0.99 and in comparison group was 1.57, so 1.59 times higher.

More significant dynamics of p-isoamilase in blood and urine was also in the main group unlike comparison group patients. P-isoamilase in blood was 2.05 ± 0.14 mccat/l before treatment in main group patients and after treatment was 0.99 ± 0.08 mccat/l ($p < 0.05$) and in the comparison group patients before treatment was 1.39 ± 0.08 mccat/l and after 1.02 ± 0.12 mccat/l ($p > 0.05$), in healthy persons was 0.87 ± 0.13 l mccat. P-isoamilase in urine in patients of the main group before treatment was 7.05 ± 0.25 mccat/l after treatment was 4.30 ± 0.27 mccat/l ($p < 0.05$) and in the comparison group patients 6.53 ± 0.21 mccat/l before treatment and 5.26 ± 0.58 mccat/l ($p > 0.05$) after, in healthy persons was 3.32 ± 0.39 mccat/l.

Conclusion

Treatment of patients with chronic pancreatitis with Liveria IC inclusion leads to reduction of insensitivity of pain, dyspepsia and positive dynamics of such biochemical data like pancreatic isoamylase in blood and urine.

References

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки. Под ред. Н. Б. Губергриц, Н. В. Харченко. Киев: Новый друк, 2009, 180 с.
2. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев: Морион, 2002, 160 с.
3. Маев И. В., Зайцева Е. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Ферментные препараты как основа лечения хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью: возможности применения и выбор в практике гастроэнтеролога. В: Consilium Medicum. Гастроэнтерология, 2013, № 1, с. 61–64.
4. Akshintala V. S. et al. A population-based study of severity in patients with acute on chronic pancreatitis. In: Pancreas, 2013, vol. 42, no. 8, p. 1245–1250.
5. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons (ed. J. E. Dominguez-Munoz). Oxford: A Blackwell Publ. Co., 2005, 535 p.
6. Dominguez-Munoz J. E. Latest advances in chronic pancreatitis. In: Gastroenterol. Hepatol., 2013, vol. 36, suppl. 2, p. 86–89.
7. Feher J., Vali L., Blazovics A., Lengyel G. The beneficial effect of metadoxine (pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the treatment of fatty liver diseases. In: CEMED, 2009, vol. 3, no. 1, p. 65–79.
8. Gullo L., Migliory M., Brunetti M. A., Manca M. Alcoholic pancreatitis: new insights into an old disease. In: Curr. Gastroenterol. Rep., 2005, vol. 7, no. 2, p. 96–100.
9. Hernandez C. A., Nicolas J. C., Fernandez J., Pizarro P. Determination of plasma trypsin-like activity in healthy subjects, patients with mild to moderate alcoholic chronic pancreatitis, and patients with nonjaundice pancreatic cancer. In: Dig. Dis. Sci., 2005, vol. 50, no. 11, p. 2165–2169.

Виктория Яковлевна Колкина,

к. мед. н., доцент
Кафедра внутренней медицины им.
А. Я. Губергрица
Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького
Украина, Донецк, пр. Ильича, 16,
83003
Тел.: +38(062)2970028;
моб. +38(050)6200729
e-mail: nbg@pisem.net

THE EFFECT OF THE PRESENCE OF DIABETES MELLITUS ON CLINICAL COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS BY M-ANNHEIM SCORING SYSTEM

U. M. ZAKHARCHUK, L. S. BABINETS, S. R. PIDRUCHNA,
SHEI Ternopil State Medical University
by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine

Rezumat**Efectul diabetului zaharat asupra evoluției clinice a pancreatitei cronice conform clasificării M-ANNHEIM**

Pancreatita cronică este o boală dificil de diagnosticat și de tratat. Scopul studiului a fost de a evalua severitatea pancreatitei cronice prin clasificarea M-ANNHEIM conform prezenței insuficienței pancreatice endocrine. Au fost analizate prezența insuficienței pancreatice excretorii și incretorii, schimbările structurale ale pancreasului prin ultrasonografie, coprogramă, nivelul de hemoglobină glicozilată în sânge, numărul complicațiilor la 38 de pacienți cu PC (grupul 1) și pancreatită cronică asociată cu diabet (grupul 2). Corelația strânsă dintre gradul de severitate al PC în clasificarea M-ANNHEIM și criteriile obiective de leziuni cronice ale pancreasului demonstrează informativitatea sa înaltă, care este noutatea studiului nostru.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică, diabet zaharat, clasificare M-ANNHEIM, grad al pancreatitei cronice

Резюме**Влияние сахарного диабета на клиническое течение и тяжесть хронического панкреатита в соответствии со шкалой M-ANNHEIM**

Хронический панкреатит (ХП) относится к заболеваниям, которые сложно диагностировать и лечить. Целью исследования было оценить тяжесть хронического панкреатита в соответствии с классификацией M-ANNHEIM в зависимости от эндокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). Были проанализированы: структурные изменения ПЖ по ультразвуковым критериям, копрограмма, уровень гликозилированного гемоглобина, частота осложнений у 38 больных ХП без и с сопутствующим сахарным диабетом. Была выявлена тесная корреляция между тяжестью ХП по классификации M-ANNHEIM и объективными критериями хронического поражения поджелудочной железы. Наличие эндокринной недостаточности ПЖ осложняло тяжесть заболевания в соответствии со шкалой M-ANNHEIM, коррелируя с нарушениями копрограммы ($r=0.702$; $p<0.001$), ультразвуковыми критериями ($r=0.55$; $p<0.05$), уровнем гликозилированного гемоглобина ($r=0.678$; $p<0.01$).

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, шкала M-ANNHEIM

Introduction

Chronic pancreatitis (CP) is the disease difficult to diagnose and treat. This is due to the low sensitivity of the tests and functional imaging techniques pancreas. The problem of diagnosing chronic pancreatitis cannot be considered solved. CP remains a difficult problem of clinical medicine and surgery, as in many

cases accompanied by severe complications and fatal. This is obviously due to the fact that CP is polyetiological disease because in its development play role several reasons [1]. Among them, there are the most important external toxins, metabolic changes, mediated immune factors, congenital and acquired pancreatic duct structure and others. [2]. Secretory and incretory sections of pancreas damaged at the CP, which leads to the concomitant diabetes mellitus (DM) on the later stages, course of which in this disease is studied insufficiently. It occurs in 10-90% of patients with CP [5, 8]. Such a large difference of the literature data about the frequency of diabetes in CP is associated with a different probability of endocrine disruption in various forms of pancreatitis [4, 7].

For today the evaluation criteria of the CP and CP with concomitant diabetes severity, depending on the severity of violations of excretory and incretory function of pancreas remain unclear until the end. In the world practice, to explore the severity of CP the scoring system M-ANNHEIM has been successfully used, which takes into account the multiplicity of the risk factors for CP [3]. Multifactor classification M-ANNHEIM is simple, objective, accurate, does not demand many invasive diagnostic methods that take into account the etiology, disease stage and severity of the clinical course, which opens new perspectives of a wider application in practice of the family doctor. The causal nature of the CP manifestations based on the clinical stage, disturbance of endo- and exocrine functions of the pancreas on the background DM, frequent and severity of complications are shown in the works [9, 10]. The evaluation of the CP severity by the M-ANNHEIM system [11, 12] considered only the severity and frequency of the pain syndrome manifestations and do not take into account the presence of concomitant DM with the development incretory and excretory insufficiency of the pancreas.

The purpose of the research was to assess the severity of chronic pancreatitis by the classification of M-ANNHEIM according to availability of endocrine pancreatic insufficiency.

Patients and methods

Were examined 38 patients (19 men and 19 women) with a diagnosis of CP, from them – 19 with CP and 19 – with CP and DM. The average age was 49.8 ± 2.2 years. The average age of patients with CP was 45.3 ± 3.4 years (8 men and 11 women), and patients with CP and DM – 54.4 ± 2.5 years (11 men and 8 women). The diagnosis of CP and DM was verified in accordance with the generally accepted criteria in the clinic [6].

CP severity was assessed by the system M-ANNHEIM based on the clinical stage and severity index.

It was analyzed the presence of excretory and incretory pancreatic insufficiency, structural changes of the pancreas by ultrasound criteria, coprogram, the level of glycosylated hemoglobin in the blood, the number of complications. Evaluation of the coprogram conducted by increasing the number of muscle fibers, fiber that is digested, fatty acids, neutral fat, white blood cells, the appearance of mucus helminthic eggs. Each pathological feature was estimated as 1 point. Statistical significance of differences was assessed by averages Student t-criteria ($p < 0.05$).

Results

Patients were divided into 2 groups: patients with CP and CP with concomitant diabetes. By classifying M-ANNHEIM all patients belonged to the diagnostic category "defined" CP. 16 of the 38 study patients (42.11%) had II B, 3 patients (7.89%) – II C, 15 patients (39.47%) – III A and 4 patients (10.53%) – III B clinical stage.

Learning pain syndrome in the study patients showed that in 42.10% of patients with CP pain stopped when taking analgesics (2 points). In 52.64% pain had a recurring character, which corresponded to 3 points. There were times when pain was absent, regardless of the presence or absence of drug treatment in 5.26% of patients with CP – pain consistent with both 2 and 3 balls. At 21.05% of patients with CP with concomitant DM the pain abated after administration of analgesics (2 points) and in 78.95% of patients the pain had a recurring character, which corresponded to 3 points. Control of pain was assessed according to the classification of M-ANNHEIM in 1 point in all patients (100%), since all patients received narcotic analgesics.

Surgical treatment performed in 10.53% of patients with CP, and in patients with CP with concomitant DM – 26.31%, and two of them were carried out repeated operations.

In the most patients with CP with concomitant DM – 57.89% – proven exocrine insufficiency was observed, which corresponded to 2 points, in 42.11% – the presence of moderate exocrine insufficiency which did not need replacement enzyme therapy (1 point). In patients with CP 84.21% had proven – (2 points) and 15.79% – mild (1 point) – exocrine insufficiency. Patients without failure of pancreas functions in the research were not present.

Endocrine insufficiency was assessed in the absence or presence of DM and was found in 100% of CP with concomitant DM.

According to the ultrasound criteria, in 73.68% with CP revealed changes in the structure of the pancreas, which corresponded to mild severity (2 points for M-ANNHEIM), in 21.06% of patients – mo-

derate severity (3 points). Significant changes in the structure of the pancreas by ultrasound criteria were noted in 5.26% of patients, which corresponded to severe severity (4 points). 57.89% of patients with CP with concomitant DM with changes of the structure of pancreas had mild severity (2 points), 42.11% of patients had moderate severity (3 points). In patients with CP and CP with diabetes complications were found, respectively, in 3 against 4 patients.

It was found 14 (73.68%) patients with CP with moderate (B) severity and 5 (26.32%) – with medium (C) severity by the M-ANNHEIM classification. However, among the patients with CP and DM were found 2 (10.52%) patients with moderate (B) severity, 16 (68.42%) – with medium (C) severity, 2 (10.53%) – with severe (D) severity and 2 (10.53%) – with heavy (E) severity.

Analyzing the coprogram data, ultrasound data, glycosylated hemoglobin levels and points by M-ANNHEIM classification were found following changes that are shown in table. In patients with CP with concomitant DM coprogram changes were significantly more important than in patients without DM (5.47 ± 0.21) against (4.73 ± 0.14) points. A similar trend was observed in relation to changes of the ultrasound criteria in points (5.26 ± 0.28) to (4.05 ± 0.30) points. The level of glycosylated hemoglobin in patients with DM (7.16 ± 0.43) % was significantly higher than in the patients with CP without incretory failure (5.15 ± 0.20) %. The points by M-ANNHEIM classification in the 2nd group were significantly more important than in the first group (13.89 ± 0.90) against (8.63 ± 0.52) points.

In conducting the correlation and regression analysis were found direct correlations between the severity of chronic pancreatitis by M-ANNHEIM and changes of coprogram ($r=0.702$; $p<0.001$), ultrasound criteria ($r=0.55$; $p<0.05$), the level of glycosylated hemoglobin ($r=0.678$; $p<0.01$).

Dynamics of coprogram changes, ultrasound criteria and the level of glycosylated hemoglobin in patients with chronic pancreatitis and chronic pancreatitis with concomitant diabetes mellitus

| Indication | Groups of patients with CP | |
|-----------------------------|----------------------------|-------------|
| | CP | CP+DM |
| | n=19 | n=23 |
| Coprogram, points | 4.73±0.14 | 5.47±0.21* |
| Ultrasound criteria, points | 4.05±0.30 | 5.26±0.28* |
| Glycosylated hemoglobin, % | 5.15±0.20 | 7.16±0.43* |
| Points by M-ANNHEIM | 8.63±0.52 | 13.89±0.90* |

Note: * – $p<0.05$

Quantitative criteria for the M-ANNHEIM classification are easy to use, can be easily incorporated into practice of general practitioner that will provi-

de dynamic observation of the patient, timeliness of the application is not only therapeutic but also prophylactic programs in the conditions of clinical examination and routine supervision proved in terms of their use in clinical practice.

Conclusions

1. The close correlation between CP severity by M-ANNHEIM classification and objective criteria of chronic lesions of the pancreas demonstrate its high information content, which is the novelty of our study. The presence of endocrine insufficiency of pancreas in the way of diabetes mellitus complicated a clinical course of chronic pancreatitis according to the M-ANNHEIM scoring system, that correlated with the changes of coprogram ($r=0.702$; $p<0.001$), ultrasound criteria ($r=0.55$; $p<0.05$), the level of glycosylated hemoglobin ($r=0.678$; $p<0.01$).

2. For patients with chronic pancreatitis with concomitant diabetes mellitus, a CP degree was more expressed than in the case of chronic pancreatitis without endocrine insufficiency. Average severity (S) prevailed in 68.42% of patients in the 2nd group vs. 26.32% of the first group, cases of expressed and severe severity appeared.

3. We consider recommending the use of M-ANNHEIM scoring system in gastroenterological practice, therapeutic institutions and practices of family physicians.

References

1. Babinets L. S. *Chronic pancreatitis*. In: Biblioteka simoinoho likaria ta medsestry, 2011, vol. 2, № 29, p. 25-35.
2. Vynokurova L.V. *Clinical and pathogenetic mechanisms of developing external and endocrine insufficiency caused by chronic pancreatitis*. Avtoref. Dis. d-ra nauk : 14.00.47. Moskva, 2009, 24 p.
3. Huberhrits N. B. *New international classification of chronic pancreatitis*. In: Vesnik Cluba Pankreatolohov, 2008, № 2, p. 10-25.
4. N. B. Huberhrits, H. M. Lukashevich, O. A. Holubova. *Pancreatogenic diabetes mellitus*. In: RZHCHK, 2007, № 6, p. 11-16.
5. A. P. Rebrov, M. A. Kunitsyna, E.I. Kashkina, E. E. Arkhanhelskaia. *Pancreatogenic diabetes mellitus: actual problems of pathogenesis and treatment* (overview). In: Saratovskiy nauchno-meditsynskiy zhurnal, 2012, № 3, p. 862-867.
6. *Modern classification and standards of treatment of common illnesses of internal organs* (za red. Yi. M. Mostovoho). 11-te vyd. dop. i pererob. Vinnytsia, 2011, 511 p.
7. J. J Meier, B. A. Menge, T. G. Breuer. *Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans*. In: Diabetes, 2009, vol. 58, № 7, p. 1595–1603.
8. H. Schrader, B. A. Menge, C. Zeidler, P. R. Ritter and oth. *Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis*. In: Diabetologia, 2010, vol. 53, № 6, p. 1062-1069.

9. L.V.Vynokurova, I.E.Trubitsyna, A.V.Hubina, B.Z.Chikunova. *Functional pancreatic insufficiency and its correction depending on the stage of chronic pancreatitis*. In: Russkiy meditsinsky zhurnal, 2010, № 13, p. 837-840.
10. Huberhrits N. B. *Chronic alcoholic pancreatitis. Uchenie zametki*. In: Materialy 2-ogo mezhdistsiplinarnogo rossiiskogo konhressa. "Chelovek, alcohol, kurenie i pishchevye addiktzii", 24-25 aprilie, 2008, p. 16-26.
11. Vinokurova L. V., I. E. Trubitsina. *The clinical course and therapy of chronic pancreatitis depending on the stage of the disease*. In: Ledashchii vrach, 2010, № 2, p. 45-49.
12. Schneider A., J. M. Lohr, M. V. Singer. *The M-ANNHEIN — classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease*. In: J. Gastroenterol., 2007, vol. 42, № 2, p. 101-119.

повреждениями и рубцовыми стриктурами желчных протоков. Клиническое обследование пациентов включало несколько этапов: 1) этиопатогенетическая диагностика; 2) предоперационная декомпрессия желчевыводящих путей; 3) реконструктивная хирургия. В случаях желчных стриктур, после купирования желтухи и желчных инфекций, проводили реконструктивные операции, напрямую зависящие от уровня обструкции, предпочтительно гепатикоюнональные анастомозы на изолированной петле Roux. Послеоперационная летальность была отмечена в 6 (2,63%) случаях. Ятрогенные повреждения имеют сложную эволюцию, с большим числом хирургических операций. Необходимо приложить усилия для своевременной диагностики и профилактики септических осложнений. На первом этапе предложено применить декомпрессию желчевыводящих путей, а после – купирование воспалительного процесса, проводят реконструктивные операции.

Ключевые слова: хирургическое лечение, стриктуры, желчные протоки

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL LEZIUNILOR ȘI STRICTURILOR CĂILOR BILIARE MAGISTRALE

Alexandru FERDOHLEB,
Catedra 2 Chirurgie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie N.
Testemițanu

Summary

Surgical treatment of lesions and strictures of the main biliary ducts

During 1980-2013 year, were hospitalized 233 patients biliary lesions and benign biliary strictures in the Clinic 1 2nd Department of Surgery of SMPU "N. Testemițanu". Clinical evaluation included several consecutive steps: 1) setting the etiopathogenic diagnosis; 2) pre-operative decompression of the biliary tree; 3) reconstructive surgical act. In case of biliary strictures, following the cut of jaundice and biliary infection, bilio-digestive derivations have been performed according to the level of the obstacle, preferring the bilio-jejunal on isolated loop in Y a la Roux. The post-operative lethality was of 6 (2.63%) cases.

The lesions of the biliary ducts have a complicated evolution, with many surgical interventions and hospital confinements. effort is needed in order to trace them timely and to prevent septic complications. In the first stage decompression of the biliary tree is performed and following the cut of the inflammatory process, bilio-digestive reconstruction is done.

Keywords: surgical treatment, strictures, biliary ducts

Резюме

Хирургическое лечение повреждений и рубцовых стриктур желчных протоков

За период 1980-2013 г., на кафедре Хирургии № 2, клинической базе № 1, ГМФУ им. «Н. Тестемицану» было госпитализировано 233 больных с ятрогенными

Introducere

Odată cu prima colecistectomie efectuată în 1882 de către Langenbuch, s-au deschis noi posibilități de terapie a leziunilor iatrogene de cale biliară magistrală (LICBM). În 1899 s-a înregistrat prima reparație reușită a unei astfel de leziuni. De atunci, această tematică a fost dezbătută pe larg în articole și tratate de specialitate, atât în literatura internațională, cât și în cea autohtonă.

Principiile tehnicilor chirurgicale pe parcursul mai multor decenii au fost aduse la o cizelare impresionantă. S-a standardizat și tehnica realizării colecistectomiilor, însă ponderea leziunilor căilor biliare rămâne totuși constantă pe parcursul ultimei decenii – 0,1-0,8% cazuri.

Colecistectomia clasică a fost un standard de aur în tratamentul colecistitei calculoase mai mult de 100 de ani. Promovarea pe scară largă a colecistectomiei laparoscopice a reaprins controversa din chirurgia clasică. Odată cu introducerea primei colecistectomii laparoscopice de către Erich Mühe von Böblingen (Germania) în 1985 și apoi de P. Mouret (Franța) în 1987 în practica medicală, s-a constatat o ascensiune uimitoare a acestei tehnologii, care devine doar în câțiva ani un nou standard de tratament, acceptat unanim. Astfel, la moment în țările dezvoltate se apreciază un nivel de 95% de colecistectomie laparoscopice din totalul efectuat [1, 3, 4, 5].

Literatura de specialitate prezintă o abundență de date statistice și de interpretări și concluzii privitoare la incidența, factorii de risc și mecanismele de producere a LICBM, oferind totodată și recomandări pentru a preveni o astfel de eventualitate.

Până la era laparoscopică, frecvența leziunilor căilor biliare, ca urmare a unei colecistectomii tradiționale, pe parcursul ultimelor decenii a fost un

indice constant și era echivalat cu un caz la 300-500 operații (0,2-0,3%). Introducerea colecistectomiei laparoscopice a fost urmată de o creștere de 2-5 ori a frecvenței leziunilor iatrogene, fapt marcant mai ales în perioada de "învățare" a tehnicii laparoscopice. Această tehnică a schimbat și caracterul mecanismelor leziunilor căilor biliare, măbind gravitatea acestora. A crescut ponderea leziunilor înalte cu mare deficit de materie biliară. Au apărut leziuni motivate de efectul diatermocoagulării excesive. Am remarcat apariția leziunilor combinare – atât ale căilor biliare, cât și ale vaselor sangvine.

Astfel, studiul nostru se axează pe ceea ce se întâmplă după ce leziunea a fost produsă. Vom expune toate tacticile chirurgicale aplicate atât în perioada imediată de la leziune, cât și cele din perioadele tardive și stricturile biliare. LICBM sunt cauza principală a stricturilor biliare benigne (SBB). SBB în 95% cazuri apar în urma unor leziuni provocate de actul operator, îndeosebi cu ocazia intervențiilor laborioase pe căile biliare.

Traumatismul căii biliare principale (CBP) în 80-90% din cazuri este consecința unei colecistectomii. În cazul colecistectomiilor tradiționale, ponderea traumatismelor căilor biliare magistrale (CBM) constituie 0,8 – 1%, în colecistectomiile celioscopice – 0,22 – 3%. După Ничитайло М.Е., ponderea traumatismului în cazul unei colecistectomii acute a fost de 53,6%, iar în cazul unei colecistectomii cronice – de 31,5%. În lotul total al pacienților operați în zona hepatopancreatoduodenală, rata traumatismelor este de 1%. În 0,1–9,1% din cazuri traumatismul CBM apare în urma unei rezecții gastrice [6-9].

SBB reprezintă o afecțiune destul de frecventă. Soarta pacienților cu această afecțiune este determinată de o suferință îndelungată, asociată cu intervenții chirurgicale repetate, prezenta icterului complicat cu angiocolită purulentă, a sepsisului biliar, cu evoluția unei insuficiențe hepatice progresive [3, 7, 8].

Cele mai frecvente cauze ale traumatismelor CBE sunt condițiile dificile intraoperatorii, variațiile anatomice ale vaselor sangvine și ale sistemului ductal biliar, hemoragiile dificile intraoperatorii, plastroanele inflamatorii subhepatice, motivate de procese inflamatorii acute. Gradul afectării CBE intraoperatoriu este determinat de nivelul profesional al chirurgului, capacitatea de orientare în situația topografo-anatomică, în corelația vaselor sangvine și a arborelui biliar, în special în procesele inflamator-destructive din vezicula biliară, ce implică și ligamentul hepatoduodenal. Niciun chirurg nu este scutit de acest accident, așa încât cunoașterea mecanismului de lezare, a posibilităților de prevenire și a celor de rezolvare chirurgicală intră în obligația tuturor chirurgilor care își asumă responsabilitatea unor astfel de operații [2, 5, 6].

După Bismuth [2], se disting 5 tipuri de stricturi ale CBE de geneză iatrogenă:

Tipul 1 – strictură joasă (pediculară), cu un bont biliar superior mai lung de 2 cm. Ea survine mai ales în rezecțiile gastrice pentru ulcerile postbulbare.

Tipul 2 – strictură mijlocie (subhilară), cu bontul biliar proximal mai scurt de 2 cm.

Tipul 3 – strictură hilară înaltă: este practic lipsită de bontul biliar, dar omunicarea dintre cele două ducte hepatice nu este afectată. Așadar, confluența biliară este respectată.

Tipul 4 – strictura convergenței biliare reprezintă consecința leziunilor. Comunicarea dintre ductele hepatice stâng și drept este întreruptă.

Tipul 5 – în cazul unor anomalii ale căilor biliare (ca exemplu în convergențele etajate), ramura segmentară dreaptă poate fi separată de restul arborelui biliar prin strictură.

În anul 1995, Strasberg și colaboratorii propun și promovează o nouă clasificare bazată pe cea a lui Bismuth, dar care conține și alte tipuri de leziuni ale căilor biliare ce apar și în urma colecistectomiei laparoscopice. Strasberg clasifică leziunile biliare iatrogene astfel:

- tipul A – leziuni ale ductului cistic sau ale canalelor aberante din patul hepatic al veziculei;
- tipul B – ligatura de canal segmentar aberant al lobului drept;
- tipul C – secțiunea unui astfel de canal;
- tipul D – leziuni laterale ale CBP;
- tipul E – secțiuni sau obstrucții (ligaturi) complete ale CBP. Acest tip se subdivide, în funcție de locul leziunii, asemănător cu clasificarea lui Bismuth:

E1 – leziune coledociană joasă (la 2 cm sub confluența hepaticelor);

E2 – leziune coledociană situată imediat sub confluența;

E3 – leziunea canalului hepatic deasupra confluenței cu păstrarea integrității ultimului;

E4 – leziunea celor două canale hepatice;

E5 – leziunea canalului hepatic drept anormalic.

S-a dovedit a fi o clasificare mai bine adaptată cerințelor clinicilor chirurgicale și mai utilă în serviciile multidisciplinare pentru analiza și evaluarea leziunilor iatrogene ale căilor biliare. Această clasificare are o răspândire largă, în ultimii ani, în serviciile chirurgicale. Unicul neajuns al acestui sistem de clasificare este că e prea specializată și astfel devine incomodă în practica cotidiană chirurgicală [6, 7].

Law W.Y., Lai E.C.H. (2007) au propus în clasificarea lor să se includă, alături de leziunile biliare, și cele combinate cu leziuni vasculare, să se prezinte leziunile mici în raport cu cele mari, să se delimiteze leziunile fără defecte de țesut de cele cu defect de țesut biliar. Clasificarea a inclus cinci grupe de bază, după următoarele criterii:

- I. Bilioragie din bontul cistic sau din ducturi mici, din patul vezicii biliare;
- II. Leziuni parțiale ale peretelui coledocian sau ale ductului hepatic comun cu (2a), sau fără (2b) defecte tisulare;
- III. Trisecțiuni de coledoc sau hepatic comun cu (3a) sau fără (3b) pierderi de țesut;
- IV. Leziuni ale ductului hepatic drept/stâng cu (4a) sau fără (4b) pierderi de țesut;
- V. Leziuni ale ducturilor biliare combinate cu cele ale vaselor sangvine.

Avantajele acestei clasificări constau în relatarea gradului de leziune în ordine crescândă, în corelare cu mecanismele, tipul lezării, punând pe treapta de sus leziunile combinate cu cele vasculare, ca fiind cele mai dificile [7].

Stabilirea unor date concrete despre traumatismul CBE este un proces dificil, deoarece nu toate cazurile sunt date publicității în literatura de specialitate. Deseori traumatismul nu este observat de chirurg în timpul operației primare, ceea ce impune apariția în perioada postoperatorie a unui lanț de complicații grave, ce duc la un sfârșit letal în 1-40% cazuri [3, 4, 7].

În articol se face o analiză critică a experienței de peste 25 de ani a clinicii Catedrei *Chirurgie nr. 2 a USMF N. Testemițanu*. Se încearcă a pune în lumină, pe lângă cifrele seci ale unor date statistice, suferința umană pe care o implică LICBM, precum și dificultățile de îngrijire și tratament pe care le implică.

Material și metode

În Clinica 1, Catedra 2 *Chirurgie a USMF N. Testemițanu*, în perioada 1980-2013 au fost spitalizați 233 pacienți cu LCBM și SBB. În 95,28% cazuri pacienți au fost primar tratați și apoi transferați din alte servicii chirurgicale. La un volum de peste 21456 de colecistectomii efectuate în clinică, am constatat 11 (0,05%) cazuri proprii de LCBM. Repartiția pe sexe a relevat o predominare evidentă a femeilor – 154 (67,54%) față de 74 (32,46%) bărbați. Vârsta pacienților a variat între 25 și 81 de ani, cu media de $53,18 \pm 1,58$ ani. Ponderea pacienților în etate a fost la nivel de 50% din lotul examinat. 56,3% din cei cu leziuni biliare au suferit o intervenție chirurgicală pentru o colecistită acută. 95% au fost leziuni biliare majore, clasele D-E după Strasberg.

Cele 11 cazuri de LCBM „proprii” au constat în: secțiuni de coledoc (3), plăgi laterale coledociene (4), clipări de CBP (3), suturare parțială (1). În 10 cazuri leziunile s-au produs ca urmare a unei intervenții chirurgicale efectuate în urgență. Intraoperator s-au asociat cu o reacție inflamatorie în zona triunghiului Calot, hemoragii intraoperatorii cu hemostază dificilă. Leziunea a fost recunoscută imediat în 6 cazuri, prin apariția bilei în câmpul operatoriu. La 5 pacienți s-a recurs la restabilirea integrității arborelui biliar cu

plastie pe tub de dren Kehr. În celălalt caz a fost o cale biliară dilatată și s-a recurs la hepaticojejunostomie pe ansa Roux.

În alte 5 cazuri LCBM a fost apreciată devreme, în primele 24-72 de ore, prin bilioragii importante pe drenajul de siguranță (3), creșterea icterului mecanic (2). În toate cazurile s-a recurs la intervenție chirurgicală repetată, cu realizarea unui drenaj biliar extern adecvat al CBP. Doar la un pacient leziunea a fost apreciată peste 6 luni, cu evoluția unei stricturi biliare ce a necesitat o reconstrucție biliară. Dint cele 11 cazuri, o reconstrucție ulterioară a fost necesară doar la 6 pacienți, care a fost realizată prin ansa jejunală a la Roux.

În 15 cazuri, bolnavii au fost transferați din alte servicii cu tablou clinic de peritonită biliară generalizată, sepsis biliar. După o pregătire intensivă în serviciul de reanimare, cu atingerea indicilor minimali de operabilitate, pacienții au fost operați. În toate observațiile s-a efectuat asanarea focarului septic, cu instalarea unei hepatostome externe și microjejunostomei parietale tip Delany pentru un bypass biliojejunal temporar. După 6 luni de monitorizare și tratament la ambulatoriu, am recurs la etapa reconstrucțiilor biliare.

În 35 de cazuri, pacienții au fost internați primar cu un tablou clinic de icter mecanic, sepsis biliar. În toate situațiile s-a recurs, ca primă etapă, la drenarea externă a arborelui biliar și realizarea operației reconstructive în etapa a doua, peste 2-3 luni. În marea majoritate am optat pentru evitarea pierderilor mari de bilă și am aplicat un bypass biliojejunal, fie imediat, fie mai târziu – în funcție de gravitatea pacientului.

În 62 de cazuri am avut pacienți cu fistule biliare externe postoperatorii. Tactica adoptată a fost trecerea din fistulă nedirijată la o fistulă biliară format extern. Doar în situațiile de fistule totale am recurs la instalarea unui bypass în etapa a doua. Termenul pentru etapa reconstructivă era evaluat individual în fiecare caz.

Din toate cazurile de LCBM analizate, în 228 de cazuri am remarcat trecerea procesului lezional în strictură biliară. Toți acești pacienți la etapa reconstructivă au fost supuși unui examen sonografic, ce a permis identificarea căilor biliare intrahepatice și extrahepatice distale, identificarea cauzei și a nivelului obstructiv.

Diagnosticul topic al leziunilor iatrogene ale CBE a fost stabilit opacifiind direct sistemul biliar prin colangio-pancreaticografie endoscopică retrogradă (ERCP, 80%), colangio-fistulografie (27,23%), iar la bolnavii cu rezecție gastrică procedeul Billrot II în anamneză și în lipsa unei fistule externe am recurs la colangiografia percutanată transhepatică (CPT). În cazurile dificultăților de informativitate a ERCP sau CPT în lipsa unei fistule biliare, apelăm la biliscintigrafia dinamică și colangiografia prin rezonanță magnetică nucleară – 11,27% cazuri (*figura 1*).

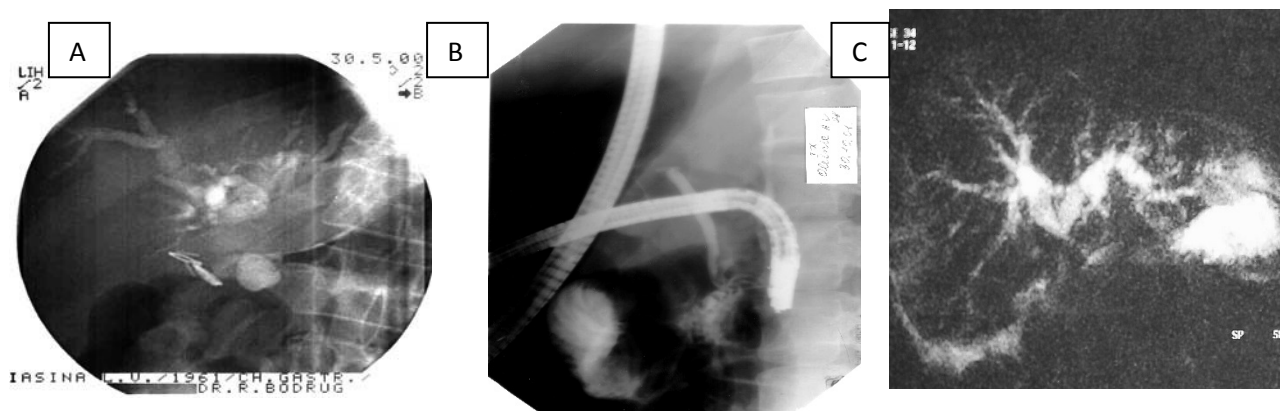


Figura 1. Strictură a CBP (A – CPT; B – ERCP; C – CRMN)

Principiile evaluării diagnosticului etiopatogenetic urmate de noi ne-au permis stabilirea următoarei repartiții a localizării stricturilor după Bismuth: tip I – 63 (27,2%) cazuri, tip II – 86 (37,72%), tip III – 66 (30%), tip IV – 14 (5,08%) cazuri.

Conduita medico-chirurgicală a fost strict individuală în fiecare caz clinic. În complexul curativ a fost inclusă terapia intensivă de infuzie și corecție a funcției hepatice, terapia medicală antiinfecțioasă, decompresia miniinvasivă prin remedii endoscopice (drenarea nazobiliară (9,39%), aplicarea stentării endoscopice (8,45%), dilatarea stenozei prin balonașul Fogarty (3,29%)) sau prin intermediul remediilor percutanate ale arborelui biliar (14,8%), cu realizarea actului chirurgical reconstructiv în condiții favorabile, cu risc minim de complicații posibile.

Pentru realizarea actului chirurgical reconstructiv am luat în considerație obligatoriu următorii factori locali, intraoperatorii: sediul stricturii, extinderea ei, gradul de dilatare și gradul afectării sclero-inflamatorii a extremității proximale a hepaticocoledocului, prezența sau lipsa unei fistule biliare externe, prezența sau lipsa afecțiunilor supurative locale. Termenul mediu de la ultima intervenție chirurgicală până la reconstrucție, inclusiv de la cea lezională a fost în medie $4,5 \pm 1,56$ luni.

În centrele chirurgicale, până în prezent nu există o părere comună bine definită în privința soluțiilor chirurgicale în rezolvarea stricturilor biliare.

Excizia segmentului cicatrizat, cu anastomoză „cap-la-cap” a hepaticocoledocului pare soluția cea mai simplă, dar cu rezultate tardive nu prea încurajatoare și în prezent practic nu este folosită [4]. Astfel, Warren (1982) arată că rezultatele pe care le-a obținut au fost cu mult inferioare celor din hepaticojejunostomii și că în 50% din cazuri stenoza a recidivat. Consemnând eșecuri după acest procedeu, majoritatea cercetătorilor opinează pentru suprimarea sa din tehnica chirurgicală. Anastomozele biliojejunale reprezintă grupa de procedee tehnice care se bucură de cea mai largă utilizare în restabilirea tranzitului biliar în SBB [7, 8].

Conduita chirurgicală s-a axat pe nivelul stricturii, prelungirea procesului de scleroză a CBP. În

perioada 1980-1990, pentru soluționarea SBB de tip I am efectuat coledocoduodenostomia după procedeul luraș (14-5,57% cazuri), iar pentru SBB de tipurile II-V – derivațiile biliojejunale pe ansă în Omega (40-18,78% cazuri). În cazul stricturilor de tipurile II-V s-a recurs la o drenare obligatorie a gurii de anastomoză prin procedeul Praderi-Smith. Din 1990 până în 2004, pentru realizarea actului chirurgical reconstructiv am executat derivațiile biliodigestive cu ansa jejunală exclusă în Y a la Roux. Astfel, pentru stricturile de tip I în 44 (20,66%) cazuri s-a recurs la coledocojejunostomie cu ansa jejunală exclusă în Y a la Roux. Pentru stricturile de tip II (56 sau 26,29% cazuri) și tip III (46 sau 21,6% cazuri) s-a preferat hepaticojejunostomia a la Roux. În cazul stricturilor de tip IV, sesizate la 13 (6,1%) pacienți, a fost realizată bihepaticojejunostomia pe ansa exclusă în Y a la Roux.

Din punct de vedere tehnic, anastomozele biliojejunale pe ansă în Omega sunt mai simple decât cele pe ansă exclusă în Y a la Roux, deoarece lipsește timpul de pregătire a vascularizației ansei excluse. Cu toate acestea, rezultatele obținute nu ating aceleași performanțe calitative. Am sesizat pentru procedeul dat câteva inconveniente: se scoate din funcțiune circa 1 m din jejun; pe ansa aferentă, între fistula Braun și zona de strictură, apare un „fund de sac”, ce poate avea repercusiune cunoscută a ansei oarbe, apariția unui cerc vicios legat de prezența refluxului enterobiliar, cu evaluarea angiocolitei cronice și a cirozei biliare. Rezultatele la distanță în lotul de 54 pacienți, tratați în perioada 1980-1990: în 25 (11,74%) cazuri tablou clinic de angiocolită cronică persistentă și în 5 (2,35%) – observații ale cirozei biliare.

Aceste complicații majore ne-au impus să revizuiam principiile tehnicii chirurgicale aplicate și metoda de drenare a gurii de anastomoză. Din anii '90 am recurs la aplicarea în practică a derivațiilor biliojejunale pe ansă în „Y” a la Roux, cu drenarea gurii de anastomoză după procedeul Voelker. Ne-am bazat pe faptul, deja cunoscut, că segmentul jejunal, datorită peristaltice, provoacă o presiune negativă endoluminală, ceea ce stimulează fluxul biliar în intestin. Mișcările peristaltice într-o direcție pe parcursul unui segment

de ansă de cel puțin 80 cm joacă rolul unei supape ce împiedică refluxul digestiv. Ansa realizată corect exclude complet tensiunea la nivelul anastomozii, minimizează riscul bilioragiei și al fistulelor postoperatorii la nivelul gurii de anastomoză. Afrontarea mucoaselor la nivelul anastomozii exclude o eventuală stenozare postoperatorie la distanță. Am preferat drenajul gurii de anastomoză după procedeul Voelker din considerentele că este mai puțin traumatizant, este perfect funcțional hidrodinamic, durează puțin. Evaluarea clinică de perspectivă a acestor pacienți a permis de a revizui din anul 1995 indicațiile pentru drenajul gurii de anastomoză. Drenarea a devenit obligatorie doar în următoarele situații: CBP este dilatată până la 15 mm, anastomoză aplicată este îngustă (<20 mm); segmentele anastomozate sunt aplicate cu tensiune și cu dificultăți tehnice locale și în cazul SBB de tip IV.

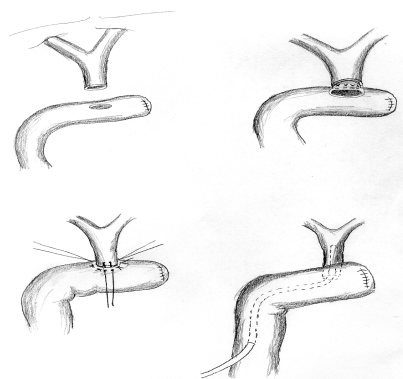


Figura 2. Hepaticojejunostomie cu drenare pr. Voelker (schemă)

În legătură cu creșterea numărului de leziuni înalte, dificil de soluționat tehnic, deseori având concomitent leziuni vasculare, am revizuit principiile de aplicare a anastomozelor biliodigestive. Pe parcursul ultimilor 5 ani recurgem la o mobilizare hilară înaltă, cu principiile metodei Hepp-Couinaud cu aplicarea anastomozelor lărgite atât pe canalul stâng, cât și pe cel drept. Un principiu de bază pentru aceste anastomozes este aplicarea suturii atraumatice de tip PDS- 4/0, 5/0 într-un singur plan, cu o afrontare minuțioasă a mucoaselor și excluderea totală a țesutului sclerotic inițial.

Rezultate obținute

În cazul a 47 (20,61%) stricturi de tip I, am apelat la coledocojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată Roux. La toți acești pacienți am depistat o dilatare a coledocului cu peste 2 cm și situație favorabilă locală anatomică, ceea ce ne-a permis să ne abținem de la drenajul anastomotic. Pentru 60 (26,32%) cazuri de stricturi tip II varianta tehnică de rezolvare a situației clinice a depins de prelungirea stricturii. Situația intraoperatorie ne-a impus aplicarea hepaticojejunostomiei termino-laterale cu ansa exclusă în Y a la Roux (figura 2). Prezența dilatării

ductului hepatic comun de peste 2 cm, ne-a permis să finalizăm intervenția fără drenaj transanastomotic în 30 de cazuri. În celelalte 30 cazuri am avut fistule biliare externe totale, creându-se dificultăți tehnice intraoperatorii sporite. La toți pacienții a fost un proces fibroscleros exprimat local, lipsa dilatării arborelui biliar proximal (sub 15 mm), cu implicarea extremității proximale în procesul sclero-cicatricial major. Aceste probleme au fost soluționate prin aplicarea unei hepaticojejunostome latero-laterale pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o drenare transanastomotică obligatorie după Voelker.

În cazul a 53 (23,25%) pacienți cu stenoze de tip III, modalitatea tehnică a depins direct de dimensiunea extremității proximale de la hilul hepatic și de gradul implicării lui în procesul cicatricial. Astfel, la 38 (16,67%) pacienți am avut un bont dilatată, proeminent de la hilul hepatic la 1 cm, fără o implicare majoră în procesul cicatricial. În toate cazurile am recurs la hepaticojejunostomia termino-laterală pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o protejare transanastomotică după Voelker. La ceilalți 15 pacienți am avut un bont sub 1 cm, cu un proces cicatricial major. S-a recurs la mobilizarea hilului hepatic, cu aplicarea unei hepaticojejunostomii hilare, prelungite pe ductul stâng, pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o drenare separată a ambilor ducturi hepatice.

Cele mai dificile cazuri din punct de vedere tehnic au fost stricturile de tip IV – 14 (6,14%) cazuri. Dificultățile erau sporite de procesul cicatricial fibros prezent, de lipsa ductului hepatic comun și implicarea joncțiunii ducturilor hepatice drept și stâng în procesul cicatricial. S-a recurs la puncția hilului hepatic, pentru evidențierea confluenței canalelor hepatice și efectuarea colangiografiei intraoperatorii obligatorii pentru identificarea precisă topică a elementelor arborelui biliar. Au fost mobilizate elementele hilului hepatic, cu prepararea plăcii hilare Couinaud și diferențierea separată a ductului hepatic drept și a celui stâng. Se face tracțiunea în jos a plăcuței hilare, apoi deschiderea ambelor canale hepatice și montarea bihepaticojejunostomiei pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice după Voelker.

Am determinat complicații în 14 (6,14%) cazuri. La 10 (4,39%) pacienți – supurații postoperatorii, soluționate prin asanare chirurgicală; 4 (1,75%) cazuri de dehiscentă parțială anastomotică, cauzate de deficiențele tehnice intraoperatorii, prezența inflamației țesuturilor și a angiocolitei, care au fost rezolvate conservativ, grație aplicării drenării transanastomotice și drenării de siguranță a spațiului subhepatic. Letalitatea postoperatorie a atins 6 (2,63%) pacienți, fiind cauzată de progresarea insuficienței hepatice pe fond de angiocolită cronică.

Discuții

Leziunile biliare sunt caracterizate de un grad mare de severitate, cu tendință de localizare proximală în creștere pe parcursul ultimilor ani. Majoritatea intervențiilor reparatorii asupra căilor biliare și de drenaj temporare necesită o nouă operație de reconstrucție biliodigestivă.

Factorii implicați în lezarea ducturilor biliare sunt multipli și pot fi grupați în trei categorii: factorii ce țin de chirurgul-operator și de situația intraoperatorie; factorii ce țin de situația anatomică a pacientului și cei referitori la complicațiile inflamatorii locale. Factorii care țin de situația anatomică sunt reprezentați de: obezitate, sex, vârstă, statut biologic, variantele anatomice locale. Obezitatea, prin prezența adipozităților periviscerale, poate favoriza leziunile biliare prin dificultățile de disecție intraoperatorie, identificare a elementelor anatomice. Durata litiazei favorizează procentul înalt al proceselor locale scleroatofice, al fistulelor biliobiliare. Variantele anatomice sunt reprezentate de anomaliiile colecistului, hepatocolodocului și ale vaselor sangvine.

Dintre factorii ce țin de operator, experiența chirurgicală are un rol important. Au o influență mare și modalitățile tehnicii laparoscopice: imaginea bidimensională, dispariția simțului tactil, abordul pediculului hepatic dinspre inferior și lateral, utilizarea electrocauterului în triunghiul Calot, precum și instrumentariul laparoscopic.

Repararea leziunilor biliare provoacă probleme în raport cu tipul și localizarea acestora. Recunoașterea și repararea lor imediată sau timpurie scade cu mult rata morbidității și mortalității postoperatorii. Metodele de reparație a unor astfel de leziuni sunt reconstructive, de substituție a defectului lezional, de plastie biliobiliară și de drenaj adecvat extern. În situația unei leziuni laterale sau arsuri electrice, sutura orificiului și drenajul transcistic soluționează problema. Asocierea unei stentări endoscopice permite soluționarea acestei probleme. Secțiunea totală a CBP impune rezolvarea pe cale deschisă. În funcție de localizare, se pot folosi mai multe metode: sutura termino-terminală cu un eventual drenaj, plastia CBP pe tubul de drenaj Kehr, implantarea primară a CBP în ansa jejunală a la Roux.

Repararea CBP la prima etapă ne permite, în majoritatea cazurilor, doar o paleație de etapă. Pe parcurs se dezvoltă strictura inflamatorie de cale biliară – motiv pentru următoarea etapă de tratament chirurgical. Reconstrucția biliodigestivă, bazată pe ansa jejunală a la Roux, este un remediu de bază în această patologie. Este o anastomoză delicată, ce folosește un component biliar implicat în procesul sclerofibros. Se folosesc preparări minuțioase, ce permit utilizarea unui sector de CBP lipsită de scleroză cu un perete intact. Firele se aplică în suturi ordinare, într-un singur plan de tip PDS – 4/0, 5/0, urmate de instalarea drenajului transanastomotic protector.

Concluzii

1. LICBM reprezintă o problemă dificilă pentru chirurgia contemporană. Ele conduc la un număr mare de intervenții chirurgicale sau miniinvasive, cu reinternări frecvente. Complicația prognostică cea mai gravă este peritonita biliară cu sepsisul biliar. Ele necesită tratament etapizat al patologiei: bypass biliodigestiv și mai apoi reconstrucția biliară.

2. Stricurile benigne ale căilor biliare extrahepatice (SBB) reprezintă o evoluție la distanță a LICBM, afecțiune importantă, cu caracter sever al evoluției clinice și risc major de reintervenții cu intenție reparatorie, ce conferă o importanță majoră tacticii chirurgicale aplicate în soluționarea lor.

3. Tratamentul chirurgical al SBB este în raport direct cu nivelul localizării. Pentru stricurile de tip I este optimă coledocojejunostomia termino-laterală cu ansa izolată în Y a la Roux. Pentru cele de tip II soluția constă în coledocojejunostomie pe ansa izolată în Y a la Roux, iar în situațiile cu o extindere semnificativă a stricturii în sus, am recurs la hepaticojejunostomie pe ansa izolată în Y a la Roux. La pacienții cu stenoze de tip III se recurge la hepaticojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată în Y a la Roux, cu o protejare transanastomotică separată a ductului hepatic drept și a celui stâng. Pentru stricurile de tip IV este preferată aplicarea bihepaticojejunostomiei pe ansa izolată Roux și drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice.

Bibliografie

1. Turcu F., Dragomirescu C., Pletea S., Bănescu B. *Problematice leziunilor iatrogene de cale biliară principală, sau o imagine a unui vârf de aisberg*. În: Chirurgia, 2011, nr. 2 (106), p. 187-194.
2. Bismuth Henri. *Biliary stryctures: classification based on the principles of surgical treatment*. In: World J. Surg., 2001, vol. 25, p. 1241-1244.
3. Lillemoe K.D. *Benign post-operative bile duct strictures*. In: Baillieres Clin. Gastroenter., 1997, nr. 11, p. 749.
4. Tocchi M.D., Costa G., Lerpre L., Liotta G. et al. *The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures*. In: Annals of surgery, 1996, vol. 224, p.162-167.
5. Hotineanu V., Ferdohleb A., Cotonets A., Hotineanu A. *Iatrogenic injuries of biliary ducts-experience of surgery*. In: Вісник Морської Медицини, 2001, nr. 2, p. 347-350.
6. Zhi-Qiang Huang, Xiao-Qiang Huang. *Changing patters of traumatic bile duct injuries: a review of forty years experience*. In: World J. Gastroenter., 2002, nr. 8(1), p. 5-12.
7. Ничитайло М.Е., Скумс А.В. *Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия*. Киев, 2006, 559 с.
8. Ничитайло М.Е., Скумс А.В. *Хирургическое лечение поврежденных и стриктур желчных протоков после холецистэктомии*. В: Альманах Института хирургии имени А. В. Вишневского, 2008, т. 3, № 3, с. 71-76.
9. Шалимов А.А, В.М. Копчак, В.П. Сердюк, И.В. Хомяк, А.И. Дронов. *Рубцовые стриктуры протоков: наш опыт лечения*. В: Анналы хирургической гепатологии, 2000, т. 5, № 1, с. 85-89.

