

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(50)/2013

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 30.04.2009, 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 Magdei,

Mihai Ciocanu, Mihai Moroșanu

Secretar Secretary

Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Ion Ababii
Constantin Andriuța
Grigore Belostecinic
Mircea Buga
Eugen Diug
Emil Anton (Iași)
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Stela Gheorghiiță
Ștefan Gheorghiiță
Victor Ghicavâi
Gheorghe Ghidirim
Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu
Constantin Iavorschi
Vladimir Kucerenko (Moscova)
Iuri Lisițân (Moscova)
Oleg Lozan
Ion Mereuță
Ion Moldovanu
Benoit Nautre (Franța)
Nicolai Opopol
Gheorghe Paladii
Valeriu Pantea
Iurie Pânzaru
Mihai Popovici

Editorial council

Viorel Prisacari
Yousif Rahim (Italia)
Andrei Roșca
Valeriu Rudic
Victor Savin
Constantin Spânu
Ion Șalaru
Boris Topor
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbărnă
Teodor Țârdea
Brigitha Vlaicu (Timișoara)
Ana Volneavski
Victor Vovc

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 – *Rodica Fărâmbă*
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
CONGRESULUI AL III-LEA NAȚIONAL
DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

20 – 21 iunie 2013
Chișinău

CUPRINS

V.-T. DUMBRAVA, N. PROCA, I. LUPAȘCO, GH. HAREA Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova Hepatic and gastrointestinal disorders – one of the most important medical and social problem of the Republic of Moldova.....	7
GASTROENTEROLOGIE	
S. AGACHI, L. GROPPA Particularitățile afectării sistemului digestiv în sclerodermia sistemică Particularities of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis.....	13
L.S. BABINETS, I.V. SEMENOVA Secondary osteopenia at chronic pancreatitis and ways of correction	14
R. BUGAI Impactul unor factori de risc genetici în pancreatita cronică The impact of genetic risk factors in chronic pancreatitis.....	17
N. GUBERGRITS, O. GOLUBOVA Genetic mutations in patients with chronic pancreatitis in Ukraine.....	20
V. HOTINEANU, A. HOTINEANU, A. CAZAC Pancreatita cronică și complicațiile ei: tratament chirurgical contemporan Chronic pancreatitis and its complications: surgical treatment.....	23
V. HOTINEANU, T. TIMIȘ, V. ȚURCAN Rezultatul tratamentului medico-chirurgical al bolii Crohn cu localizare abdominală și perianală Results of medical and surgical treatment of patients with abdominal and perianal Crohn's disease	27
O. IACHIMOV, GH. BACIU, A. BONDAREV Despre dificultățile de diagnosticare a tetaniei gastrice (caz clinic) Regarding to the Difficulties of Gastric Tetany Diagnosing	32
V. ISTRATI, A. SCORPAN, A. NAFORNIȚĂ, A. SCURTU, R. HOTINEANU, S. GAVRILIUC, L. CONDRĂȚCHI Sindromul Bergman și boala de reflux gastroesofagian Bergman syndrome in gastroesophageal reflux disease.....	34
I. MIHU, D. CLICHICI Opțiuni dietetice în menținerea regimului fără gluten la copiii cu boală celiacă Dietary options in maintenance of gluten free diet in children with celiac disease	36
I. MIHU, O. TIGHINEANU, O. NALBUȘ Afectarea extraintestinală în maladiile inflamatorii intestinale la copii Extraintestinal affection in inflammatory bowel diseases in children	40
V. MORARU, S. SAMOHVALOV, P. BUJOR, GH. ANGHELICI, O. CRUDU, GH. STRAJESCU, S. PISARENCO, G. CHILARI Sindromul de insuficiență intestinală. Aspecte etiopatogenetice (studiu de sinteză) The intestinal failure syndrome. Ethio-pathological aspects.....	43
V. ONU, A. GRIBINIUC, M. CASAPCIUC, D. RASPOPA, D. BALAGURA, M. BALAGURA, I. SEREBRIANSCHI Eficacitatea terapiei topice cu emolientul „Secalia Ultra” în dermatita atopică Atopic dermatitis treatment and management: emollient „Sekalia Ultra” effectiveness.....	47
V. PÂNTEA, GH. PLĂCINTĂ, L. COJUHARI, V. CEBOTARESCU, P. PAVELIUC, I. CUCEROVA, T. BUJOR, M. CADABNIUC, C. COTRUȚĂ, M. MITRIUC, M. UNGUREANU Particularitățile clinice ale infecției enterovirale Clinical features of enteroviral infection	50
D. POP, D. FARCĂU, A. DONEA Tulburări funcționale ale esofagului în patologia pediatrică Functional disorders of the esophagus in pediatric pathology	52
A. SCURTU Polimorfismul clinic al bolii de reflux gastroesofagian Clinical polymorphism of gastroesophageal reflux disease...	55
N. STAVILA, C. OLEINEAC, A. ȚURCANU Hemoragia gastrică în boala Rendu-Osler The gastric hemorrhage in the patients suffering from Rendu-Osler Disease	58
O. TIGHINEANU, I. MIHU, V. RAȘCOV Particularitățile clinico-evolutive, endoscopice și morfologice ale maladiilor inflamatorii intestinale la copii Clinical-evolutive, endoscopic and morphological peculiarities of inflammatory bowel diseases in children	62
I. ȚÎBÎRNĂ, M. FEGHIU, V. BUTOROV, R. BUGAI, L. PANFIL Particularitățile clinico-paraclinice ale gastroduodenopatiilor la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă The clinical and laboratory features of gastroduodenopathies in patients with chronic obstructive pulmonary disease	66
S. ȚURCAN Scheme-standard și metode noi în tratamentul colitei ulceroase Standard regimens and new methods in treatment of ulcerative colitis	69
S. TURCAN, S. BARCA, L. TOFAN-SCUTARU Secondary intestinal infection and antibacterial treatment in ulcerative colitis	77
Ю. Я. КОЦАБА, Л. С. БАБИНЕЦ Роль про- и пребиотических препаратов в комплексной реабилитации больных хроническим панкреатитом Role of pro- and prebiotic drugs in complex rehabilitation patients with chronic pancreatitis	81

HEPATOLOGIE

- I. ARTENI, I. ȚIBÎRNĂ, GH. BEZU
Aspecte clinico-paraclinice ale sindromului hepatorenal în ciroza hepatică avansată
Clinical-paraclinical aspects of the hepatorenal syndrome in advanced hepatic cirrhosis84
- E. BERLIBA
Modificări imunologice în hepatita cronică alcoolică
Immunologic changes in the alcoholic chronic hepatitis86
- E. BERLIBA, V.-T. DUMBRAVA, L. TOFAN-SCUTARU, A. POPESCU
Particularități clinico-evolutive în hepatita autoimună
Clinical evolutive issues in autoimmune hepatitis90
- V. CAZACOV
Rezultate și discuții privind evaluarea mijloacelor de diagnostic și predicție a stării de sănătate a pacientului cirotic splenectomizat
The Results and Discussion regarding the Diagnostic, Evolution and Health State Prediction in Postsplenectomy Cirrhotic Patients94
- E. CHIRVAS, GH. HAREA, L. TOFAN-SCUTARU, M. COJUHARI, V. ONU, S. UNGUREANU
Abdomen mărit în volum de geneză neclară (prezentare de caz)
Abdominal swelling with an unknown ethyology (clinical case)99
- L. COBÎLTEAN, V.-T. DUMBRAVA, N. PROCA, M. COJUHARI
Modificările antitrombinei III și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică
Modification of antithrombin III and protein C in patients with liver cirrhosis 103
- V. COJOCARU, O. CERNEȚCHI, D. COJOCARU, V. COȘPORMAC
Tulburările distrofice hepatice la gravide, generatoare de insuficiență hepatică acută
Dystrophyc hepatic disorders in pregnancy, generating acute liver failure 106
- V.-T. DUMBRAVA, V. HOTINEANU, A. HOTINEANU, N. TARAN, I. LUPAȘCO
Managementul pacienților cu transplant hepatic: indicații și contraindicații pentru transplant hepatic
Management of patients with liver transplantation: indications and contraindications for liver transplantation 113
- V.-T. DUMBRAVA, IU. LUPAȘCO, N. TARAN, L. TOFAN-SCUTARU, M. COJUHARI, M. IONAȘCU, M. DELI
Evaluarea tratamentului antiviral la pacienții cu ciroze hepatice de etiologie virală C și D
Evaluation of the antiviral treatment in patients with hepatic viral cirrhosis C and D 118
- V. HOTINEANU, V. CAZACOV, A. HOTINEANU, I. CUCU, E. DARII
Opțiuni chirurgicale clasice și laparoscopice în tratamentul splenopatiei portale
Classical and laparoscopic surgical options in the treatment of portal splenopaty 122
- V. HOTINEANU, A. HOTINEANU, G. IVANCOV, S. BURGOCI, V. DUMBRAVA, V. COJOCARU, E. MORARU, A. PELTEC, D. TALPĂ
Transplant hepatic efectuat în premieră în Republica Moldova
Liver transplant in first made in Moldova 126
- I. LUPAȘCO
Hepatita cronică virală B și statutul tiroidian
Chronic hepatitis B and thyroid status 132
- V. PÂNTEA, GH. PLĂCINTĂ, L. COJUHARI, V. CEBOTARESCU, L. IAROVIOI, O. MELNICENCO, T. TOLMACI, N. CULIUC
Eficacitatea tratamentului antiviral în hepatita cronică virală C
Efficacy of antiviral therapy in chronic hepatitis C 137
- G. PAVLIUC, S. PISARENCO, M. DANU
Tactica de tratament al angiomatozei hepatice
Treatment tactics of liver angiomas 139
- A. PELTEC
Nonalcoholic fatty liver disease: blame the gut microbiota – the original pathogenetic mechanisms? 141
- A. PELTEC
Gama-glutamiltransferaza ca factor de risc cardiovascular: mit sau realitate?
Gamma-glutamyltransferase as risk factors for cardiovascular disease: myth or reality 146
- N. PROCA
Colestaza intrahepatică în sarcină
Intrahepatic cholestasis of pregnancy 149
- T. ȘTIRBU, GH. PLĂCINTĂ
Aspecte clinice ale toxocarozii în asociere cu ciroza hepatică virală C (caz clinic)
Clinical aspects of toxocarosis in association with cirrhosis C – case report 153
- I. ROMANCIUC
Calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B
Quality of life in patients with chronic viral hepatitis B 156
- C. ȚĂMBALĂ, V. ȚURCANU, V.-T. DUMBRAVĂ, V. CAZACOV, E. DARII
Contribuții ale ecografiei Doppler-duplex color în diagnosticul bolii hepatice cronice și hipertensiunii portale
Contributions of Doppler-Duplex color's ecography in the diagnosis of chronic liver disease and portal hypertension ... 160
- L. TOFAN-SCUTARU, I. CERVINSKI, V.-T. DUMBRAVA, I. LUPAȘCO, N. TARAN, E. BERLIBA, S. ȚURCAN, N. PROCA, I. MOSCALU, A. ȚURCANU, L. COBÎLTEAN, E. CHIRVAS, GH. HAREA, M. COJUHARI, C. GANEA
Manifestările clinico-paraclinice și factorii precipitanți ai insuficienței hepatice cronice din ciroza hepatică
Clinical and laboratory manifestations and precipitating factors of chronic liver failure in hepatic cirrhosis 165
- A. ȚURCANU, N. STAVILA, C. OLEINEAC, N. PROCA, L. TOFAN-SCUTARU
Sludge-ul biliar la bolnavii cu hepatită cronică virală B, C
Biliary sludge on chronic viral hepatitis B, C 173
- В. ПЫНТЯ, Е. ТКАЧУК, В. СМЕШНОЙ, А. РОШКА, В. ПЭДУРЕ, Н. КОСТАНДАКИ, А. КИЛАРУ, А. ЛЕСНИК, А. ВОСКАЛЧУК, В. ТВЕРДОХЛЕБ, А. НИГУЛЯНУ, Д. РУШЕСКУ, А. КИРИКА
Клинико-биохимические и иммунологические аспекты у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии при терапии Имупурином и Имугептином
Clinical, biochemical and immunological aspects in the patients with chronic viral hepatitis and hepatic cirrhosis under the treatment with Imupurin and Imuheptin 177

PATOLOGIA HEPATICĂ ȘI CEA
GASTROINTESTINALĂ – PROBLEME MEDICO-
SOCIALE ACTUALE
ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Nicolae PROCA¹,
Iulianna LUPAȘCO², Gheorghe HAREA²,

¹Disciplina Gastroenterologie,
Clinica Medicală nr. 4, Departamentul Medicină Internă,
USMF „Nicolae Testemițanu”;
²Laboratorul Gastroenterologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Hepatic and gastrointestinal disorders – one of the most important medical and social problem of the Republic of Moldova

Hepatic and gastrointestinal disorders have a special place in morbidity in the Republic of Moldova. The mortality rate induced by gastro-intestinal diseases in the Republic of Moldova is the highest in Europe. The continuing increase of the prevalence of this diseases in recent years, the high level of mortality (ranked third in the structure of general mortality, after cardiovascular disease and tumors), in which the largest share (>70%) has a working age population, high levels of invalidation, high costs for treatment of patients, reduced quality of life make liver and gastrointestinal pathology to be a medical but also important social issue for the Republic of Moldova. The main statistical data on digestive and liver diseases in the Republic of Moldova in recent years are presented in the article.

Keywords: incidence, prevalence, morbidity, mortality, liver diseases, gastro-intestinal diseases.

Резюме

Патология печени и желудочно-кишечного тракта – острая медицинская и социальная проблема в Республике Молдова

Патология печени и желудочно-кишечного тракта занимает особое место в заболеваемости населения Республики Молдова. Показатель смертности от заболеваний печени в Молдове является самым высоким в Европе и одним из самых высоких в мире. Выявляемость и заболеваемость патологией печени и ЖКТ непреклонно растут в последние годы. Высокая заболеваемость, высокий уровень смертности (занимая 3-е место в структуре смертности в Молдове, после сердечно-сосудистых заболеваний и опухолей), более 70% из которой приходится на население трудоспособного возраста, высокий уровень инвалидизации, большие затраты на лечение больных, ухудшение качества жизни больных – все это обуславливает важность проблемы патологии печени и желудочно-кишечного тракта для нашей страны. В статье представлены основные статистические данные по заболеваниям печени и органов желудочно-кишечного тракта, а также состояние гастро-энтерологической службы в Республике Молдова.

Ключевые слова: заболеваемость, выявляемость, смертность, заболевания печени, заболевания желудочно-кишечного тракта.

Introducere

Patologia hepatică și cea gastrointestinală ocupă un loc aparte în morbiditatea populației Republicii Moldova. Creșterea continuă a prevalenței prin aceste patologii în ultimii ani, nivelul înalt al mortalității (ocupând stabil locul trei în structura mortalității populației, după patologia cardiovasculară și tumori), în care ponderea cea mai mare (>70%) o are populația de vârstă aptă de muncă, nivelul înalt al invalidizării, cheltuielile mari pentru tratamentul bolnavilor, reducerea calității vieții fac ca patologia hepatică și cea gastrointestinală să constituie probleme medicale, dar și sociale importante în Republica Moldova.

Analiza indicilor mortalității prin bolile aparatului digestiv

Mortalitatea prin bolile aparatului digestiv se plasează printre principalele cauze de deces în structura mortalității în Republica Moldova, ocupând locul trei, după maladiile cardiovasculare și tumori. Indicele mortalității prin bolile aparatului digestiv în anii '80 – începutul anilor '90 ai sec. XX oscila între 70 și 80 de cazuri la 100.000 populație. Începând cu anii 1993-1994, acesta a crescut vertiginos până la 115-120 de cazuri la 100.000 populație, menținându-se stabil până în ultimii ani. În 2011 se determină o scădere a mortalității, precum și a mortalității generale pe țară și prin alte maladii, cu tendință de majorare din nou în 2012.

Tabelul 1

Dinamica indicilor mortalității prin bolile aparatului digestiv la 100000 populație în Republica Moldova în perioada 2005-2012

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Mortalitatea (cazuri/100000 populație)	128,6	122,5	119,4	112,1	115,3	121,8	100,2	103,1

Este caracteristic faptul că indicele mortalității prin bolile tractului gastrointestinal (TGI) este mai înalt în localitățile rurale decât în municipii: în anul 2011 – 111,7 în raioane și 67,9 în municipii; în 2012 – 118,2 și 61,6 cazuri/100000 corespunzător. *Indicii cei mai mari* ai mortalității prin bolile TGI se înregistrează, ca și în ultimii ani, în raioanele: Șoldănești (191,2), Orhei (178,3), Rezina (176,5), Hâncești (162,2), Strășeni (157,1), Nisporeni (150,5), Călărași (150,0).

De menționat că în Republica Moldova indicii mortalității prin maladiile tractului digestiv depă-

șesc cu mult indicii similari atât din Europa, cât și din țările CSI, după acest parametru țara noastră ocupând primul loc în Europa și unul dintre primele în lume. Conform datelor OMS, mortalitatea prin patologii tractului gastrointestinal în SUA este de ≈ 20 la 100.000 populație, în Germania – ≈25; în Bulgaria – ≈30; în Federația Rusă – ≈45-50; în România – ≈50-60 cazuri.

Printre cauzele de deces în cadrul bolilor TGI un rol de frunte îi revine patologiei ficatului, mai mult de 75% – hepatitelor cronice (HC) și cirozelor hepatice (CH). **Indicii mortalității prin HC și CH** au fost în continuă creștere pe parcursul anilor 2000-2005 – de la 83,32 cazuri/100000 populație până la 101,8 cazuri /100000 populație corespunzător, iar în 2006 se observă o stabilizare, cu tendință ulterioară spre descreștere a indicilor până la 91,5 la 100000 populație în 2009. În 2010 se înregistrează din nou o creștere, urmată de o scădere spectaculoasă în 2011, apoi o nouă tendință de majorare în 2012 (tabelul 2). *Mortalitatea populației în vârstă aptă de muncă* prin hepatite și CH, inclusiv de etiologie etilică, constituie partea majoră în structura indicelui (>70%).

Tabelul 2

Dinamica indicilor mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice la 100000 populație în Republica Moldova în perioada 2002-2012

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Mortalitatea (cazuri/100000 populație)	86,6	90,9	92,2	101,8	97,2	96,3	91,1	91,5	99,1	79,8	81,6

Indicele mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice este mult mai înalt în localitățile rurale, comparativ cu indicele din municipii: în anul 2011 – 91,1 la 100000 populație în raioane și 46,2 în municipii; în 2012 – 96,0 și 41,8 cazuri/100000 corespunzător.

Indicii cei mai mari ai mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice se înregistrează în raioanele Șoldănești (177,2), Orhei (154,4), Rezina (145,8), Hâncești (139,2), Nisporeni (132,5), Călărași (138,4) – preponderent în raioanele centrului Moldovei, pe când în municipiile Chișinău și Bălți se înregistrează indicii cei mai scăzuți: 42,0 și 40,8 la 100000 populație.

Începând cu anul 1997, **indicele mortalității prin ulcere gastroduodenale** a fost stabil, constituind 4,8-5,2 cazuri/100000 populație. Din anul 2002 s-a observat o descreștere treptată a indicilor de mortalitate prin ulcere gastroduodenale de la 5,16 cazuri/100000 populație în 2002 până la 4,4 în anul 2007 și 4,1 în 2008. În următorii ani s-a înregistrat din nou o creștere a indicelui – 5,46 în 2009 și 5,4 în 2010, apoi o diminuare în ultimii ani – 2,0 la 100000

populație în 2011 și 2,8 în 2012. Indicele este mai înalt la bărbați (4,4), comparativ cu femeile (1,4). De menționat că majoritatea cazurilor de deces prin ulcere gastrice sau duodenale la fel au survenit la persoanele de vârstă aptă de muncă.

Mortalitatea prin **alte patologii** ale TGI (litiiza biliară cu complicațiile ei, afecțiunile pancreasului și ale intestinului etc.) în sumă constituie ≈ 20 cazuri la 100000 locuitori.

Analiza indicilor morbidității (incidența, prevalența) prin bolile aparatului digestiv

Analiza morbidității prin bolile aparatului digestiv (conform datelor statistice) arată o creștere stabilă continuă a **incidenței** în perioada 2000-2011, respectiv de la 1585 cazuri la 100000 populație în 2000 până la 2617,2 în 2011 și cu stabilizare în 2012 – 2240,7 cazuri la 100000 populație.

În ceea ce privește **prevalența**, se atestă o situație similară – creștere continuă a valorilor de la 7097 la 100000 populație în 2000 până la 9737,1 în 2011 și stabilizare – 9537,6 cazuri – în 2012.

În structura morbidității prin bolile TGI, de asemenea prevalează **patologia ficatului**. În tabelul 3 este redată dinamica prevalenței și a incidenței bolilor cronice difuze ale ficatului în RM în perioada 2002-2012.

Tabelul 3

Dinamica prevalenței și incidenței prin hepatite cronice și ciroze hepatice în RM în perioada 2002-2012

Indici	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Prevalența HC și CH în total pe RM (cazuri la 100.000 locuitori)	1488,3	1513,7	1596,4	1697,8	1767,5	1848,2	1850,3	1920,0	2121,3	2199,5	2254,07
Incidența HC și CH în total pe RM (cazuri la 100.000 locuitori)	183,9	191,1	222,1	252,6	242,3	258,4	235,4	249,4	275,2	279	264,39

Din datele *tabelului 3* reiese că în perioada 2002-2012 incidența bolilor cronice difuze ale ficatului a crescut de la 183,9 până la 264,39 cazuri/100000 locuitori, cu o neînsemnată descreștere în 2012, comparativ cu 2011, pe când **prevalența este într-o ascensiune continuă**: de la 1488,3 până la 2254,07 cazuri/100000 populație. Incidența în 2012 a constituit 143,8%, iar prevalența – 151,5% din indicii similari în anul 2002.

Cifrele prezentate ale morbidității nu reflectă însă 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 discrepanța 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 (tabelul 4).

Tabelul 4

Discrepanța indicilor morbidității cu cifrele mortalității în unele raioane ale RM (la 100 mii locuitori)

	2012	
	Prevalența	Mortalitatea
Mun. Chișinău	1610,56	42,0
Mun. Bălți	1770,64	40,8
Rezina	2518,99	145,8
Nisporeni	1604,65	132,5
Călărași	4020,67	128,4

Printre cauzele esențiale ale hepatitelor cronice în lume se numără infecția cu virusuri hepatice (B, C, D), iar dintre factorii nevirali – alcoolul. Conform datelor statisticii oficiale a MS al RM, **hepatitele cronice de etiologie virală** constituie până la 52,2% din totalul de hepatite cronice, proporția lor crescând pe parcursul perioadei 2002-2012 (tabelul 5). Sporirea ratei HC virale din totalul de HC reflectă creșterea nivelului de diagnostic al infecției.

Tabelul 5

Rata hepatitelor cronice de etiologie virală în structura prevalenței hepatitelor cronice în RM în perioada 2002-2012

Indici	2002	2003	2006	2007	2011	2012
	Prevalența HC în total (cazuri/100000 populație)	1286,1	1296,7	1498,6	1524,3	1905,09
Prevalența HC virale (cazuri/100000 populație)	354,4	383,7	596,3	673,7	946,6	1021,88
Rata HC virale din totalul de HC (%)	27,6	29,6	39,8	44,2	49,7	52,2

Comparativ cu hepatitele cronice, **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 pacienții cu ciroze hepatice, atingând 45,46% în 2012 (tabelul 6).

Tabelul 6

Rata cirozelor hepatice de etiologie virală în structura prevalenței cirozelor hepatice în RM în perioada 2002-2012

	2002	2003	2006	2007	2011	2012
Prevalența CH în total (cazuri/100.000 populație)	202,2	216,9	268,9	323,9	294,41	296,11
Prevalența CH virale (cazuri/100.000 populație)	35,4	42,0	85,3	112,9	130,56	134,62
Rata CH virale din totalul de CH (%)	17,51	19,36	31,72	34,85	44,35	45,46

Ponderea hepatitelor cronice și cirozelor hepatice de etiologie virală este mai mică în total pe raioanele RM, comparativ cu media pe municipii (tabelul 7). Explicația acestor diferențe statistice între indicii morbidității în localitățile rurale și cele urbane are două aspecte. Unul este că bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice din centrele raionale, probabil, nu sunt investigați la markerii virali, când în majoritatea instituțiilor medicale nu este apreciată etiologia bolii (necesită investigații suplimentare costisitoare), dar se stabilește un diagnostic practic „sindromal” – „*hepatita cronică sau ciroza hepatică de etiologie neidentificată*”.

Tabelul 7

Prevalența HC și CH de etiologie virală în populația urbană și în cea rurală în anii 2011-2012

Indici	2011		2012	
	Municipii	Raioane	Municipii	Raioane
Prevalența HC în total (cazuri/100.000 populație)	1420,54	1996,83	1446,50	2071,31
Prevalența HC virale (cazuri/100.000 populație)	973,45	880,40	1021,95	964,28
Rata HC virale din totalul de HC (%)	68,5%	44,1%	70,6%	46,5%
Prevalența CH în total (cazuri/100.000 populație)	175,42	335,0	189,31	331,53
Prevalența CH virale (cazuri/100.000 populație)	109,86	136,78	115,72	139,26
Rata CH virale din totalul de CH (%)	62,6%	40,8%	61,1%	42,0%

Alt aspect ar fi existența, în paralel cu factorii virali, și a altor factori cu potențial de lezare a parenchimului hepatic, mai mult în localitățile rurale: alcool, substanțe toxice utilizate în agricultură (pesticide, îngrășăminte etc.).

Prevalența hepatitelor cronice alcoolice în anul 2012 a fost de 44,87 la 100000 locuitori, ceea ce constituie 2,3% din totalul de hepatite cronice și 4,8% din totalul de hepatite cronice nevirale. Prevalența cirozelor hepatice de etiologie alcoolică în 2012 a

fost de 18,15 cazuri la 100000 populație, sau 6,1% din totalul de ciroze hepatice și 11,2% din totalul de ciroze hepatice nevirale.

Analiza indicilor de morbiditate vizând **etiologia etilică** a maladiilor cronice difuze ale ficatului în RM a pus în evidență tendința de diagnosticare mai frecventă a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice alcoolice în total pe raioane, comparativ cu ponderea acestor nosologii în totalul de hepatite cronice și ciroze hepatice nevirale în municipiile Republicii Moldova (tabelul 8).

Tabelul 8

Ponderea hepatitelor cronice și cirozelor hepatice alcoolice în totalul de hepatite cronice și ciroze hepatice nevirale în raioanele și municipiile RM (2012)

Indici	Raioane	Municipii
Prevalența HC nevirale în total (cazuri/100.000 populație)	1107,03	424,55
Prevalența HC etilice (cazuri/100.000 populație)	58,45	6,76
Rata HC etilice din totalul de HC nevirale (%)	5,3	1,6
Prevalența CH nevirale în total (cazuri/100.000 populație)	192,28	73,59
Prevalența CH etilice (cazuri/100.000 populație)	23,27	4,01
Rata CH etilice din totalul de CH nevirale (%)	12,1	5,45

Există motive pentru a presupune că, în realitate, ponderea hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice cauzate de alcool este mai mare, atât în localitățile rurale, cât și printre locuitorii orașelor. Indicii prezentați nu reflectă nicidecum situația reală. Diagnosticul de hepatită cronică sau ciroză hepatică alcoolică se stabilește foarte rar, ceea ce se explică prin: cunoștințele insuficiente ale medicilor privind criteriile pentru stabilirea diagnosticului, neutilizarea chestionarelor pentru depistarea intoxicației cronice alcoolice, motive „etice” false. În consecință se stabilește un diagnostic incorect după clasificarea modernă – „hepatită cronică/ciroză hepatică toxică” sau „de etiologie neprecizată”. Drept exemplu ar putea servi cazul raionului Cahul, unde prevalența prin alcoolism și psihoze alcoolice în 2012 a constituit 1385,3 cazuri la 100000 populație, pe când prevalența prin hepatite cronice etilice – 4,0 cazuri la 100000 populație, iar prin ciroze hepatice etilice – 2,4 la 100000 populație.

Pe locul doi în structura morbidității prin bolile TGI se plasează patologia **stomacului și a duodenului**. În ultimii 10 ani, în țările dezvoltate are loc reducerea progresivă a răspândirii ulcerelor gastrice și duodenale. O scădere evidentă (mai mult de 2-3 ori) se constată în statele dezvoltate, grație implementării metodelor noi de diagnostic, tratament și profilaxie. În Republica Moldova, însă, se observă o

descreștere mai lentă a **incidenței** bolii ulceroase: de la 141,8 cazuri /100000 locuitori în anul 2004 până la 110,1 în 2011, cu creștere în 2012 până la 110,1 cazuri /100000 locuitori (tabelul 9).

Tabelul 9

Dinamica incidenței prin bolile aparatului digestiv în RM în perioada 2004-2012 (la 100 mii locuitori)

Patologie	2004	2005	2007	2008	2011	2012
Ulcer gastric și duodenal	141,8	152,8	102,9	102,2	100,1	110,1
Gastrită și duodenită	316,1	299,1	288,8	241,8	292,3	320,3
Litiază biliară, colecistită, colangită	305,9	300,6	276,4	251,0	288,2	297,6
Afecțiuni ale pancreasului	208,2	236,9	254,1	245,6	341,2	379,7

Prevalența ulcerelor gastroduodenale în Republica Moldova în anii 2004-2012 la fel are tendință de descreștere lentă (tabelul 10).

Tabelul 10

Dinamica prevalenței bolilor aparatului digestiv în RM în perioada 2004-2012 (la 100 mii locuitori)

Patologie	2004	2005	2007	2008	2011	2012
Ulcer gastric și duodenal	1213,3	1246,0	1173,6	1093,8	984,4	955,2
Gastrită și duodenită	1235,6	1229,4	1241,4	1203,8	1356,3	1460,8
Litiază biliară, colecistită, colangită	1581,9	1628,8	1699,0	1697,5	1914,6	1953,4
Afecțiuni ale pancreasului	944,3	1068,9	1338,1	1449,6	1965,2	2115,2

În ceea ce privește **patologia biliară și cea pancreatică**, se evidențiază o creștere a prevalenței în anii 2004-2012. În 2012 prevalența bolilor pancreasului a constituit 2115,2 cazuri /100000 locuitori, **sau de 2,24 ori mai mult comparativ cu anul 2004**. Trebuie de menționat însă că există o hiperdiagnosticare a pancreatitei și colecistitei cronice. Faptul este cauzat de lipsa de medici-gastroenterologi în majoritatea raioanelor Republicii Moldova, de stabilirea diagnosticelor de boli cronice organice gastrointestinale de către medicii de familie sau de profil general, care nu au cunoștințe suficiente în domeniul gastroenterologiei moderne.

Dinamica fondului de paturi de profil gastroenterologic în Republica Moldova

Începând cu anul 1990, în republică s-a început reducerea fondului de paturi, atât a fondului total, cât și a celui specializat pe gastroenterologie. În 1990 Moldova dispunea de 1995 de paturi profil gastroenterologic, în 1995 – de 1497 paturi, în anul 2000 au rămas doar 566, iar în 2009 – 352 (reducere de 6 ori). Concomitent s-a produs și o reducere mare a paturilor de profil terapeutic. Asigurarea

populației cu paturi constituia 3,4 paturi la 10000 populație în 1990, 1,6 în 2000 și numai **1,0 la 10000 locuitori în 2009**. Această reducere a fondului de paturi s-a produs preponderent din contul paturilor de profil gastroenterologic din raioanele republicii: de la 185 (0,8 paturi/10000 populație) în 2000 la 105 (0,4 paturi/10000 populație) în 2012. Acest indice nicidecum nu caracterizează necesitatea reală a populației în ajutor medical de staționar în RM, dar este o consecință a stării economice.

În 2012 **paturi de profil gastroenterologic s-au păstrat numai în 6 raioane ale RM**: Drochia (20), Fălești (20), Florești (20), Orhei (25), Soroca (15), Ungheni (5). Reducerea paturilor gastroenterologice a avut loc și în anii 2007-2009 (tabelul 11).

Tabelul 11

Numărul de paturi de profil gastroenterologic în raioanele R. Moldova

Raion	Număr de paturi		
	2007	2009	2012
Călărași	6	0	0
Drochia	20	20	20
Fălești	25	12	20
Florești	30	20	20
Leova	10	10	0
Orhei	25	25	25
Soroca	15	15	15
Ungheni	10	5	5
Total pe raioane	141	107	105

Paturile gastroenterologice nu sunt utilizate rațional în raioanele unde lipsesc medicii-gastroenterologi, iar tratamentul bolnavilor gastrologici în staționare este efectuat de medicii de profil general sau interniști. Această situație este caracteristică pentru raioanele Drochia și Fălești, pe când în raioanele Anenii-Noi, Cahul, Edineț, Strășeni, Căușeni, Ialoveni, Ștefan-Vodă se observă o situație inversă: existența medicilor-gastroenterologi și lipsa de paturi de profil gastroenterologic.

În municipiul Chișinău sunt 65 de paturi de profil gastroenterologic (0,8 la 10000 populație), în municipiul Bălți – 30 de paturi (2,0 la 10000 populație). În IMSP Spitalul Clinic Republican sunt 60 de paturi de profil hepatologic.

Asigurarea populației cu medici-gastroenterologi

În anul 2012, în Republica Moldova activau 90 de medici-gastroenterologi. Asigurarea populației cu asemenea specialiști constituie 0,3 medici la 10000 populație (asigurare insuficientă). Este de menționat faptul că în ultimii ani are loc redistribuirea medicilor-gastroenterologi din rețeaua primară în spitalele

raionale și cele orășenești, fapt ce a condiționat reducerea nivelului de ajutor medical specializat în localitățile rurale. În anul 2012, distribuția medicilor-gastroenterologi în republică a fost următoarea: în total pe municipii – 23 gastroenterologi (0,2 la 10000 populație), în total pe raioane – 16 (0,1 la 10000 populație) și în instituțiile republicane – 33 medici.

În 2012 medici-gastroenterologi erau **în doar 11 raioane** ale republicii, lipsind în celelalte 24 de raioane, inclusiv în cele cu mortalitatea maximă prin bolile TGI: Șoldănești, Rezina, Călărași, Hâncești, Nisporeni etc.

Concluzii

1. În Republica Moldova se constată o mortalitate excesiv de înaltă prin bolile aparatului digestiv, care depășește de 2-3 ori indicii similari din Europa. Partea majoră a indicelui (>70%) o constituie mortalitatea în vârstă aptă de muncă.

2. În structura mortalității prin bolile TGI cea mai mare pondere o au afecțiunile ficatului – hepatitele cronice și cirozele hepatice. Indicii mortalității prin maladiile cronice difuze ale ficatului în Republica Moldova până în anul 2005 au fost în permanentă creștere, iar din 2006 se înregistrează o stabilizare, cu tendință spre descreșterea indicatorilor.

3. Datele statistice referitoare la incidența și prevalența hepatitelor cronice și cirozelor hepatice în Republica Moldova, care se formează conform adresării pacienților, nu reflectă situația reală, având în vedere evoluția asimptomatică a bolilor hepatice în majoritatea cazurilor. Acest fapt se confirmă indirect prin mortalitatea înaltă în raioanele cu morbiditate scăzută.

4. Cauzele mortalității înalte prin bolile cronice difuze ale ficatului în Republica Moldova sunt:

- adresarea tardivă a bolnavilor după ajutor medical, inclusiv a celor cu ciroze hepatice, din motivul evoluției asimptomatice a bolii în circa 50% din cazuri;
- insuficiența măsurilor de organizare a depistării active a maladiilor cronice difuze ale ficatului (hepatitelor cronice, cirozelor hepatice, bolii alcoolice a ficatului, steatozelor hepatice);
- asigurarea insuficientă a bolnavilor cu hepatite cronice și ciroze hepatice virale cu preparate antivirale;
- respectarea nesatisfăcătoare de către medicii de familie din localități a protocoalelor clinice naționale, a standardelor de diagnostic și tratament al patologiilor gastrointestinale și hepatice;
- mobilizarea insuficientă a populației în propaganda antialcoolică, atenția scăzută acordată

acestei probleme de mijloacele mass-media, publicitatea băuturilor alcoolice; cunoștințele insuficiente ale medicilor despre intoxicația cronică cu alcool.

5. Trezește îngrijorare aprobarea recent a Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 492-139A din 22 aprilie 2013, prin care a fost micșorată cu mult lista medicamentelor compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală. Considerăm că această hotărâre ar putea avea un impact negativ asupra stării sănătății populației și asupra mortalității, în condițiile situației economice dificile a unei mari părți a populației Republicii Moldova.

6. În ultimii ani se observă creșterea ratei hepatitelor cronice și cirozelor hepatice virale în totalul de hepatite cronice și ciroze hepatice, fapt ce reflectă ridicarea nivelului de diagnostic al infecției după introducerea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C, D și Protocoalelor Clinice Naționale corespunzătoare.

7. Nivelul de diagnosticare a bolilor hepatice de etiologie alcoolică și a steatohepatitelor nealcoolice este insuficient.

8. În republică se înregistrează indici crescuți ai mortalității și prin alte maladii ale TGI (ulcer gastroduodenal, pancreatită cronică etc.), comparativ cu țările din Europa, dar cu tendință spre descreștere din anul 2006.

9. În anii 2004-2012 se evidențiază o creștere permanentă a morbidității prin bolile biliare și pancreatice – prevalența maladiilor pancreasului în 2012 este de 2,24 ori mai mare comparativ cu 2004. Acest fapt poate fi explicat atât prin răspândirea reală a bolilor digestive în situația economică complicată (insuficiența alimentației calitative, abuz de alcool etc.), cât și prin hiperdiagnosticarea pancreatitei și colecistitei cronice de către medici nespecialiști.

10. În majoritatea raioanelor republicii, inclusiv în raioanele cu cei mai înalți indici ai mortalității prin bolile aparatului digestiv, lipsesc medicii-gastroenterologi (24 raioane) și paturile de profil (28 raioane), fapt care reduce esențial calitatea ajutorului medical.

Propuneri

Pentru ameliorarea situației create în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei în Moldova, este necesară realizarea unui șir de măsuri:

1. Organizarea în toate raioanele Moldovei a cabinetelor gastroenterologice (cu dispensarizarea

bolnavilor cu patologia tractului gastrointestinal). Atenție deosebită necesită raioanele cu nivel înalt de mortalitate prin aceste patologii (Șoldănești, Nisporeni, Rezina, Hâncești, Călărași).

2. Este necesar controlul asupra aprovizionării, conform necesităților, a staționarelor de profil gastroenterologie-hepatologie cu remedii medicamentoase conform „Standardelor de diagnostic și tratament” și „Protocoalelor clinice”.

3. Se cere de majorat ponderea pacienților cu hepatită cronică virală C, B și D ce ar primi tratament antiviral gratis.

4. Este necesară diagnosticarea activă a bolnavilor cu hepatite cronice și ciroze hepatice prin examinarea persoanelor din grupul de risc prin teste serologice la HBsAg, anti-HBcor sumar, anti-HCV sumar, ALT, USG abdominală (conform „Protocoalelor clinice” aprobate).

5. Bolnavii cu hepatite cronice primar depistați, indiferent de etiologie, trebuie să fie trimiși în secțiile de profil gastroenterologie-hepatologie pentru evaluare de diagnostic complexă și elaborarea tacticii de tratament.

6. Este necesară continuarea activității științifice în domeniul elucidării factorilor etiologici, a acțiunii diferitor factori exo- și endogeni asupra apariției și evoluției afecțiunilor tractului gastrointestinal și celor hepatice, în scopul evaluării metodelor eficiente de tratament și profilaxie.

7. Se impune revizuirea listei medicamentelor compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală, cu completarea acesteia conform recomandărilor Comisiei specializate a Ministerului Sănătății.

Gheorghe Harea, cercetător științific

Laboratorul Gastroenterologie,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165

Tel.: 022-205539

mob.: 373-69137254

E-mail: gastroenterologie@usmf.md

Notă: în articol sunt prezentate datele statistice oficiale prezentate de Biroul Național de Statistică și de Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (<http://www.statistica.md/>) și datele oficiale ale OMS (<http://www.who.int>).

GASTROENTEROLOGIE

PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII SISTEMULUI DIGESTIV ÎN SCLERODERMIA SISTEMICĂ

Svetlana AGACHI, Liliana GROPPA,

Clinica medicală nr. 5 Reumatologie și Nefrologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Particularities of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis

Studying the presentation of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis patients it was found to be frequent, diverse and complex. Patients with diffuse form frequently develop diarrhea, malabsorption syndrome and weight loss, but those with limited form – dysphagia, heartburn, constipation and anal sphincter incontinence.

Keywords: *gastrointestinal involvement, systemic sclerosis, heartburn.*

Резюме

Особенности поражения пищеварительного тракта при системной склеродермии

При исследовании поражения пищеварительного тракта при системной склеродермии было обнаружено, что оно является частым, разнообразным и комплексным. Больные с диффузной формой болезни чаще страдают диареей, синдромом мальабсорбции и снижением массы тела, тогда как пациенты с лимитированной формой – дисфагией, изжогой, запорами и недостаточностью анального сфинктера.

Ключевые слова: *пищеварительный тракт, системная склеродермия, изжога.*

Introducere

Sclerodermia sistemică (Scl) e o maladie generalizată a țesutului conjunctiv, caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal), prin dereglări vasospastice difuze, cauzate de afectarea țesutului conjunctiv, cu predominarea fibrozei, și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

Afectarea sistemului digestiv în sclerodermia sistemică este frecventă (70-90% cazuri), diversă (se afectează practic sistemul în întregime) și persistentă, influențând calitatea vieții pacienților. Această afectare este considerată cea mai importantă, conform valorii sale de diagnostic, visceropatie în Scl și se divizează după frecvență în *formă cutanată difuză*

și *formă cutanată limitată*. Este afectat tractul în întregime, dar totuși mai frecvent esofagul și intestinul.

Pentru a preveni complicațiile acestor afectări, e necesară diagnosticarea lor cât mai timpurie, cu inițierea tratamentului adecvat.

Scopul studiului: cercetarea variantelor afectărilor sistemului digestiv la pacienții cu sclerodermie sistemică și dependența lor de forma clinică a bolii.

Material și metode

În studiu au fost incluși 105 pacienți cu sclerodermie sistemică, dintre care doar 6 au fost de sex masculin. Vârsta medie a subiecților a constituit 44,2 ani, durata medie a maladiei – 14,3 ani. Dintre ei 78 (74,3%) au prezentat SS forma limitată, iar 27 (25,7%) – forma difuză a bolii. Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor ACR (American College of Rheumatism), propuse în anul 1980. Pacienții au fost urmăriți pe parcursul a 5 ani (2007-2012). Bolnavii au fost examinați clinic și paraclinic complex, inclusiv fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS), cercetarea bariatată a esofagului și a colonului, însămănțarea maselor fecale.

Rezultate obținute

Frecvența afectării sistemului digestiv la pacienții examinați a alcătuit 84,8% (89 persoane).

Conform acuzelor, pacienții s-au repartizat astfel: uscăciune în gură – 31,5% (28 pacienți), microstomie – 23,6% (21), probleme dentare severe – 19,1% (17 pacienți), disfagie – 71,9% (64), pirozis – 53,9% (48), senzație de sațietate timpurie – 36% (32), grețuri – 16,9% (15 pacienți), balonare abdominală – 50,6% (45), dureri abdominale – 36% (32), diaree periodică – 25,8% (23), constipații – 46,1% (41), incontinența sfincterului anal – 4,5% (4), scădere ponderală importantă – 33,7% (30 pacienți).

Conform dereglărilor depistate la examenul imagistic: hipomotilitatea esofagului observată la cercetarea bariatată – 66,3% (59 pacienți), dilatarea esofagului diagnosticată la tomografia computerizată a cutiei toracice – 29,2% (26 pacienți), esofagită depistată la FEGDS – 15,7% (14), prezența ectaziilor vasculare antrale gastrice – 4,5% (4), hipomotilitatea intestinului gros observată la cercetarea bariatată – 32,6% (29 bolnavi), sindromul de malabsorbție – 3,4% (3), ciroză biliară primitivă – 1,1% (1 pacient).

Pe parcursul supravegherii au decedat 4 pacienți (4,5%), dintre care 1 (1,1%) din cauza malabsorbției severe.

Analizând dependența variantelor afectărilor digestive de forma clinică a bolii, am observat că în for-

ma difuză mai frecvent e prezentă diareea (77,8% versus 2,6%, $p < 0,01$), sindromul de malabsorbție (11,1% versus 0%, $p < 0,01$), pierderea ponderală (70,4% versus 14,1%, $p < 0,01$), iar în forma limitată – disfagia (66,7% versus 44,4%, $p < 0,05$), pirosisul (50% versus 33,3%, $p < 0,05$), constipația (49,7% versus 11,1%, $p < 0,01$), incontinența anală (5,1% versus 0%, $p < 0,05$).

Concluzii

1. Afectarea digestivă la pacienții cu sclerodermie sistemică este frecventă, diversă și complexă.
2. Pacienții cu forma difuză a bolii mai frecvent prezintă diaree, sindrom de malabsorbție și pierdere ponderală.
3. Pacienții cu forma limitată a maladiei suferă mai frecvent de disfagie, pirosis, constipații și incontinență anală.

Bibliografie

1. Hochberg M. *Rheumatology, fourth edition*. Mosby Elsevier, 2008, p. 1361-1423.
2. Ionescu R. *Esențialul în Reumatologie*. Ed. Amaltea, 2007, p. 382-396.
3. Forbes A., Marie A. *Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis*. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2009; nr. 48 (suppl. 3), p. 36-39.
4. Kowal-Bielecka O., Landewe R., Avouac J. et al. *EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR)*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; nr. 68, p. 620-628.
5. Zuber-Jerger I., Muller A., Kullmann F. et al. *Gastrointestinal manifestation of systemic sclerosis-thickening of the upper gastrointestinal wall detected by endoscopic ultrasound is a valid sign*. In: *Rheumatology*, 2010; nr. 49, p. 368-372.

Svetlana Agachi, dr. med, conferențiar universitar, Clinica medicală nr. 5 Reumatologie și Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Florilor 16/1, ap. 90
Tel.: 022205509; mob. 069334927
E-mail: svetaagachi@yahoo.com

SECONDARY OSTEOPENIA AT CHRONIC PANCREATITIS AND WAYS OF CORRECTION

L.S. BABINETS, I.V. SEMENOVA,
Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary

Secondary osteopenia at chronic pancreatitis and ways of correction

The expediency of taking Vitrum Calcium 600+D400 in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis ac-

companied with osteodeficiency has been proved. Taking of the medication led to substantial reliable ($p < 0,05$) improvement of bone mineralization – mineral density has increased by $(0,279 \pm 0,020)$ g/cm² and by $(3,31 \pm 0,47)\%$, bone and mineral metabolism indexes (alkaline phosphatase, calcium and phosphorus) have optimized.

Keywords: *chronic pancreatitis, osteodeficiency, bone mineral density, mineral metabolism, Vitrum Calcium 600+D400.*

Резюме

Комплексное лечение больных хроническим панкреатитом с сопутствующим остеопорозом

Доказана целесообразность использования препарата Витрум Кальциум 600+D400 в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом с сопутствующим остеопорозом, что привело к существенному достоверному ($p < 0,05$) улучшению состояния минерализации кости – приросту минеральной плотности на $(0,279 \pm 0,020)$ г/см² и на $(3,31 \pm 0,47)\%$, оптимизации показателей костно-минерального метаболизма – щелочной фосфатазы, кальция, фосфора.

Ключевые слова: *хронический панкреатит, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, минеральный обмен, Витрум Кальциум 600 + D400.*

Introduction

The problem of osteodeficiency (OD) on the background of chronic pancreatitis (CP) is one of the pressing in modern medicine. Delayed diagnosis of secondary osteoporosis (OP) caused by severe manifestation of the basic disease often leads to such complications as fractures [1, 2, 7].

Judging by recent publications it is obvious that the core reason of OD formation is violations of micronutrient homeostasis and metabolism of vitamin D, malabsorption and maldigestion syndromes. Thus, special attention should be paid to the fact that polynutrient insufficiency and trophologic disorders accompanied with CP cause OD and both osteoporosis and osteomalacia as the result of vitamin D deficiency [8, 9]. In addition, CP is often accompanied with hypoalbuminaemia which induces the inferiority of protein part of the musculoskeletal system of the patient [5].

The threat of irreversible changes in the musculoskeletal system in patients with CP determines the necessity to solve the question of finding a rational therapy and the development of preventive measures.

The main requirements for correction of OD with CPs are: complex treatment of the basic disease, careful selection of medications to inhibit OP considering the impact on its pathogenetic links with minimal negative effects and polypharmacy.

One of the new perfectly balanced and economically accessible antiosteoporosis means is Vitrum Calcium 600+D400 by Pharmaceutical Company UNIPHARM, Inc., USA.

The aim of the investigation is to prove the expediency of using the medication Vitrum Calcium 600+D400 in the complex treatment of patients with CP accompanied with concomitant osteodeficiency syndrome. This is a part of the complex theme "The role of neuroendocrine and immune interactions and the development of its corrective methods for patients with secondary osteoporosis."

The main **tasks** are to prove the effectiveness of Vitrum Calcium 600+D400 in the therapeutic treatment of CP to correct bone loss and mineral metabolism disorders.

Materials and methods

The object of our study were 75 patients with CP who had regular medical check-up in outpatient department of Ternopil hospital №2. The age of patients was from 23 to 72; sex – 31 male and 44 – female. CP was diagnosed on the basis of anamnesis, clinical strokes of the disease (pain, dyspeptic, exocrine insufficiency, allergic, astheno-vegetative, enteropancreatic and endocrine disorders syndrome), laboratory data (including blood amylase, urine diastase, glycemic profile), the results of abdomen ultrasound investigation, gastroscopy [10]. The exclusion criteria was the presence of other pathology that could cause the development of secondary OP. To judge upon the condition of bone mineral density (BMD) each patient had densitometric examination of the lumbar spine by Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) made by Lunar corp. (Madison, WI) – Lunar DPX-A №2589. The base of the analysis of changes in BMD is formed by data obtained in statistically sufficient population studies of groups of healthy people of different race, gender, age, weight and height [11]. The assessment of BMD according to the stages was conducted in accordance with WHO recommendations and L.Y. Rozhynska proposals [12]. The results were processed statistically using a personal computer with standard statistical package of application programs and evaluated by Student's criteria.

The concentration of calcium, inorganic phosphorus in serum and alkaline phosphatase (ALP) levels were determined by conventional methods [3]. The control group consisted of 20 healthy persons.

Patients with CP and concomitant OD were divided into two groups of program correction. Group I (15 patients) received generally accepted in gastroenterology medical complex (ML) on demand, accor-

ding to the patient's condition. It included diet №5 by Pevsner, Omeprazole (20 mg once per day, Creon 25000 (3 times per day with meals), Nospanum forte (80 mg twice per day), Motilium (10 mg 3 times per day before food). Group II (15 patients) received ML complex together with Vitrum Calcium 600+D400 according to the following therapeutic scheme: 1 capsule of Vitrum Calcium 600+D400 twice per day during or after meals during 1 month, and then 1 capsule once a day during 2 months.

Vitrum Calcium 600+D400 (Certificate of Ministry of Health of Ukraine № UA/1721/01/01) is a complex of calcium supplements (in the form of calcium carbonate from oyster shells) 600 mg and vitamin D3 (cholecalciferol) 10 mcg (400 IU).

No complications and side-effects have been observed in our investigation. Investigated parameters were determined before treatment and 6 months after its beginning.

Results and discussion

The table presents the results of effects of both treatment programs. It includes the data of bone and mineral metabolism of patients with PC.

The dynamics of data in patients with CP with concomitant osteodeficiency under various medical complexes

Index	Research Group			
	Group I (n=15)		Group II (n=15)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
BMD, g/cm ²	0,868± 0,034	0,859± 0,023	0,714± 0,021	0,993± 0,019*
T, equivalent units	-1,921± 0,155	-2,193± 0,112*	-2,461± 0,131	-1,983± 0,116*
T, %	77,38± 1,25	76,51± 1,11	72,81± 0,54	76,12± 0,41*
Total calcium in blood, mmol/l	2,23± 0,12	2,21± 0,05	1,99± 0,04	2,31± 0,12*
Phosphorus in blood, mmol/l	1,35± 0,32	0,99± 0,25*	1,02±,14	1,39± 0,11*
Alkaline phosphatase, mmol/l	1,51± 0,16	1,22± 0,13*	1,69± 0,14	1,22± 0,08*

*Notes: * – probable difference regarding indices of the relevant research group before treatment (p < 0,05). All indices of bone tissue are reliable regarding reference database Lunar.*

Under the influence of ML patients with CP accompanied with OD: Group I (initial data referred to osteopenia of II stage) indices of bone tissue decreased, although the changes were not reliable (p>0,05). In Group II (initial data referred to osteopenia of the III stage), we noted the growth of BMD by (0,279±0,020) g/cm² and by (3,31 ± 0,47) %. Thus, taking Vitrum Calcium 600+D400 according to the

suggested scheme during the year led to significant reliable ($p < 0,05$) improvement of bone mineralization. It should be noted that the level of total calcium in blood in Group I during the treatment has not changed and was in the normal range (index in the control group of healthy young people – $2,25 \pm 0,11$ mmol/l). The level of total calcium in blood in Group II before treatment was slightly lower in relation to the control group ($p < 0,05$), after the correction it increased significantly and was within normal limits. The level of inorganic phosphorus in both research groups was within the normal range (control group index – $1,17 \pm 0,13$ mmol/l), before as well as after the treatment. A significant increase of this parameter ($p < 0,05$) in Group II after the correction should be noted. ALP Index as the marker of bone metabolism in research groups was in the normal range, although a significant decrease of this index in Group II after the treatment ($p < 0,05$) should be noted. These figures proved a positive balance of bone remodelling in favour of osteoformation after the correction.

Thus, the analysis of received data proves the efficiency of the medication Vitrum Calcium 600+D400 in the complex treatment of patients with CP for correction of accompanying OP, mineral metabolism disorders and their prevention.

Conclusions

1. Taking of Vitrum Calcium 600+D400 according to the suggested scheme in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis with concomitant osteodeficiency led to the substantial significant ($p < 0,05$) improvement of bone mineralization – the increase of mineral density by $(0,279 \pm 0,020)$ g/cm² and by $(3,31 \pm 0,47)$ %, optimizing the figures of bone and mineral metabolism - alkaline phosphatase, calcium and phosphorus (half a year after the beginning of the treatment).

2. It is reasonable to subscribe Vitrum Calcium 600+D400 according to the following therapeutic scheme – 1 capsule twice a day during or after meals during 1 month, and then – 1 capsule once a day during 2 months.

In the future we'll plan further research to examine the impact of Vitrum Calcium 600+D400 in combination with antiresorptional medications for bone tissue of patients with CP and concomitant osteodeficiency.

Bibliography

1. Филиппов Ю.А. *Панкреатиты: осложнения и исходы*. В: Гастроентерология. Міжвідом. зб., вип. 36, Д.: Журфонд, 2005, с. 374-377.
2. Губергріц Н.Б. *Практична панкреатологія*. Н.Б. Губергріц, С.В.Скопиченко, Донецьк: Либідь, 2007, 244 с.
3. Дедух Н.В. *Возможные механизмы костной резорбции при алиментарном остеопорозе (Обзор литературы)*. В: Український медичний альманах, 2001, том 4, с. 213-217.
4. Древаль А.Н. *Современный взгляд на роль кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза*. В: Український ревматологічний журнал, 2009, № 3, с. 81-85.
5. Пасієшвілі Л.М., Бобро Л.М. *Порушення кальцієвого обміну як предиктор формування вторинного остеопорозу у хворих на хронічний панкреатит. Патогенетичні аспекти взаємозв'язку та взаємообтяження*. В: Сучасна гастроентерологія, 2008, с. 4-8.
6. Поворознюк В.В. *Кальцій та вітамін D у профілактиці та лікуванні остеопорозу*. В: Здоров'я України, 2002, с. 5-8.
7. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Татарчук Т.Ф. *Остеопороз – "Мовчазна епідемія"*. В: Здоров'я України, 2007, № 3, с. 61.
8. Бабінець Л.С. *Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті*. В: Український морфологічний альманах, 2006, № 2, с. 7-9.
9. Бабінець Л.С., Сміян С.І. *Порушення балансу вітамінів і мінералів у хворих на хронічний панкреатит із супутнім остеодефіцитом*. В: Проблеми остеології, 2005-2006, т. 8-9, № 4(1), с. 83-86.
10. *Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів*. За ред. д.м.н., проф. Ю.М. Мостового. 13-е вид., доп. і перероб. Вінниця, 2012, 576 с.
11. Гайко Г.В., Бруско А.Т., Рой І.В., Калашніков А.В. *Альтернативний метод діагностики остеопорозу*. В: Проблеми остеології, 2001, № 1-2, с. 14-17.
12. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А. *Анализ показателей плотности костной ткани у больных бронхиальной астмой*. В: Терапевтический архив, 2002, № 1, с. 64-67.

Лилия Степановна Бабінець, д-р мед.наук, професор,
Кафедра первичной медико-санитарной помощи и семейной медицины
ТГМУ им. И.Я. Горбачевского,
г. Тернополь, ул. Довженко 3А/1
тел. 067-352-07-43, lilyanet@tut.by

Ирина Васильевна Семенова, соискатель,
Кафедра первичной медико-санитарной помощи и семейной медицины
ТГМУ им. И.Я. Горбачевского
г. Тернополь, ул. Петлюры 10/158
тел. 098-071-56-47, semenovarina@rambler.ru

IMPACTUL UNOR FACTORI DE RISC GENETICI ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Rodica BUGAI,

Catedra Medicină Internă nr. 3, USMF „N. Testemițanu”

Summary

The impact of genetic risk factors in chronic pancreatitis

Recent breakthroughs in understanding the etiology and pathways toward pancreatic diseases, and especially acute and chronic pancreatitis (CP), reveal that specific variation in the genomic DNA sequence of individuals strongly influence their susceptibility to pancreatitis, the severity and nature of the inflammatory process, and the likelihood of various complications. The purpose of the study was to assess the impact of genetic risk factors in the development of CP in the Moldovan population and included 25 patients with relapsed and pseudotumoral CP and 30 healthy people with PRSS1 and SPINK1 gene polymorphism determination. Venous blood being used as a sample, using the method of polymerase chain reaction (PCR) and corresponding primers, at the Academy of Sciences Institute of Genetics. The high frequency of mutant alleles in the gene that encodes PRSS1 cationic trypsinogen and the gene of the pancreatic PSTI/ SPINK1 trypsin inhibitor detected in patients with CP with recurrent and pseudotumoral form vs. healthy individuals indicates the importance of these mutations in the development of the disease and requires prospective studies. The assessment of genetic risk factors and their interaction with other exo- and endogenous factors would enable the prevention, early diagnosis and reduction of risks in CP.

Keywords: chronic pancreatitis, PRSS1 mutations, SPINK1 mutations.

Резюме

Воздействие генетических факторов риска при хронических панкреатитах

Последние достижения в понимании этиологии и путей развития заболеваний поджелудочной железы, особенно острого и хронического панкреатита (ХП), показывают, что последовательность геномной ДНК людей сильно влияет на их восприимчивость к развитию панкреатита, на серьезность воспалительного процесса и вероятность различных осложнений. Целью исследования было оценить роль генетических факторов риска в развитии ХП у населения РМ и включило 25 пациентов с рецидивирующей и псевдотуморальной формами ХП с определением полиморфизма ген PRSS1 и SPINK1. В качестве образца была использована венозная кровь, методом полимеразной цепной реакции и соответствующих праймеров в Институте Генетики АНПМ. Высокая частота мутантных аллелей в гене PRSS1 и PSTI/SPINK1, обнаруженных у пациентов с хроническим рецидивирующим или псевдотуморальным

панкреатитом по сравнению со здоровыми лицами, указывает на важность этих мутаций в развитии заболевания и требует дополнительных исследований. Оценка генетических факторов риска и их взаимодействия с другими экзо- и эндогенных факторами позволит провести профилактику, раннюю диагностику и снизить риск ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, мутации PRSS, мутации PSTI/SPINK1.

Introducere

Pancreatita cronică (PC) este o patologie progresivă, caracterizată prin fibrogeneză și dereglarea funcției pancreatice. Vasta diversitate de factori etiologici impune studierea lor mai profundă și determinarea rolului fiecăruia dintre ei, precum și a interacțiunilor lor în dezvoltarea PC. Studiile efectuate în ultimele decenii au demonstrat că factorii genetici joacă un rol important în susceptibilitatea pentru afectarea țesutului pancreatic, severitatea și evoluția bolii și au deschis noi perspective în abordarea acestei patologii.

La momentul actual, sunt cunoscuți următorii factori genetici, ce țin de PC:

- Mutații ale genei PRSS1, ce codifică tripsinogenul cationic.
- Mutații ale inhibitorului pancreatic de tripsină PSTI/SPINK1.
- Mutații ale genei proteinei reglatoare transmembranice a fibrozei chistice CFTR.
- Mutații ale genei PRSS2, ce codifică tripsinogenul anionic.
- Polimorfismul altor gene implicate în PC:
 - genele ce reglează răspunsul imun (TNF-238A, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1);
 - genele ce participă în metabolismul alcoolului: alcool dehidrogenaza 2, aldehyd dehidrogenaza 2, P450-2E1 (CYP2E1), GSTM1, GSTT1;
 - UDP glucuronoziltransferaza (UGT1A7), gena chimotripsinogenului C, deficitul de α 1-antitripsină.

Comfort V. și Steinberg A., în anul 1952, au fost primii care au menționat că PC se poate acumula în familiile selectate, sugerând un fundal genetic [4]. În 1996, mai multe grupuri de savanți au depistat simultan o genă pentru pancreatita cronică ereditară în brațul lung al cromozomului 7 (7q35). Whitcomb D.C. și coaut., în 1996, primii au indentificat mutația R117H în exonul 3 al tripsinogenului cationic (PRSS₁) [18], care a fost independent confirmată de Férec C. și coaut. [5], iar a doua mutație a genei PRSS1-N211 a fost localizată în exonul 2, în anul 1997 [7]. În 1998 a fost propusă o nouă clasificare a mutațiilor genetice umane, conform căreia mutațiile R117H și N211 au

fost denumite, respectiv, R122H și N29I [2]. În perioada ce a urmat au fost raportate peste 24 de mutații în gena tripsinogenului cationic, dar mutațiile R122 H și N29I ale genei PRSS₁ au fost apreciate ca fiind cele mai frecvente mutații asociate cu PC în Franța, Germania, Marea Britanie, Japonia, Polonia, SUA, Australia [12, 13, 16, 18] și nici un caz de PCE nu a fost raportat în Africa.

Descoperirea, în 1996, a mutațiilor tripsinogenului cationic, asociate cu pancreatita, au demonstrat că tripsinogenului îi revine rolul principal în patogeniza pancreatitei umane [19]. Mutația genei ce codifică tripsinogenul cationic (PRSS₁), localizată în brațul lung al cromozomului 7(7q35), reprezintă tranziția adeninei cu guanina (CGC → CAC); în consecință, are loc substituția argininei cu histidina în poziția 122 (R122H) în succesiunea aminoacidică a enzimei. Această mutație este cauza dezvoltării rezistenței tripsinogenului la hidroliză, a autoactivării necontrolate în cascadă a tripsinogenului, cu activarea ulterioară de către acesta a altor proenzime și autoliza țesutului pancreatic [4].

Rămâne deocamdată incert mecanismul prin intermediul căruia mutația N29I duce la dezvoltarea PE. Se presupune că această mutație contribuie la autoactivarea tripsinogenului, dereglând interrelația cu inhibitorul pancreatic de secreție a tripsinei [6], sau împiedică inactivarea tripsinei, modificând accesibilitatea sectorului inițial al hidrolizei sale [3]. Mutațiile R122 H 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. [17]. 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 în plămâni, ficat, rinichi, ovare, glande mamar. PSTI/SPINK1 este sintetizat în celulele acinare ale pancreasului, ambalat cu enzimele digestive în granule secretorii și este capabil de a lega 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 tripsinului. În situația în care cantitatea sau activitatea SPINK1 este redusă, tripsinogenul se poate activa prematur în tripsină, cu activarea ulterioară a altor enzime, cu afectarea celulelor acinare și dezvoltarea pancreatitei [8, 9].

Mutațiile SPINK1 își exercită acțiunea prin diferite mecanisme: mutația M1T, care distruge codonul de start, are o rată de moștenire ereditară dominantă, iar mutația N34S SPINK1, care este întâlnită mai des în PC, este autosomal-recisivă.

Există o variantă genetică protectivă în gena PRSS2 a tripsinogenului anionic, și anume codonul G191R, care reduce susceptibilitatea pentru PC.

Astfel, prezintă interes evaluarea genelor implicate în dezvoltarea PC în populația heterogenă a RM.

Scopul lucrării: evaluarea impactului unor factori de risc genetici în evoluția pancreatitei cronice la pacienții din Republica Moldova.

Materiale și metode

Studiul a inclus 25 de pacienți cu PC, dintre care: 20 – cu PC cu recidive (12 bărbați și 8 femei), cu vârsta de 27-55 de ani (grupul A) și 5 – cu PC pseudotumorală (4 bărbați și o femeie), cu vârsta 36-54 de ani (grupul B). Grupul de control l-au constituit 30 de persoane practic sănătoase.

Diagnosticul de PC a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice și paraclinice (hemoleucograma; α-amilaza urinei; analiza biochimică a sângelui: glucoza, α-amilaza, lipaza, proteina totală, albumina, bilirubina, GGTP, FA, Ca; coprograma; elastaza-1 în materiile fecale; ecografia abdominală; TC abdominală, ERCP). Ca speciment pentru determinarea polimorfismului genelor PRSS1 și SPINK1 a fost folosit sângele venos, cu utilizarea metodei de polimerizare în lanț (PCR) și a primerilor corespunzători, în laboratorul Institutului de Genetică al AȘRM.

Rezultate și discuții

Rezultatele au demonstrat prezența anamnezei familiale de PC la 12 (60%) pacienți din gr. A și la 3 (60%) din gr. B. În gr. de pacienți cu PC cu recidive s-a determinat prezența alelelor mutante ale PRSS1 la 95% – 9 homozigoți (45%) și 10 heterozigoți (50%), versus 60% – 1 homozigot (3,3%) și 17 heterozigoți (56,6%) în grupul de control. Referitor la prezența alelelor mutante ale PSTI/SPINK1 în același grup, am obținut următoarele rezultate: prezența alelelor mutante în 75% – 9 homozigoți (45%) și 6 heterozigoți (30%), vs 80% – 3 homozigoți (10%) și 21 (70%) heterozigoți în grupul de control. Evaluarea grupului de pacienți cu PC pseudotumorală a demonstrat prezența alelelor mutante ale PRSS1 în 100% cazuri – 1 pacient (20%) homozigot și 4 (80%) heterozigoți – și a alelelor mutante ale PSTI/SPINK1 la fel în 100% – 2 (40%) pacienți homozigoți și 3 heterozigoți (60%).

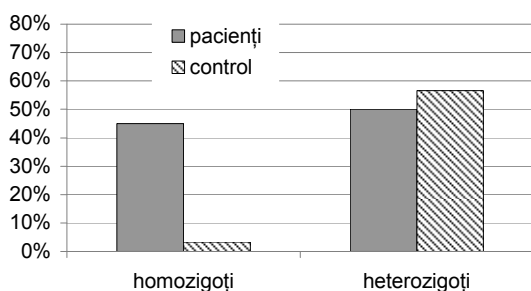


Figura 1. Prezența alelelor mutante ale PRSS1 la pacienții cu PC cu recidive

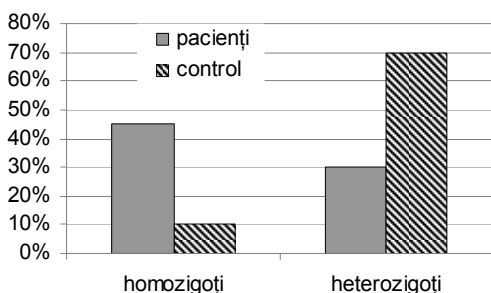


Figura 2. Prezența alelelor mutante ale SPINK1 la pacienții cu PC cu recidive

Insuficiența exocrină a fost confirmată la toți pacienții, iar insuficiența endocrină – la 6 din gr. A și la 2 din gr. B. Printre bolnavii cu diabet zaharat (DZ) 40% au necesitat insulină și 60% antidiabetice perorale.

De remarcat faptul că, conform datelor din literatură, incidența celei mai frecvent întâlnite mutații N34S a SPINK1 este de aproximativ 1-2,5% în populația generală [10], dintre care aproximativ 1% este heterozigotă pentru N34S [17] și mai puțin de 1% din purtători dezvoltă pancreatite [11, 20]. Frecvența mutației N34S este considerabil mai mare în rândurile pacienților care dezvoltă pancreatite, decât printre cei sănătoși, iar rata asociației pancreatitei este mai mare în tipul homozigot al mutației N34S [8, 9], la persoanele sănătoase fiind detectată cu o frecvență de 1/10.000.

Depistarea alelelor mutante ale genelor PRSS1 și SPINK1 la majoritatea pacienților cu PC cu recidive și pseudotumorală investigați, preponderent în rândul homozigoților, demonstrează rolul lor în susceptibilitatea pentru dezvoltarea acestei patologiei, cu precădere la persoanele cu anamneză familială de pancreatită cronică.

Concluzii

1. Frecvența înaltă a alelelor mutante în gena ce codifică tripsinogenul cationic PRSS1 și în gena inhibitorului pancreatic de tripsină PSTI/SPINK1 la pacienții cu pancreatită cronică cu recidive și forma pseudotumorală, în raport cu persoanele sănătoase, denotă importanța acestor mutații în dezvoltarea bolii și necesită studiere de perspectivă.

2. Evaluarea factorilor de risc genetici și a interacțiunii lor cu alți factori exo- și endogeni ar permite prevenirea, diagnosticarea timpurie și reducerea riscurilor în pancreatita cronică.

3. Rezultatele obținute impun atenționarea medicilor-practicieni asupra necesității depistării pacienților cu anamneză familială de pancreatită cronică, excluderea factorilor de risc și investigarea, la necesitate, a statutului lor genetic.

Bibliografie

1. Țibîrnă I., Bugai R. *Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II)*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2008; nr. 2 (16), p. 144-158.
2. Antonarakis S.E. *Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations*. In: Nomenclature Working group. Hum. Mutat., 1998; nr. 11, p. 1-3.
3. Charnley R.M. *Hereditary pancreatitis*. In: Wid. J. Gastroenterol., 2003; nr. 9 (1), p. 1-4.
4. Comfort M., Steinberg A. *Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis*. In: Gastroenterol., 1952; nr. 21, p. 54-63.
5. 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.
6. 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.
7. Gorry M.C., Gabbazadeh D., Furey W. et al. *Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis*. In: Gastroenterol., 1997; nr. 113, p. 1063-1068.
8. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. *The role of trypsin, trypsin-inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis*. In: J. Gastroenterol., 2006; nr. 41, p. 832-836.
9. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. *Genetic background of pancreatitis*. In: Postgrad. Med. 2 J., 2006; nr. 82, p. 775-778.
10. Ohmura M., Yamamura K. *The role of Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases*. In: Exp. Anim., 2011, nr. 60(5), p. 433-444.
11. Pfützner R.H., Barmada N.M., Brunskill A.P.J. et al. *SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis*. In: Gastroenterology, 2000; nr. 119, p. 615-623.
12. Reddy D.N., Prasad S.S. *Genetic basis of chronic pancreatitis in Asia Pacific region*. March, 2011; nr. 26(2), p. 2-5.
13. Rosendahl J, Bödeker H. et al. *Hereditary chronic pancreatitis*. In: OJRD, 04 jan., 2007; nr. 2, p. 1.
14. Teich N., Rosendahl J., Tóth M., Mössner J., Sahin-Tóth M. *Mutations of Human Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Chronic Pancreatitis*. In: Hum. Mutat., 2006, August; nr. 27(8), p. 721-730.
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. Weiss F.U., Martin Zenker M., Arif Bülent Ekici A.B. et al. *Local Clustering of PRSS1 R122H Mutations in Hereditary Pancreatitis Patients From Northern Germany*. In: The Am. J. of Gastroenterol., 2008; nr. 103, p. 2585-2588.
 17. Witt H., Luck W., Becker M. et al. *Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis*. In: JAMA, 2001; nr. 285, p. 2716-2717.
 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.
 19. Whitcomb D.C., Preston R.A., Aston C.E., et al. *A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35*. In: Gastroenterology, 1996; nr. 110, p. 1975-1980.
 20. Whitcomb D.C. *How to think about SPINK and pancreatitis*. In: Am. J. Gastroenterol., 2002; nr. 97, p. 1085-1088.

Rodica Bugai, asistent universitar,
Catedra Medicină Internă nr. 3,
USMF „N. Testemițanu”,
tel. 0697-62166;
e-mail: rodica_b2004@yahoo.com

GENETIC MUTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN UKRAINE

N. B. GUBERGRITS, O. A. GOLUBOVA,

Department of Internal Medicine n. a. A. Y. Gubergrits,
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky, Ukraine

Summary

The authors conducted a genetic analysis of patients with chronic pancreatitis in Ukraine. It turned out that more than a quarter of patients had mutations of PRSS1, SPINK1, CFTR genes. Peculiarities of combinations of ADH, ALDH, CYP2E1 genes, encoding enzymes involved in ethanol metabolism, are revealed. Obtained data testify to the reasonability of continuing research in this field.

Keywords: chronic pancreatitis, genetic predisposition, ethanol metabolism.

Резюме

Генетические мутации у больных хроническим панкреатитом в Украине

Авторы провели генетический анализ у больных хроническим панкреатитом в Украине. Оказалось, что более чем у четверти больных имеют место мутации генов PRSS1, SPINK1, CFTR. Выявлены особенности комбинации генов ADH, ALDH, CYP2E1, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме этанола. По-

лученные данные свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований в этом направлении.

Ключевые слова: хронический панкреатит, генетическая предрасположенность, метаболизм этанола.

Introduction

Problem of chronic pancreatitis (CP) is one of the most complex ones in medicine and particularly in gastroenterology. Frequency of CP in the world has doubled in the past 30 years, diagnostics and treatment being difficult for general practitioners. CP represents itself a serious medico-social problem, predominantly able-bodied population suffering from this disease while it leads to the decreasing quality of patients' life, partial or full loss of working capacity [5].

Except main etiological factors of CP (alcohol abuse, biliary pathology), special attention has been recently paid to the genetic predisposition. Since active trypsin has the potential of driving the pancreatic digestive enzyme activation cascade, number of mechanisms are engaged in protection of the pancreas and body from autodigestion. There's an occurrence of breach in the protection of acinar cells due to the genetic mutations [1].

It was defined less than a decade ago that the hereditary pancreatitis was a rare pathology of the pancreas, clinically characterized by recurrent episodes of acute pancreatitis in the form of abdominal pain and dyspeptic syndromes, gradually increasing frequency and severity of relapses, increasing degree of functional (exocrine and/or endocrine) pancreatic insufficiency, burdened familial history, high risk of pancreatic cancer. Now it should be admitted that a wide range of possible associations of geno- and phenotype of hereditary pancreatitis may vary from direct autosomal dominant traits of the disease with nearly complete penetrance (dominant cationic trypsinogen (PRSS1) gene mutation) through mild genetic risk factors without evidence of Mendelian inheritance (pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations) to subtle hereditary disease modifiers that can be identified only in complex studies (genetic mutations in chymotrypsin C, anionic trypsinogen (PRSS2), etc.). Thus, identification of mutations in different genes, particularly in PRSS1, PRSS2, SPINK1, keratin, etc., has changed the understanding of CP pathophysiology, to some extent having determined the significance of influence of environmental factors on the degree of penetrance of hereditary pancreatitis, severity of its clinical symptoms and age of onset [1, 3].

Nowadays alcohol and drug addiction are considered to be the most acute socially significant

problems. Nature of these occurrences may vary; in each case alcoholism and drug addiction can be the consequences of effect of different groups of such factors as social, environmental, and psychological ones. However, heredity, i.e. human genotype, is supposed to be their background, and it can strengthen or weaken the effect of other factors while addictions' development. Predisposing environment includes all the factors contributing to the manifestation of relevant genetic traits [2].

It's crucial to keep in mind that the identification of specific genetic variants cannot be regarded as determination or confirmation of diagnosis, as well as cannot be used for diagnosing of various addictions, it being only an ancillary physician's test, allowing to choose proper method of therapy [3].

Role of genetic mutations defining the enzymes involved in alcohol metabolism is widely discussed. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) are the key enzymes involved in ethanol metabolism. At the first stage of ADH metabolism converts ethanol to acetaldehyde, then, with the help of ALDH enzyme, turning the acetaldehyde into acetate non-toxic products, CO₂ and water [3].

Different populations are described to have different isoforms of these enzymes: active and inactive ones. ADH activity is determined by aminoacid in position 48 of protein; histidine in such a position is typical for the active form (ADH1B*2), while arginine – for inactive one (ADH1B*1). ALDH activity is determined by aminoacid in position 504: glutamine – active form (ALDH2*1), lysine – inactive form (ALDH2*2). Presence of allele encoding ADH active form (p.48His, c.143A, ADH1B*2) and/or ALDH inactive form (r.504Lys, c.1510A, ALDH2*2) in human genotype leads to increased concentrations of the aldehyde, causing the number of such unpleasant symptoms as nausea, vertigo, hyperemia of the face skin subjectively evaluated as "discomfort in the body", etc., thus leading to the rarer alcohol intake and its intake in smaller quantities [1].

Therefore, presence of alleles c.143A of ADH2 gene and c.1510A of ALDH2 gene in genotype may be considered as a protective factor, but it cannot be an obstacle for the development of alcohol addiction.

Cytochrome 2E1 (CYP2E1) is involved in the metabolism of acetone, benzene, carbon tetrachloride and other carcinogens that are present in tobacco smoke. Enzyme also takes part in the ethanol metabolism. Variant T of RsaI (RsaI c2) polymorphism is characterized by increased transcriptional activity and is associated with alcoholic liver disease, while variant C of PstI (PstI+) polymorphism corresponds

to the increased risk of oncological diseases' development. Variant C of Dral polymorphism is also a cancer marker. In Caucasian populations rate of occurrence of variants RsaI c2 and PstI+ makes up 1–3%, occurrence of variant Dral is about 10% [1].

Oxidative stress caused by ethanol seems to be the main mechanism of ethanol lesion of the liver. CYP2E1 enzyme is a producer of hydrogen peroxide and free peroxide and hydroxyl radicals. CYP2E1 is known to be induced by ethanol. Consequently, change of the enzymatic activity or its level in the tissues corresponds to the risk of lesion of different tissues [1, 3].

The aim of study is to analyze the frequency of mutations of different genes upon chronic pancreatitis in Ukraine.

Materials and methods

We examined 68 patients with definite CP, including 52 males and 16 females aged from 17 to 61. All the patients were diagnosed to have CP according to M-ANNHEIM criteria [4]. It means that patients had typical clinical history of CP and one or more of the following additional criteria: pancreatic calcifications, moderate or evident ductal lesions (according to the Cambridge classification), evident and persistent exocrine insufficiency defined as a pancreatic steatorrhea markedly reduced by enzyme supplementation, typical histology of an adequate histological specimen. M-ANNHEIM severity index in our patients was the following: A — 9 (13.2%), B — 25 (36.7%), C — 27 (39.8%), D — 5 (7.4%), E — 2 (2.9%) patients.

According to the results of fecal elastase test by immune-enzyme method, 48 (70.6%) patients had severe, 20 (29.4%) patients had moderate and mild pancreatic insufficiency.

Control group included 80 healthy persons matched with CP patients in age, sex and alcohol consumption, but without CP.

52 patients were diagnosed to have alcoholic CP, 15 patients had idiopathic pancreatitis, 1 patient – familial pancreatitis.

DNA-diagnostics was performed in the department of molecular-genetic studies at Central Research Laboratory on the basis of Donetsk National Medical University. Genomic DNA, isolated from the leukocytes of whole blood with the use of reagent «DNA-express-blood» by «Lytech» (Moscow, Russia), was subjected to analysis for the detection of mutations (polymorphisms). Diagnostic test-systems «SNP-Express» were applied in the study in order to detect such mutations as: mutations of PRSS1, SPINK1, CFTR genes; mutation of «alcoholic

cytochrome» *CYP2E1* -1293G/C (c1/c2), ADH mutation *ADH1B* Arg47His (ADH2*1/ADH2*2), ALDH mutation *ALDH2* Glu487Lys (ALDH2*2) with two pairs of allele-specific primers. Analysis of polymorphic DNA-loci was conducted by means of polymerase chain reaction (PCR) followed by electrophoretic detection. Reaction was performed under the following conditions: initial denaturation at 93°C for 1 min, followed by 35 cycles consisting of denaturation — 93°C, 10 sec; annealing of the primers — 64°C, 10 sec; elongation — 72°C, 20 sec. PCR was performed on the amplifier Gene Amp® PCR System 2400 (Applied Biosystems). Detection of the amplified fragments was carried out by electrophoresis in 3% agarose gel stained with ethidium bromide. Visualization of results was conducted in the ultraviolet transilluminator "TFX-20.M" ("Vilber Lourmat", France). Risk assessment, frequency of genotypes, alleles and confidence intervals were performed with the help of Microsoft Excel. Differences in the frequency of alleles and genotypes between groups were assessed using χ^2 criterion and calculation of risk ratio (RR) with confidence intervals (CI). Differences were considered to be significant upon $p < 0.05$. Statistical analysis was performed with the use of the application program "Statistica 6.0".

Example of electrophoregram showing the results of *PRSS1* gene restriction is presented on the fig. 1.

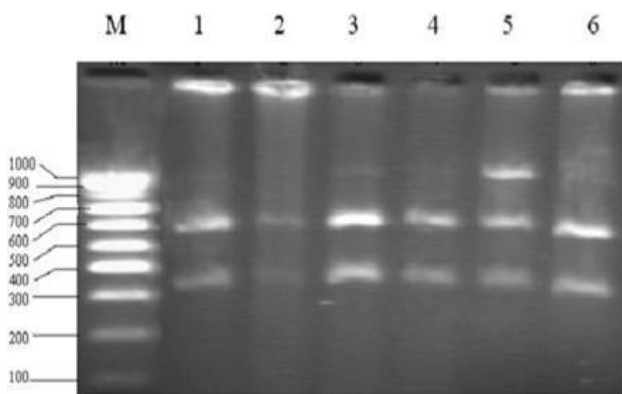


Figure 1. Electrophoretic detection of amplified products by PCR restriction analysis in 1.5% agarose gel. Electrophoregram showing the results of *PRSS1*-gene restriction (№ 5 — Heterozygous to *PRSS1* mutation)

Results and discussion

Different mutations of *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* genes were detected in 18 (26.5%) patients and only in 4 (5.0%) healthy persons ($p < 0,001$).

Spectrum of mutations identified in our patients was following: *PRSS1* mutations were detected in 5 (27.8%), *PRSS1*+*SPINK1* — in 1 (5.6%), *PRSS1*+*CFTR* — in 2 (11.1%), *CFTR* — in 4 (22.1%), *CFTR*+*SPINK1*

— in 1 (5.6%), *SPINK1* — in 5 (27.8%) patients of all the patients with mutations. Only isolated cases of mutations in *PRSS1*, *CFTR* and *SPINK1* genes were found in healthy persons (fig. 2).

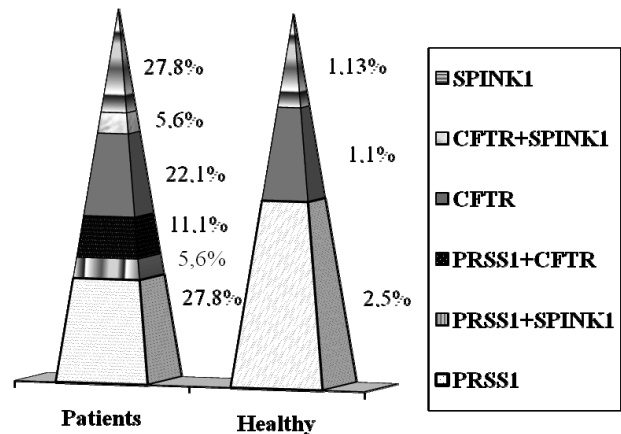


Figure 2. Spectrum of *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* genes mutations

Majority of the patients had a combination of active form of ADH gene (*ADH1B**2) and active form of ALDH gene (*ALDH2**1) — 38 (55.9%) patients. Combination of low-activity form of ADH gene (*ADH1B**1) and active form of ALDH gene (*ALDH2**1) was detected in 14 (20.6%) patients. Combination of low-activity form of ADH gene (*ADH1B**1) and low-activity form of ALDH gene (*ALDH2**2) — in 10 (14.7%) patients. Combination of active form of ADH gene and low-activity form of ALDH gene was the rarest one (in 6 patients — 8.8%).

Distribution of 'alcoholic cytochrome' genotypes -1293G/C *CYP2E1* in patients with a combination of active form of ADH gene (*ADH1B**2) and active form of ALDH gene (*ALDH2**1) corresponded to: G/G — 14.2%, G/C — 47.1%, C/C — 38.7%. Number of patients with allelic variant of G/C and C/C gene *CYP2E1* -1293G/C increased in 1.3 and 3.5 times in comparison with control group.

We tried to draw a parallel between mutations and CP manifestations. In patients with *PRSS1* gene mutations, indicators of fecal elastase at the level of less than 100 mcg/g, i.e. severe pancreatic insufficiency, were detected in 2.3 times as likely as in patients with ADH gene mutations — in 2.9 times more likely than in other patients.

In patients with *SPINK1* mutations, calcification of the pancreas was determined in 2.1 times, and pseudocysts of the pancreas — in 2.5 times more likely than in other patients.

Conclusion

CP in Ukraine is being developed in more than a quarter of patients on the background of genetic predisposition. In our opinion, it's a very high muta-

tion rate. Peculiarities of the combinations of allelic variants of ADH, ALDH and CYP2E1 genes occur upon alcoholic CP. Therefore, it requires further studying and analysis.

References

1. Beger HG (ed.). *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery*. Oxford, UK: Blackwell, 2008, 1006 p.
2. Büchler M.W., Uhl W., Malfertheiner P., Sarr M.G. (eds). *Diseases of the pancreas*. Basel, Switzerland: Karger, 2004, 212 p.
3. Domínguez-Muñoz J.E. (ed.). *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Oxford, UK: Blackwell, 2005, 535 p.
4. Schneider A.J., Löhr M., Singer M.V. *The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease*. In: *J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 42, p. 101–119.
5. Tsimmerman YS. *Gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2012, 800 p.

Губергриц Наталья Борисовна, д. мед. н., профессор,
Кафедра внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Украина, Донецк, 83001, пр. Гринкевича, д. 8, кв. 3
Моб. тел.: +380503269074
E-mail: profnbg@mail.ru

PANCREATITA CRONICĂ ȘI COMPLICAȚIILE EI: TRATAMENT CHIRURGICAL CONTEMPORAN

Vladimir HOTINEANU¹, Adrian HOTINEANU², Anatol CAZAC³,

Laboratorul de Cercetări Științifice „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”, Catedra 2 Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Chronic pancreatitis and its complications: surgical treatment

Our study includes the results of surgical treatment of 412 patients, during the period 1990-2012 in Surgical Clinic nr. 2. Operations of choice were following: pancreatojejunoanastomosis (PJA), CDP, toracoscopic splanchnectomy. In the complicated cases with pancreatic pseudocyst (PP) – cystpancreatojejunoanastomosis (CPJA) on the loop by Roux external drainage, ultrasound guided puncture of PP,

toracoscopic splanchnectomy. PC complicated cases by obstructive jaundice – PJA with cholecysto-or-holedochojejunoanastomosis (CoCJA) on the splitted loop by Roux (Igr.), CPJA with CoCJA on the splitted loop by Roux II gr. Remained operations were not folowed by postoperative lethality.

Keywords: *chronic pancreatitis, pancreatic pseudocyst, pancreatojejunoanastomosis, cystpancreatojejunoanastomosis.*

Резюме

Хронический панкреатит и его осложнения: современное хирургическое лечение

В работе представлены результаты хирургического лечения 412 больных хроническим панкреатитом (ХП) и его осложнений. Были применены следующие хирургические вмешательства: панкреатоеюноанастомоз на изолированной петле по Ру, панкреатодуоденальная резекция, торакоскопическая спланхникэктомия. В случае псевдокист поджелудочной железы – кистпанкреатоеюноанастомоз на изолированной петле по Ру, наружное дренирование. При хроническом панкреатите, осложнённом механической желтухой – панкреатоеюноанастомоз и холецисто-холедохо) – еюноанастомоз на расщеплённой петле Ру. Ранней послеоперационной летальности не отмечалось.

Ключевые слова: *хронический панкреатит, псевдокиста поджелудочной железы, механическая желтуха.*

Introducere

Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani mortalitatea prin pancreatită cronică (PC) și complicațiile ei este în creștere continuă. Frecvența PC variază în populație de la 0,2% până la 0,6% la 100 000 populație, înregistrându-se anual 7–10 cazuri noi de PC. Incidența în Europa diferă semnificativ, se estimează la 8,2 cazuri noi la 100.000 de locuitori/an și variază de la 1 caz nou de PC la 100 000 de locuitori (Anglia) la 13 (Spania) și 23 (Elveția). Prevalența PC în Europa este de 26,4 cazuri/an (în Franța – 15,8 și în Spania – 18,3 la 100.000 de locuitori). PC și complicațiile ei rămân o afecțiune gravă și imprevizibilă, cu prognostic incert, chiar și în contextul unor terapii ce se înscriu în linia protocoalelor terapeutice moderne [5].

Material și metode

Studiul prezintă rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 412 pacienți cu PC și complicațiile ei, desfășurat în perioada 1992-2012 în Clinica Chirurgie nr. 2. În lotul I au fost incluși pacienți cu următoarele forme de PC: indurativă – 21 (15,24%) cazuri, pseudotumoroasă – 26 (29,52%) cazuri, calculoasă – 68 (55,24%) cazuri. Lotul II a inclus cazurile de PC complicate cu pseudochist pancreatic (PP) – 261 (92,6%) cazuri, icter mecanic – 45 (9,0%) cazuri,

ascită pancreatică – 16 (5,0%), stenoză gastroduodenală – 12 (3,5%) cazuri, fistulă pancreatică – 11 (2,5%) cazuri. Repartizarea după sex: bărbați – 310 (80,0%): lot I – 100 (95%), lot II – 210 (85,0%); femei – 77 (20,0%): lot I – 5 (5,0%), lot II – 72 (15,0%). Persoanele incluse activ în sectorul de muncă au constituit 363 (93,79%) cazuri.

Obiectivul lucrării: evaluarea strategiilor terapeutice în PC și complicațiile ei.

Diagnosticul și tratamentul PC au fost efectuate conform algoritmului elaborat în clinică (figura 1).

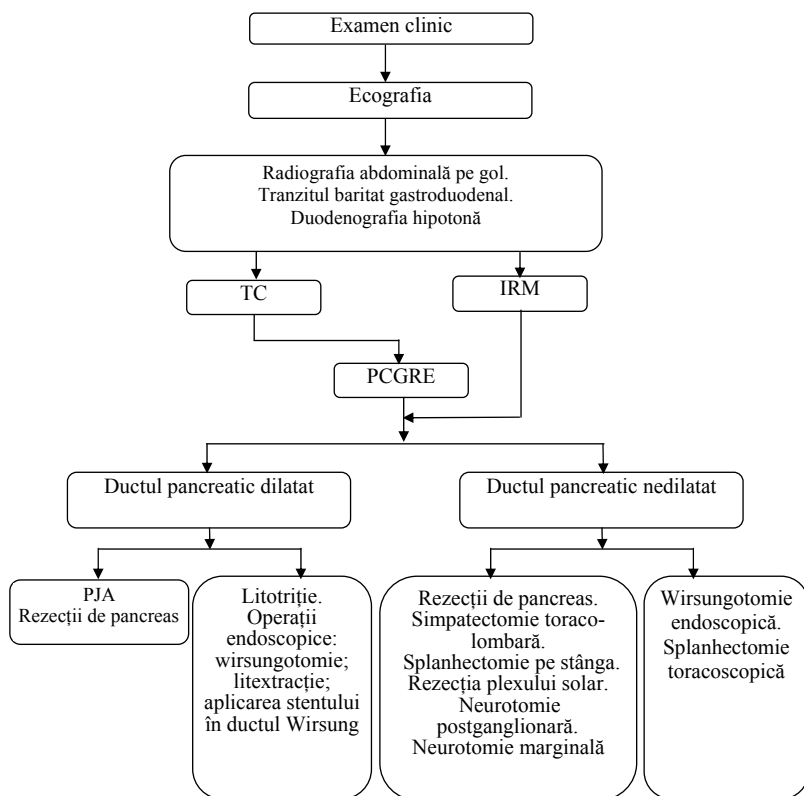


Figura 1. Algoritmul de diagnostic imagistic și de tratament al pacienților cu PC

Indicația principală (tabelul 1) pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei a fost durerea abdominală prezentă în toate cazurile, urmată de semnele clinice ale complicațiilor PC.

Tabelul 1

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei

Nr.	Indicație chirurgicală	Lotul I	%	Lotul II	%	Total	%
1.	PC. Forma dureroasă, refractară la terapia medicamentoasă	115	100,0	297	100	412	100
2.	PC. Pseudochist pancreatic	-	-	266	89,56	266	64,56
3.	PC. PP complicat cu supurație	-	-	65	21,89	65	15,78
4.	PC. Suspecție de malignizare	1	0,87	2	0,67	3	0,73
5.	PC. Icter mecanic	-	-	10	3,37	10	1,29
6.	PC. PP. Icter mecanic	-	-	35	11,78	35	8,5
7.	PC. Stenoză pilorică	-	-	7	2,36	7	1,7
8.	PC. Ascită pancreatică	-	-	16	5,39	16	3,88
9.	PC. Fistulă pancreatică	-	-	11	3,7	11	2,67

Combaterea durerii, a deficitului funcțional pancreatic, încetinirea deteriorării funcțiilor glandei pancreatice, prevenirea complicațiilor au constituit obiectivele esențiale terapeutice în această boală. În același timp, intervenția chirurgicală a fost justificată de complicațiile PC (obstrucții, pseudochisturi, ascită, blocaj duodenal). Nu în ultimul rând chirurgia vine să completeze sau să clarifice existența unui cancer pancreatic, greu de precizat prin alte metode [2; 3; 15-18].

Intervențiile chirurgicale efectuate pacienților cu PC și complicațiile ei sunt prezentate în tabelul 2.

Drenajul canalului wirsung a fost realizat prin derivația pancreatico-jejunală pe ansă în Y în 100 (86,96%) cazuri (I lot) (figura 2). În 14 (12,17%) cazuri din lotul I, când d. wirsung nu a fost dilatat (diametrul d.wirsung ≤ 0,4cm), a fost aplicată splanhnectomia toracoscopică, menită să combată durerea. La 3 (0,73%) pacienți cu suspecție de malignizare au fost efectuate DPC (loturile I, II).

Tratamentul chirurgical al PP (lotul II) a inclus: derivații chisto-digestive, drenaj extern, puncții ghidate, exerezile splenopancreatice, cu ablația chistului. Derivațiile pseudo-chisto-digestive au fost aplicate în funcție de maturitatea peretelui PP, dimensiunile anatomice, localizarea PP, comunicarea PP cu canalele pancreatice majore.

În 25 (9,4%) cazuri de PP imatur (1-3 luni de la apariție) – leziunile respective nu au un perete „propriu” bine definit, acesta fiind reprezentat de parenchim pancreatic remaniat profund, apariției complicațiilor – s-a recurs la drenare externă a PP.

PP în curs de maturare (3-6 luni de la apariție) – cu perete compus din țesut fibroconjunctiv, țesut adipos și bogat infiltrat inflamator cronic, limfoplasmocitar și mononuclear, de asemenea, au fost rezolvate prin drenare externă a PP în 30 (11.29%) cazuri.

Procedee chirurgicale efectuate în PC și complicațiile ei

Nr. ord.	Varianta operatorie	Lot	Nr. de pacienți	%	Nr. total	%
REZECȚII PANCREATICE:						
1.	DPC	I II	1 2	0,87 0,67	3	0,73
2.	Rezecție pancreatică caudală cu derivație pancreatico-jejunală + splenectomie	II	4	1,35	4	0,97
OPERAȚII DE DERIVAȚIE INTERNĂ:						
3	PJA pe ansa Roux (operația Puestow II)	I	100	86,96	100	24,27
4.	CPJA pe ansa Roux	II	180	60,60	180	43,68
5.	PJA + colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	II	10	3,37	10	2,43
6.	CPJA+colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	II	25	8,42	25	6,07
7.	Fistulo-jejunoanastomoză	II	2	0,67	2	0,49
8.	Excizia fistulei+PJA	II	4	1,34	4	0,98
OPERAȚII DE DRENAJ EXTERN:						
9.	Drenare externă a PP	II	58	19,53	58	14,08
10.	Drenare externă ecoghidată a PP	II	7	2,36	7	1,7
OPERAȚII DE NEUROLIZĂ:						
11.	Splanhnectomie toracoscopică	I II	14 5	12,17 1,68	19	4,61
	TOTAL	I-115 II-282		100,0 100,0	412	100,0

În cazurile de PP matur (6-12 luni de la apariție) – cu un perete mult îngroșat, masiv fibrozat, dens, acelular, aproape avascular, fără remanieri inflamatorii – s-a recurs la aplicarea CPJA pe ansă a la Roux la 180 (60,60%) pacienți.

În 7 (2,36%) cazuri [st. I (1 – 3 luni) – 4 (57,14%) cazuri; st. II (3–6 luni) – 3 (42,86%) cazuri] de apariție a complicațiilor PP s-a recurs la drenare externă ecoghidată a PP.

Din totalul de 45 (15,15%) cazuri de PC (lotul II), complicată cu icter mecanic, în 35 (77,77%) cazuri preoperator s-a recurs la decompresie endoscopică a căilor biliare prin diferite modalități: sfincterotomie endoscopică (STE) – 12 (34,29%) cazuri, stent în calea biliară – 11 (31,43%), drenare nasobiliară – 3 (8,57%) cazuri, litextractie endoscopică – 5 (14,29%) cazuri. Soluțiile terapeutice în cazurile de PC complicate cu obstrucții biliare au fost: colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză și PJA pe ansă spiculată Roux, aplicate la 10 (33,33%) pacienți (II lot), și colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză și CPJA pe ansă spiculată Roux, efectuate la 20 (66,67%) bolnavi (II lot) (figura 3). DPC au fost efectuate în 3 (0,73%) cazuri [I lot – 1 (0,87%), II lot – 2 (0,67%)].

În 2 (0,67%) cazuri de PP (II lot) de dimensiuni mari, cu localizare corporeo-caudală pancreatică, s-a recurs la pancreatectomie distală, splenectomie, PJA termino-terminală pe ansă izolată Y a la Roux.

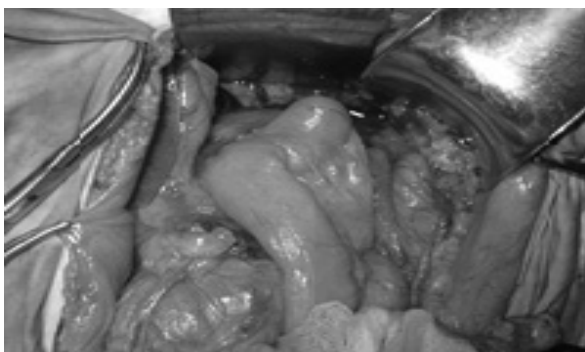


Figura 2. Derivație pancreatico-jejunală pe ansă izolată Roux

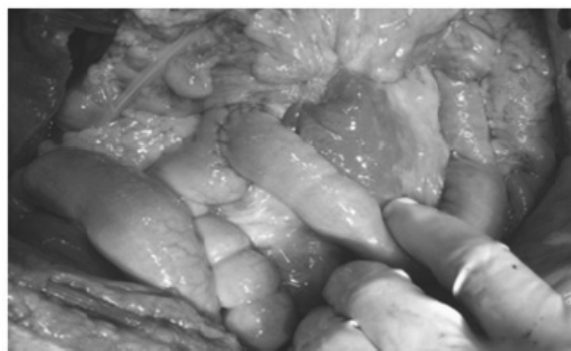


Figura 3. Coledoco-jejunoanastomoză și CPJA pe ansă spiculată Roux

Tratamentul chirurgical administrat pacienților cu fistule pancreatice (8 sau 72,72% cazuri) a inclus următoarele modalități de rezolvare: rezecție pancreatică caudală purtătoare de fistulă, cu derivație pancreatico-jejunală

– 2 (25,0%) cazuri, înlăturarea fistulei, PJA – 4 (50,00%) cazuri, fistulojejunostomie – 2 (25,%) cazuri.

Tratamentul conservator (închiderea fistulei sub acțiunea terapiei cu octreotid, 0,1mg/ml 3 ori subcutanat, a fost eficace în 3 (27,27%) cazuri.

Rezultate obținute

Tratamentul chirurgical a dus la diminuarea semnificativă (dureri abdominale, semne dispeptice, dereglări de nutriție) sau dispariția (icter mecanic manifestărilor clinice preoperatorii. Totodată, analiza rezultatelor demonstrează o creștere a cazurilor de diabet zaharat [I lot – 2 (1,74%) cazuri, II lot – 8 (2,69%) cazuri], polineuropatie [lotul II – 4 (1,35%) cazuri].

Spitalizarea pacienților a constituit în medie 15,15 (lotul I – 10,3; lotul II – 20,0) zile. Complicațiile postoperatorii au apărut în 71 (17,2%) cazuri [I lot – 14 (12,1%) cazuri, II lot – 66 (22,1%) cazuri]. Letalitate în perioada postoperatorie timpurie nu am înregistrat.

Soluționarea endoscopică a icterului mecanic în perioada postoperatorie (20 sau 4,85% cazuri) a fost în 6 (30,0%) cazuri [STE – 2 (10,0%) cazuri, STE cu litextracție endoscopică – 5 (25,0%) cazuri, stentare endoscopică – 3 (15,0%)], iar în 14 (3,4%) cazuri – prin chirurgie deschisă (colecistojejunostomie – 4 (28,57%) cazuri, coledocojejunostomie – 10 (71,43%) cazuri).

Persistența sindromului algic în PC, ineficacitatea tratamentului conservator a impus efectuarea splanhnicectomiei toracoscopice la 7 (1,81%) pacienți. Avantajele acestei metode sunt: acceptabilitate crescută, ameliorarea sindromului algic, permite reducerea sau renunțarea la medicația analgezică, micșorarea duratei de spitalizare, costuri reduse de spitalizare și facilitează o reintegrare socială și profesională rapidă. Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost 3,0 zile (de la 2 până la 4 zile).

În cazul tuturor pacienților operați, mortalitate postoperatorie timpurie nu a fost înregistrată. În perioada postoperatorie tardivă (4-20 de ani), din cauza progresării procesului patologic din pancreas, patologiilor concomitente, a survenit decesul în 12 (2,91%) cazuri: I lot – 4 (3,48%), II lot – 8 (2,69%) cazuri.

Evaluarea postoperatorie tardivă (după 20 de ani) a evidențiat reabilitarea socială la 371 (90,1%) pacienți [I lot – 108 (94,1%) cazuri, II lot – 256 (86,1%) cazuri], continuarea activității profesionale – în 299 (72,5%) cazuri [I lot – 86 (75,0%) cazuri, II lot – 208 (70,0%) cazuri], o pondere normală – la 343 (83,2%) bolnavi [I lot – 98 (85,21%) cazuri, II lot – 241 (81,19%) cazuri].

Discuții

Tratamentul chirurgical al PC este indicat pacienților cu durere persistentă, în ciuda tratamentului medicamentos sau endoscopic, sau în cazul prezenței complicațiilor [9-12].

Obiectivul principal al exerezelor pancreatice în PC este depărtarea țesutului pancreatic inflammat, sclerozat și/sau calcificat. Ablația poate fi totală, subtotală sau totală cu amendamentul cu ablația completă sau aproape completă a pancreasului creează insuficiență glandulară și tulburări ale metabolismului glucidic. Din considerentele menționate, exerezele pancreatice sunt indicate doar după terapiile endoscopice medicamentoase și cele igienodietice (renunțarea la alcool) [1; 4-18]. Intervențiile de derivație (de drenaj) urmăresc reducerea durerii prin micșorarea presiunii intraductale în amonte de un obstacol ductal urmat de distensie. Logica acestor intervenții nu este numai acest proces de decomprimare și analgezie chirurgicală, ci și oprirea atrofiei de parenchim pancreatic, realizată de imposibilitatea funcționării pancreasului exocrin, deversarea conținutului acinar neputându-se realiza [9-18].

Concluzii

1. Abordarea terapeutică prin procedeele chirurgicale organomenajante pancreaticojejunale de decompresie constituie soluția electivă de tratament al PC (cu/fără complicații), cu dilatarea ductului Wirsung, iar în cazurile de PC complicată cu hipertensiune biliară și wirsungiană se recomandă aplicarea anastomozelor pancreatico-jejunale și colecisto- sau coledoco-jejunale pe ansa spiculată a la Roux, care asigură o decompresie adecvată a sistemului ductal pancreatic și a arborelui biliar, diminuarea sindromului algic, compensarea dereglărilor funcționale, ceea ce duce la reabilitarea sociomedicală a acestor pacienți.

2. În cazul eșecului farmacoterapiei analgezice și proliferării recidivei durerii, în vederea ameliorării calității vieții pacientului se impune splanhnicectomia toracoscopică ca o alternativă de tratament.

3. Gama largă de intervenții chirurgicale – de la intervenții chirurgicale de derivație internă sau externă seriate până la rezecții cu refacere primară a continuității tubului digestiv, în funcție de modificările parenchimului și dimensiunile ductului Wirsung –, contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu PC și complicațiile ei și la diminuarea frecvenței complicațiilor postoperatorii.

Bibliografie

1. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Editura Medicală, 2001, p. 934-2009.
2. Beuran M., Grigorescu M, Pascu O. *Actualități în patologia pancreatică*. Cluj-Napoca: Ed. Medicală Universitatea „Iuliu Hațieganu”, 2005; p. 196-256.
3. Bordea A., Jitea N., Cristian D. et al. *Therapeutical approach in bilio-digestive anastomosis failure for benign diseases*. Cluj-Napoca, România, 2010, 152 p.

4. Cazac A. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pancreatitei cronice calculoase*. Teza de doctorat. Chișinău, 2005, 130 p.
5. Dumbrava Vlada-Tatiana. *Protocol Clinic Național: Pancreatita cronică la adult*. Chișinău, 2009, p. 9.
6. Iancu C., Vlad L., Bălă O., Munteanu D. et al. *Duodeno-pancreatectomia în experiența Clinicii Chirurgie III Cluj-Napoca*. În: Quo Vadis, vol. 4 (1), p. 13-17, 2002.
7. Ghidirim GH., Gherec A., Scerbina R., Suman A. *ERCPG and EST in the pathology treatment of biliopancreatic area particularities, prophylaxis of complications*. In: The XXV Congres Surgical International. Chirurgia. Abstracts Book. Cluj-Napoca, Romania, 2010, 180 p.
8. Miciliț F., Vărcoș F. *Boli chirurgicale ale pancreasului. Patologie și tehnici operatorii*. Timișoara: Editura Orizonturi Universitare, 2005, p. 43-68.
9. Neamțu Carmen. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pseudochistului de pancreas*. Teza de doctorat. Chișinău, 2006, 140 p.
10. Pop Gh. *Pseudochist pancreatic*. Cluj-Napoca: Editura Mega, 2007, 160 p.
11. Popescu I. *Tratat de chirurgie*. Vol. IX. Partea a II-a. *Chirurgie generală. Patologia ficatului*. București: Editura Academiei Române, 2009, p. 397-551.
12. Răzeșu V. *Chirurgie generală*. România: Ed. Răzeșu, 2004, p. 571-580.
13. Seicean Andrada. *Pancreatita cronică: abordare actuală*. Cluj-Napoca, 2009, p. 130-162.
14. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. et al. *Chirurgie – curs selectiv*. Chișinău: CEP Medicina, 2008, p. 490-537.
15. Hotineanu V., Cazac A., Hotineanu A. *Current surgical management and treatment of chronic pancreatitis and you complications*. În: Chirurgia, supliment, rezumate. Congresul Național de Chirurgie, ediția a XXV, număr special, Editura Celsius, 2010, p. 190.
16. Даченко Б.М., Тамм Т.И. *Клинико-морфологическое обоснование выбора методики хирургического лечения хронического панкреатита*. В: Вісник морської медицини № 2, Одеса, Україна, 2003, с. 121-124
17. Дука Р.В. *Отдаленные результаты оперативного лечения больных с осложненными формами хронического панкреатита*. В: Вісник морської медицини № 2, Одеса, Україна, 2003, с. 157.
18. Хотиняну В.Ф., Карагац З.Ф., Припа В.М., Котонец А.П. *К вопросу диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита*. В: Вісник морської медицини, Одеса, Україна, 2003, 2, с. 325-329.

Anatol Cazac, dr. în med., conf. cercet.

LCȘ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”, USMF „N. Testemițanu”
Tel.: 079620811
cazacanatol@mail.ru

REZULTATUL TRATAMENTULUI MEDICO-CHIRURGICAL AL BOLII CROHN CU LOCALIZARE ABDOMINALĂ ȘI PERIANALĂ

**Vladimir HOTINEANU¹, Tudor TIMIȘ¹,
Vadim ȚURCAN²,**

¹Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

²LCȘ Chirurgie Reconstructivă a Tractului Digestiv, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Results of medical and surgical treatment of patients with abdominal and perianal Crohn's disease

During 1995-2012 period 83 patients with CD were treated. The localization of inflammation was: terminal ileitis – 24 (29.1%), colon – 9 (10.8%), ileum and colon – 16 (19.3%), perianal region 34 (40.8%) cases. The distribution, according to CDAI Best was: easy = 150-300/ 28 (33.7%), moderate = 301-450/ 35 (42.2%), severe > 450 points/ 20 (24.1%) cases. 38(45.7%) from 83 patients underwent surgical treatment. Indications for surgery: ileocolic CD with vital complications – 8 (21.1%) obstructive strictures – 5 (13.2%), internal and external fistulas – 4 (10.5%), severe steroid-linked effects – 3 (7.9%) cases; Perianal CD with abscesses, fistulas, strictures – 18 (47.2%) patients. Types of surgical interventions: Ileocolic CD with segmentar resection+anastomosis – 10 (26.3%), plasty of stricture – 3 (7.9%), colectomia – 7 (18.4%); perianal CD with – rectal resection+anastomosis – 3 (7.9%), draining of the abscess – 3 (7.9%), draining of fistula by Seton – 5 (13.2%), incision and plasty of stricture – 3 (7.9%), fistuloplasty with vaginal flap – 2 (5.3%), ileostomy – 2 (5.3%) cases. Ileocolic CD: recurrence of illness – 3 (15%), repeated intervention – 2 (10%), postoperative complications – 4 (20%), postoperative lethality – 1 (5%) cases. Perianal CD: recurrence of illness – 6 (33.3%), repeated intervention – 4 (22.2%), postoperative complications – 5 (27.7%), postoperative lethality – 1 (5.6%) cases.

Keywords: Crohn's disease, perianal CD, indication for surgery, types of surgical interventions.

Резюме

Результаты консервативного и хирургического лечения болезни Крона с кишечной и перипанальной локализацией

На протяжении периода исследования (2000-2012) было госпитализировано 83 больных с болезнью Крона (БК). Локализация болезни была следующей: терминальный отдел подвздошной кишки – 24 (29.1%), толстая кишка – 9 (10.8%), тонкая или толстая кишка – 16 (19.3%), перипанальная область и промежность – 34 (40.8%). По индексу Беста активности заболевания (CDAI) выявили: легкую форму = 150-300 у 28 (33.7%), среднетяжелую форму = 301-450 у 35 (42.2%) и тяжелую форму > 450 у 20 (24.1%). Показаниями для опе-

ративного вмешательства при кишечной локализации болезни Крона послужили: жизнеопасные осложнения – 8 (21,1%), обструктивные стриктуры – 5 (13,2%), внутренние и наружные свищи – 4 (10,5%), стероидная резистентность и зависимость – 3 (7,9%); при перипанальной локализации: абсцессы, свищи, стриктуры – 18 (47,2%). Было произведено 10 (26,3%) сегментарных резекций с анастомозом, 3 (7,9%) стриктуропластик, 7 (18,4%) колэктомий, при перипанальной БК – резекция прямой кишки с анастомозом – 3 (7,9%), дренирование абсцесса – 3 (7,9%), дренирование свища по Сетону – 5 (13,2%), стриктуротомия со стриктуропластикой – 3 (7,9%), пластика свища влагалитным лоскутом – 2 (5,3%), илеостомия – 2 (5,3%) случаев.

Ключевые слова: болезнь Крона, перипанальная БК, показания к хирургическому вмешательству, виды операций.

Actualitatea temei

Boala Crohn (BC) este o afecțiune caracterizată prin inflamația focală granulomatoasă la nivelul peretelui tractului digestiv, cu evoluție cronică și o activitate intermitentă, de etiologie necunoscută, care poate afecta, teoretic, orice segment al tubului digestiv, de la gură până la anus, dar afectează în special ileonul terminal, colonul și rectul și a cărui marcă morfopatologică este constituită de granulomul epiteliogigantocelular.

În ultimii 50 de ani au avut loc multe descoperiri legate de boala inflamatorie a intestinului. Cu toate acestea, cauzele și mecanismele apariției BC rămân neelucidate. Astăzi se consideră că BC survine în rezultatul interacțiunii factorilor genetici și habituali.

Unele regiuni ale lumii sunt istoric asociate cu BC, de exemplu, cea mai înaltă rată a morbidității mereu a persistat în rândurile grupului etnoreligios al ashkenazilor – evrei descendenți din triburile indigene israelite, precum și în Europa de Nord, Marea Britanie și America de Nord [2, 7, 9]. Actualmente, incidența și prevalența BC cresc și în alte părți ale lumii, ca Europa Centrală, Asia, Africa și America de Sud [5, 6].

În America de Nord incidența variază de la 3,6 (California de Sud) la 14,6 (Manitoba, Canada) cazuri la 100000 locuitori pe an, iar prevalența – de la 26 la 199 cazuri la 100000 locuitori [1, 8].

În Europa, ratele incidenței sunt cuprinse între 0,7 (Croatia) și 9,8 (Scoția) cazuri la 100000 locuitori pe an, pe când prevalența oscilează de la 8,3 (Croatia) la 214 (Marea Britanie). Datele menționate conturează o repartiție graduală „nord-sudică”, cu indici mai înalți în țările nordice [1, 8].

Republica Moldova face parte din zonele cu incidență scăzută a BC, lucru confirmat prin raritatea

cazurilor comunicate, precum și prin manifestările clinice mai puțin grave. Totuși, numărul de cazuri noi este în creștere lentă și constantă în ultimii 5 ani.

Diagnosticarea timpurie, terapia medicamentoasă oportună, inclusiv cu steroizi și citotoxice, nu garantează succesul strategiei conservative de tratament, căci circa 30-40% dintre pacienți prezintă rezistență la hormonoterapie [11]. Potrivit datelor din literatură, afectarea ileonului apare la 40% dintre pacienții diagnosticați cu boala Crohn, iar 90% dintre ei necesită tratament chirurgical încă în primii 10 ani de la debutul afecțiunii [12].

Complicațiile bolii Crohn necesită, de regulă, tratament chirurgical, inclusiv intervenții chirurgicale în mai multe etape. Rezecția intestinală a fost considerată inițial ca hazardată și periculoasă, din cauza ratei înalte a mortalității postoperatorii de aproximativ 20%, prin complicații septice severe, optându-se exclusiv pentru by-passul intestinal. Jumătate dintre pacienți, în primul an după rezecția intestinului subțire, dezvoltă recidive ale bolii, ceea ce poate servi drept o indicație pentru promovarea intervențiilor chirurgicale repetate [13], iar necesitatea rezecțiilor multiple sau extinse de jejun și ileon reprezintă un risc major de dezvoltare a sindromului de „intestin scurt”, corecția chirurgicală a căruia este extrem de dificilă [10].

Leziuni perianale în BC se atestă la 25-80% dintre pacienți și deseori sunt primele semne ale bolii. Mai mult decât atât, formele BC active perianale pot genera complicații precum abcese, stricturi sau incontinență fecală, care reduc dramatic calitatea vieții pacienților. În prezent, leziunile perianale ale BC sunt considerate cauze ale invalidității fizice și psihice. De obicei, la fiecare al doilea pacient cu BC se observă rezoluția spontană a leziunilor superficiale perianale primare (fisuri și ulceratii). Forma penetrantă a bolii, de regulă, se complică cu leziuni secundare – abcese, fistule și stricturi, la unii pacienți soldându-se cu supurația treptată a sfincterului anal și apariția incontinenței fecale. Cu timpul, acești pacienți necesită rezecții de rect, iar în cazuri extreme – extirparea acestuia.

Înainte administrării tratamentului (medical sau chirurgical) în boala Crohn, sunt importante sistematizarea oportună, descrierea anatomică corectă și diagnosticarea leziunilor perianale, deoarece de aceasta depinde tactica tratamentului.

Scopul studiului: optimizarea diagnosticului și tratamentului chirurgical al pacienților cu BC, cu scopul îmbunătățirii rezultatelor postoperatorii timpurii

și tardive, a calității vieții și a gradului de reabilitare socială și profesională.

Material și metode

Pe parcursul perioadei de studiu (2000-2012), în cadrul secției de chirurgie colorectală a Catedrei de Chirurgie nr. 2 au fost internați 83 de pacienți cu boala Crohn. Coraportul după criteriul de sex a constituit 1.2 : 1, în favoarea femeilor.

Vârsta medie la internare a fost de $34,5 \pm 8,4$ ani, variind între 15 și 57 de ani. Localizarea leziunilor a fost după cum urmează: ileonul terminal – 24 (29,1%), colonul – 9 (10,8%), intestinul subțire și gros – 16 (19,3%), regiunea perianală și perineul – 34 (40,8%) cazuri, respectiv. Conform criteriilor Montreal (Montreal, 2005), pacienții au fost repartizați în felul următor (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor în conformitate cu criteriile din Montreal, 2005

Criterii	Semne	Bolnavi	Procente
Vârsta bolnavului în momentul debutului bolii	A1: <16 ani	3	3.6%
	A2: 17-40 ani	59	71.1%
	A3: >40 ani	21	25.3%
Localizarea leziunilor	L1: ileon	24	29.1%
	L2: intestinul gros	9	10.8%
	L3: intestinul gros și subțire	16	19.3%
	L4: segmentul superior al TGI	—	—
Forma evoluției clinice a afecțiunii	B1: nepenetrantă, nestenozantă	21	25.3%
	B2: stenoizantă	11	13.3%
	B3: penetrantă	17	20.6%
	r: leziunile perianale, sumate după formele de evoluție B1-B3, dacă există	34	40.8%

În conformitate cu indexarea după Best (CDAI) a activității afecțiunii, a fost depistată forma ușoară la 28 (33.7%), forma medie (CDAI = 301- 450) – la 35 (42.2%) și forma gravă (CDAI > 450) – la 20 (24.1%) dintre bolnavi.

Schema tratamentului conservativ la pacienții diagnosticați cu boala Chron a fost întocmită în conformitate cu Consensusul european cu privire la bolile inflamatorii ale tractului gastro-intestinal (ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation, 2007) [3].

În forma ușoară au fost indicate preparatele 5-ASA (mesalazină, salofalk) câte 3-6 grame pe zi, în combinație cu metronidazol și ciprofloxacina. În forma medie – steroizi (prednisolon; în cazul localizării ileocecale – budenofalk 9 mg pe zi); azatioprin/6-mercaptopurin/metotrexat – în cazurile hormon-dependente și hormon-rezistente. În forma gravă – hormoni steroizi parenteral sau peroral pentru o perioadă de peste 6 luni, cu doza inițială de 60 mg, antibiotice, metronidazol, metotrexat/A-ciclosporină; infliximab. Pentru formele perianale se administrează metronidazol/ciprofloxacina, A-ciclosporină; infliximab. Pentru prevenirea recidivelor postoperatorii – preparate 5-ASA (mesalazină, salofalk) azatioprin/6-mercaptopurin. Pentru întreținerea remisiunii – preparate 5-ASA (mesalazină, salofalk), cu o doză zilnică de 1,5-3,0 grame holestiramin, antidiareice, dietă cu excluderea lactozei, bogată în fibre vegetale, cu suplینirea deficitului de zinc, fier; vitaminele B, C, excluderea fumatului.

Rezultate și discuții

Tratamentul conservativ al bolii Chron, în conformitate cu schemele expuse mai sus, a fost efectiv la 45 (54.3%) pacienți, iar tratamentul chirurgical a fost indicat la 38 (45.7%) dintre bolnavii supravegheați. De regulă, tratamentul chirurgical în cadrul bolii Chron este dictat de apariția complicațiilor grave, precum stenoza obstructivă, perforații, formarea fistulelor, hemoragii și malignizarea segmentelor afectate. Operația nu este o metodă definitivă de tratament, iar succesul în astfel de cazuri este temporar. Soluția cea mai adecvată este de a suplimenta tratamentul chirurgical cu unul medicamentos antirecidivant.

În cadrul studiului au fost operați 20 de pacienți cu forma intestinală și 18 cu forma perianală a bolii. Indicațiile pentru efectuarea intervențiilor chirurgicale în localizarea intestinală a bolii Chron au fost: complicații grave cu risc letal – 8 (40%), strictură obstructivă – 5 (25%), fistule interne și externe – 4 (20%), rezistență la steroizi și dependență hormonală – 3 (15%) dintre cei monitorizați. La localizarea perianală: abcese – 5 (27,7%), fistule – 9 (50%), stricturi – 4 (22,3%) cazuri. Au fost efectuate 5 rezecții segmentare ale ileonului și o rezecție a jejunului (tabelul 2), ca urmare a formării stricturilor obstructive întinse (>5 cm), prezența intraperitoneală a unui infiltrat pseudotumoral cu fistule intestino-intestinale sau intestino-tegumentare, însoțite de dureri abdominale, diaree, malnutriție și sepsis.

Tabelul 2

Tactica chirurgicală în cadrul tratamentului formelor intestinală și perianală ale bolii Crohn

Forma intestinală a bolii Crohn			Forma perianală a bolii Crohn		
<i>n= 20 bolnavi</i>			<i>n= 18 bolnavi</i>		
<i>Operația</i>	<i>Numărul total</i>	<i>%</i>	<i>Operația</i>	<i>Numărul total</i>	<i>%</i>
Rezeecția segmentară a intestinului subțire cu instituirea anastomozei	6	30	Rezeecția rectului cu anastomoză colorectală	3	16.7
Rezeecția segmentară a intestinului gros cu instituirea anastomozei	4	20	Deschiderea și drenarea abcesului	3	16.7
Hemicolonoectomie dreaptă/stângă	5 1/4	25	Drenarea fistulei după Seton	5	27.7
Colonoectomie subtotală	2	10	Stricturotomie cu stricturoplastie	3	16.7
Stricturoplastie	3	15	Plastia fistulei cu grefă vaginală	2	11.1
			Montarea ileostomei	2	11.1

Pentru prevenirea sindromului de malabsorbție și malnutriție postoperatorie, s-au practicat rezeecții economice ale intestinului subțire, cu montarea anastomozelor latero-laterale, care sunt mai sigure, chiar și în cazurile în care histologic se determină implicarea marginilor anastomozate în proces.

La bolnavii acestui grup, rezultate postoperatorii satisfăcătoare au fost fixate în 5 (83.3%) cazuri. O pacientă (16.7%) cu diabet zaharat a dezvoltat insuficiență de anastomoză, urmată de peritonită și șoc septico-toxic. În urma relaparotomiei, montarea ileostomei, drenarea și sanarea cavității abdominale, insuficiența poliorganică a progresat, ceea ce a dus la decesul pacientei.

În trei cazuri, în care au fost identificate stenoze obstructive scurte (<3 cm) de ileon, fără semne de exacerbare a afecțiunii, s-a recurs la stricturoplastie după Heineke-Mikulicz. La doi pacienți după 6 și, respectiv, 8 luni simptomele de stenoză au reapărut și au dispărut după o cură îndelungată cu steroizi.

La 4 pacienți cu localizare ileocecală a bolii Crohn, exprimată prin dureri difuze în cavitatea abdominală, palparea unor formațiuni pseudotumorale în regiunea hipogastrică (rapid-progresive – în 2-3 săptămâni), a fost efectuată hemicolonoectomia în bloc cu segmentul distal al ileonului și ileotransversanastomoză terminolaterală. În perioada postoperatorie timpurie, un pacient a dezvoltat un abces subpfrenic pe dreapta, care a fost drenat transparietal cu control ecografic.

Rezeecția segmentară de colon s-a efectuat la 4 pacienți, dintre care 3 (75%) cazuri cu rezultate satisfăcătoare. Un pacient în a 10-a zi postoperatorie, după apendicectomia pentru apendicită acută gangrenoasă, a dezvoltat clinica postoperatorie de peritonită. În urma laparotomiei, a fost depistată o tumoare a colonului sigmoid cu perforație (histologic – colită granulomatoasă). A fost efectuată rezeecția segmentară și sigmoidostomă terminală, cu formarea ulterioară a unei fistule externe comunicante cu bontul segmentului deconectat. După patru luni de hormonoterapie, s-a înlăturat colostoma montindusă cu o descendo-rectoanastomoză termino-terminală.

Hemicolonoectomiei pe stânga au fost supuși 3 bolnavi; în 2 cazuri din trei intervenția a finalizat cu transverso-rectoanastomoză,

iar într-un caz – cu instituirea transverso-rectostomei.

A fost fixat faptul că la localizarea bolii Chron pe segmentele intestinului gros evoluția clinică a afecțiunii este mai gravă, remisiunea completă având loc numai în cazuri excepționale, iar afecțiunea de la bun început are tendințe de a se complica cu sepsis local, atrezii, hemoragii, fistulizări. Toți bolnavii menționați au urmat timp îndelungat un tratament conservativ complex.

Boala Crohn cu localizare perianală se determină prin prezența fisurilor și ulcerelor anale, a fistulelor, abceselor și a stricturilor canalului anal și constituie 35-45% din totalitatea cazurilor de îmbolnăvire. Riscul cumulativ de dezvoltare a unei fistule perianale constituie 21% după 10 ani de la debutul bolii și 35% după 20 de ani [4].

Fistule perianale sunt prezente la 10-80% dintre pacienții cu boala Crohn și sunt, foarte rar, singura manifestare clinică a afecțiunii. De obicei, se formează fistule multiple, modificarea tegumentelor perianale, cu extinderea până în regiunea scrotală, vaginală, sacrococcigiană și inghinală. Abcesele pe fondul maladiei Crohn se drenează timp de 3 săptămâni (în 50% cazuri fără formarea fistulelor). În majoritatea cazurilor drenarea prin procedeu Seton s-a dovedit a fi efectivă.

Fistulotomii au fost efectuate în cazul fistulelor joase intra- și transsfincteriale. În cazul fistulelor înalte, cu risc sporit de dezvoltare postoperatorie a incontinenței fecale, fistulotomia nu reprezintă o tactică sigură. În astfel de situații este preferabilă extirparea chirurgicală și plastie cu grefă vaginală. La pacienții cu fistule relativ asimptomatice, rezistente la tratament conservativ, trebuie de manifestat un nivel înalt de susceptibilitate clinică, ținând cont de potențiala asociere a acestora cu carcinoame.

Pacientele cu fistule recto-vaginale pe fond de Crohn timp îndelungat nu manifestă acuze.

Semiologia lor se caracterizează prin eliminarea gazelor și secrețiilor fecale lichide prin vagin. Observarea clinică a acestor bolnave trebuie să depisteze afectarea rectului și a canalului anal, starea sfincterelor, gradul de afectare a calității vieții, asocierea infecțiilor la nivelul organelor genitale.

În cazul fistulelor înalte cu leziuni semnificative ale rectului, s-au aplicat ileostome cu/fără rezecția rectului. În cazul fistulelor joase, s-a promovat fistulotomia cu/fără plastie cu grefă vaginală, cu terapie imunomodulatoare ulterioară.

Tabelul 3

Rezultatele tratamentului chirurgical al formei perianale a maladiei Crohn

Semne clinice	Nu-măr cazuri	Tipul operației	Perioada supra-vegherii postoperatorii	Rezultate
Fistule rectovezicale	n = 1	Rezecția rectului în bloc cu vezica urinară și plastia primară (1)	3 ani	Remisiune
Fistule transsfincturale	n = 4	Drenarea tip Seton (3) Fistuloectomia (1)	2 ani 1 ani	Recidivă (1) Remisiune
Fistule extrasfincturale	n = 3	Drenarea tip Seton (1) Excizia sectorului cu anastomoză și drenarea fistulei (2)	2 ani 5 ani	Remisiune Remisiune
Fistule rectovaginale	n = 3	Înlăturarea fistulei cu plastie prin grefă vaginală + imuran (2) Proctectomie (1)	4 ani 2 ani	Remisiune Stenozare (1)
Fistule anoperiene	n = 4	Ileostomie (1) Fistulotomie (3)	3 ani 5 ani	Remisiune Recidivă (1)
Abcese, fisuri anale	n = 3	Drenarea colecției + terapie steroidiană locală a fisurilor (3)	6 ani	Formarea fistulei (1)

Conform datelor Consensusului European (5), administrarea ifliximabului în tratamentul maladiei Crohn în categoria Accent II a determinat vindecarea a 44.8% dintre bolnave către săptămâna a 14-a (n=10 bolnave cu forma intestinală a BC) și 68% cu fistule perianale. Trebuie de menționat că excizia fistulelor cu plastie prin grefă vaginală și tratament medicamentos cu infliximab în timpul remisiunii este o metodă de elecție în terapia formei perianale a bolii Crohn. În aceste cazuri, proctectomia este intervenție de ultimă instanță. Analiza comparativă a rezultatelor postoperatorii (tabelul 4) în formele intestinală și perianală ale maladiei Crohn a depistat un număr mai mare de recidive, reintervenții și complicații postoperatorii în cazul localizării perianale.

Letalitatea postoperatorie în ambele grupuri este echivalentă.

Tabelul 4

Analiza comparativă a rezultatelor postoperatorii

Criterii	Forma intestinală a bolii Crohn (N=20 bolnave)		Forma perianală a bolii Crohn (N=18 bolnave)	
	Cazuri	Procente	Cazuri	Procente
Recidivarea afecțiunii	3	15%	6	33.3%
Intervenție repetată	2	10%	4	22.2%
Complicații postoperatorii	4	20%	5	27.7%
Letalitate postoperatorie	1	5%	1	5.6%

Concluzii

1. Paralel cu investigațiile endoscopice, radiologice și metodele tomografice utilizate, pentru stabilirea diagnosticului este obligatorie examinarea histologică.

2. Fistulele recidivante, fisurile, stricturile regiunii perianale sunt indicații pentru investigații în cadrul protocolului bolii Crohn.

3. Tratamentul chirurgical al bolii Crohn este indicat doar la apariția complicațiilor severe (stenoza obstructivă, perforații, hemoragii, tumori maligne și fistulizare). Tehnica chirurgicală în BC va fi organomenajantă și etapizată.

4. Tratamentul chirurgical se va completa cu farmacoterapie complexă. Dispensarizarea este obligatorie.

Bibliografie

- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., Wajda A. *Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study*. In: Am. J. Epidemiol., 1999, nr. 149, p. 916-924
- Bjornsson S., Johannsson J.H. *Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2000, nr. 12, p. 31-33.
- Bush M. C., Patel S., Lapinski R. H., Stone J. L. *Outcomes in inflammatory bowel disease*. In: J. Matern Foetal Neonatal Med., 2004; p. 237-241.
- Caprilli R., Gassull M. A., Escher J. C. *European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations*. In: Gut., 2006; nr. 55 (suppl. 1), p. 36-58.
- Lee Y.M., Fock K.M., See S.J. et al. *Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2000, nr. 15, p. 622-662.
- Linares de la Cal J.A., Canton C., Hermida C. et al. *Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993)*. In: Rev. Esp. Enferm. Dig., 1999, nr. 91, p. 277-286.

7. Loftus C.G., Loftus E.V., Sandborn W.J. et al. *Update on incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota*. In: *Gastroenterology*, 2003, nr. 124, p. A36.
8. Loftus E.V. Jr., Silverstein M.D., Sandborn W.J. et al. *Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival* [published erratum appears in *Gastroenterology* (1999) 116:1507]. In: *Gastroenterology*, nr. 114, p. 1161-1168.
9. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R. et al. *Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)*. In: *Gut*, nr. 39, p. 690-697.
10. Белоусова Е.А. *Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: клиническая характеристика и возможности прогнозирования*. Автореф. дисс. д.м.н., 1998, 38 с.
11. Белоусова Е.А. *Язвенный колит и болезнь Крона*. Тверь: «Триада», 2002.
12. Береснев А.В., Гарагатый И.А., Коломенский Г.В. *Болезнь Крона в неотложной хирургии брюшной полости*. В: *Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости*. Харьков, 1990, с. 58-60.
13. Воробьев Г.И. *Основы колопроктологии*. М: «Феникс», 2001.

Vladimir Hotineanu, prof. univer.,
dr. hab., Om Emerit,
Laureat al Premiului de Stat,
membru corespondent al AȘ RM,
Catedra Chirurgie nr. 2,
USMF „N. Testemițanu”,
Chișinău, str. Testemițanu 29
Tel.: 373-22-205523; mob. 373-69134566
E-mail: catedra2chirurgie@gmail.com

DESPRE DIFICULTĂȚILE DE DIAGNOSTICARE A TETANIEI GASTRICE (CAZ CLINIC)

Oleg IACHIMOV¹, Gheorghe BACIU²,
Anatol BONDAREV²,

¹Centrul de Medicină Legală;

²Catedra Medicină Legală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Regarding to the Difficulties of Gastric Tetany Diagnosing

Gastric tetany is one of the severe and rare complications of the gastric ulcer characterized by multiple repeated vomiting, caused by decompensated pyloric stenosis, leading to severe loss of chlorides and, in majority of cases, to death. At the same time, this complication represents many difficulties to diagnose it. A case of sudden death caused

by gastric tetany is presented in the paper. The diagnosis was established postmortem, basing on the characteristic features (greatly expanded stomach, presence of decompensated pyloric stenosis, nephrosis and tubular hydropic dystrophy), in the absence of other pathological changes.

Keywords: *gastric tetany, sudden death, gastric ulcer, pylorostenosis.*

Резюме

О трудностях диагностирования желудочной тетании

Желудочная тетания – это одно из тяжелых, трудно-диагностируемых и редко встречающихся осложнений язвы желудка, характеризующееся повторными многократными рвотами, на фоне декомпенсированного пилоростеноза, ведущими к острой потере хлоридов и в большинстве случаев – к смерти. В статье представлен случай внезапной смерти от желудочной тетании. Диагноз был поставлен посмертно, основанный на характерных признаках (значительно расширенный желудок, наличие декомпенсированного пилоростеноза, известковый нефроз), при отсутствии других патологических изменений.

Ключевые слова: *желудочная тетания, внезапная смерть, язва желудка, пилоростеноз.*

Introducere

La momentul actual, cazurile de moarte subită constituie un procent considerabil în activitatea medico-legală. Aceasta explică atenția sporită a savanților în studierea problemei date. Majoritatea cercetărilor sunt consacrate bolilor sistemului cardiovascular, care condiționează cel mai frecvent moartea subită, iar patologiile altor sisteme ale organismului care declanșează decesul subit, sunt mai puțin abordate în literatura de specialitate. Nu fac excepție nici cazurile de moarte subită condiționată de bolile sistemului gastrointestinal.

I. A. Nekliudov [4] afirmă că una dintre cele mai grave și insuficient cercetate complicații ale ulcerului gastric sau duodenal este tetania gastrică. Această stare evaluează pe neașteptate, adesea la persoane aparent sănătoase, se dezvoltă fulminant și se soldează cu decesul pacientului în cazurile de neacordare a asistenței medicale.

E. G. Klein [2] subliniază că astfel de complicații se înregistrează relativ rar, dar cu un înalt nivel al mortalității (dintre 52 de cazuri înregistrate, 22 s-au soldat cu deces). Conform aceluiași autor, doar în 7 cazuri diagnosticul de tetanie a fost stabilit intravital [3]. Alți cercetători [1, 4, 5] evidențiază faptul că tetania gastrică nu rareori poate fi confundată cu meningoencefalite, tumori cerebrale, tetanos, toxicoinfecții alimentare etc. Această situație se explică atât prin debutul brusc, lipsa unor semne clinice caracteristice, cât și prin survenirea timpurie a

decesului. Momentele date servesc drept cauze principale de hipodiagnosticare a tetaniei gastrice, chiar și pe fundalul anamnezei de ulcer cronic la pacienți care acuză vome repetate timp îndelungat. Un caz asemănător a avut loc și în practica noastră.

Rezultate și discuții

Pacienta P., de 16 ani, pe data de 14 iulie (18.30) a fost internată de urgență (pe linia AVIASAN) într-o instituție medico-sanitară publică republicană cu diagnosticul *Pielonefrită cronică bilaterală. Ulcer cronic gastroduodenal. Anemie de etiologie mixtă gr. II*. În timpul examenului primar, starea generală a fetei a fost apreciată ca *foarte gravă*, condiționată de sindrom toxic. Copilul era apatic, răspundea greu la întrebări, acuza crampe. Din anamneză s-a stabilit că s-a născut din a 4-a sarcină, sănătoasă. Până la vârsta de 13 ani, era considerată practic sănătoasă. Ulterior, i s-a depistat ulcer duodenal, a urmat tratament ambulatoriu. Patologia s-a acutizat la vârsta de 14 și, respectiv, 15 ani. Pe parcursul anului curent, s-a aflat la tratament staționar de 6 ori. La fiecare spitalizare manifesta același tabloul clinic: vome repetate, cefalee, sindrom convulsiv, apatie, halucinații, abdomenoalgii, subfebrilitate. Ultima dată a fost internată într-un spital raional cu acuze de cefalee, vome repetate, halucinații. După 5 zile de terapie intensivă, în legătură cu agravarea stării generale, a fost transferată în instituția cu statut republican.

Obiectiv: stare de somnolență, răspunde cu greu la întrebări. Tegumentele pale, limba saburată, în plămâni – respirație aspră, fără raluri, zgomotele cardiace atenuate. Abdomenul la palpare moale, sensibil în hipochondrul drept, epigastriu. Ficatul se palpează cu 1,5 cm inferior de rebordul costal. Splina nu se palpează. Micțiuni libere, indolore. Semnele meningiene – negative. Diagnosticul prezumtiv: *Deregări hidroelectrolitice. Disfuncție somatoformă autonomă. Ulcer cronic duodenal în remisie. Sindrom toxic. Pielonefrită cronică, acutizare*. Adolescența timp de 1 lună s-a aflat în mai multe secții ale staționarului (nefrologie, reanimare, neurologie, chirurgie toraco-abdominală) cu diferite diagnostice: 1. Pielonefrită cronică în acutizare. Nefrită toxică. Deregări ale ciclului ureic? Aminoacidopatie? 2. Ulcer duodenal. 3. Anemie gr. I-II. 4. Disfuncție somatoformă autonomă. În perioada respectivă, starea sănătății oscila de la satisfăcătoare până la foarte gravă, cu simptome similare (vome repetate, convulsii generalizate, dureri abdominale).

La fibroesofagogastroduodenoscopie s-a depistat: ulcer cronic al bulbului, în faza de cicatrizare; deformație cicatricială postulceroasă postbulbară, cu stenoza decompensată; gastrostază. Prin pasaj bariatat s-a confirmat prezența stenozei decompensate: peste 27 de ore stomacul rămânea mărit în volum,

umplut cu substanță de contrast, doar o porție mică a ei trecuse pe traiectul colonului. Concluzii: *Macrogastrie. Deregări de evacuare din stomac*. În scopul lichidării acestor complicații ale ulcerului duodenal, la data de 13 august a fost efectuată intervenția chirurgicală: *Pilorooplastia după Finei*. Intraoperator s-a constatat: (...) *stomacul de dimensiuni foarte mari. În regiunea pilorică se depistează o zonă de stenoză foarte pronunțată (...)*.

În perioada postoperatorie, a urmat tratament în secția de reanimare și cea de chirurgie toraco-abdominală, cu o dinamică pozitivă. La 16 august a fost înlăturată sonda nasogastrală. La 23 august (14.00), conform recomandărilor neurologului după un acces de convulsii, a fost transferată în secția de neuropsihiatrie cu diagnosticul *Tulburări comportamentale de tip impulsiv. Retard mental. Disfuncție autonomă somatoformă*. Peste 1 oră starea generală s-a agravat brusc, iar la ora 18.30 s-a constatat moartea biologică.

La autopsia medico-legală s-a stabilit: pe perețele anterior al abdomenului, de la procesul xifoid, până la regiunea supraombilicală, pe linia mediană, se determină o plagă postoperatorie suturată (14 cm), iar în regiunea inghinală pe dreapta – o plagă cruciformă, ambele prelucrate cu verde de briliant. La examen intern: semne ale edemului cerebral; cavitatea abdominală fără acumulări de lichid; peritoneul umed, lucios; cordul 8,5x7,0x6,5 cm (280 gr.), în cavitățile lui se conține sânge fluid și cheaguri sangvine mixte. Stomacul – mărit în volum, conține circa 3000 ml de lichid de culoare gălbuie; la nivelul pilorului se determină o cicatrice postoperatorie, mucoasa – integră, de culoare pal-cenușiu-violacee; pe perețele anterior al mucoasei pilorului se determină ulcer cronic de formă rotundă (1,2x1,2 cm), cu marginile rotunjite, dure la palpare; lumenul pilorului – stenozat până la 0,2-0,3 cm. Rinichii cu dimensiunile 9,0x5,5x3,0 cm fiecare, capsula îngroșată, se înlătură fără efort, suprafața microgranulară, cenușiu-violacee, pe secțiune stratul cortical slab delimitat de stratul medular, bazinetele și ureterele libere, permeabile, mucoasa lor – de culoare pal-cenușie.

Diagnosticul medico-legal: *ulcer gastric cronic. Stenoză decompensată a pilorului. Macrogastrie (3000 ml lichid). Edem pulmonar și cerebral*. Sânge fluid cu cheaguri mixte în cavitățile cordului și lumenul vaselor mari. Stare după intervenție chirurgicală (laparotomie, pilorooplastie după Finei). Examenul histopatologic: „Ulcer gastric cronic în acutizare, stenoza pilorului. Ischemie corticală renală a canaliculelor, depuneri de săruri minerale, cilindri hialini, focare de distrofie proteică hidropică tubulară. Congestie în platoul microcirculator din creier, edem cerebral moderat, tulburări circulatorii acute”.

Se cere de menționat în mod special că diagnosticul de tetanie gastrică nu a fost stabilit în timpul

vieții fetiței. Acest fapt poate fi explicat prin polimorfismul semnelor clinice (cu toate că cele principale – vome repetate și convulsii – au fost menționate), decompensarea fulminantă a patologiei, ceea ce a indus în eroare medicii-curanți. Intervenția chirurgicală cu dinamică pozitivă a condiționat atenția scăzută privind pilorostenoză. Pentru diagnosticarea timpurie a acestei complicații grave, la părerea multor autori [1, 2, 3, 4, 5], are o mare importanță stabilirea hipocloremiei, ceea ce nu a fost efectuat la pacienta în cauză.

Modificările patologice stabilite la examinarea medico-legală a cadavrului (dilatarea stomacului, pilorostenoză decompensată, nefroză și distrofie hidropică tubulară, edem cerebral), confirmate histopatologic, coincid pe deplin cu datele din literatură [1, 4, 5], reprezentând semnele de bază pentru stabilirea timpurie a diagnosticului de tetanie gastrică.

Concluzii

1. Tetania gastrică reprezintă o complicație gravă a ulcerului gastric, cu stenoza decompensată a pilorului, cu greu de diagnosticat în medicina clinică și care, în majoritatea cazurilor, duce la deces.

2. Diagnosticul clinic de tetanie gastrică poate fi presupus în baza următoarelor date: anamneză de ulcer gastric cronic, complicat cu stenoza pilorului; acuze la vome repetate, convulsii, dureri abdominale; din datele paraclinice – hipocloremie.

3. Diagnosticul morfologic al tetaniei gastrice se bazează pe prezența stenozei pilorului cu macrogastrie, semne de nefroză și distrofie hidropică tubulară, lipsa altor patologii severe din partea organelor vitale, ținând cont și de clinica bolii, descrisă de medicii-curanți.

Bibliografie

1. DeBayle H. *Gastric Tetany*. In: Ann Surg., 1925, nr. 81(3), p. 622-630.
2. Клейн Э.Г. *Судебно-медицинская диагностика смерти от желудочной тетании*. В: Судебно-медицинская экспертиза, 1962, № 1, с. 8-10.
3. Клейн Э.Г., Покровская-Лурье Т.А. *Об известном нефрозе при желудочной тетании*. В: Клини. мед., 1962, № 2, с.88-90.
4. Неклюдов Ю.А. *Желудочная тетания как причина внезапной смерти*. В: Вопросы судебной медицины, 1969, № 4, с. 206-208.
5. Осенко Ю.А. *О гастротетании как причине скорострительной смерти*. В: Судебно-медицинская экспертиза, 1958, № 2, с. 47.

Anatol Bondarev, asistent universitar
Catedra Medicină Legală,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, str. Korolenko, 8
Tel.: 022 205 515; mob. 069 899 822
E-mail: anatbondarev@gmail.com

SINDROMUL BERGMAN ȘI BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Valeriu ISTRATI¹, Anatolie SCORPAN²,
Albina NAFORNIȚĂ³, Alina SCURTU¹,
Raisa HOTINEANU¹, Svetlana GAVRILIUC¹,
Ludmila CONDRAȚCHI¹,
¹USMF „N. Testemițanu”;
²Spitalul Clinic Central Feroviar;
³Policlinica centrală feroviară

Summary

Bergman syndrome in gastroesophageal reflux disease

Extradigestive manifestations of gastroesophageal reflux disease are common and can be the main reasons for a physician office visit. We present a clinical case in which cardialgia as a symptom of gastroesophageal reflux disease prevailed over the esophageal symptoms, leading to patient hospitalization in the cardiological department.

Keywords: GERD, esophagitis, Barrett's esophagus, Bergman's syndrome.

Резюме

Синдром Бергмана при гастроэзофагальной рефлюксной болезни

Внепищеводные проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) встречаются часто и могут быть основной причиной обращения к врачу. Представляем клинический случай, когда кардиалгическая симптоматика ГЭРБ преобладала над эзофагальной, что послужило причиной госпитализации больного в кардиологическом отделении.

Ключевые слова: ГЭРБ, эзофагит, пищевод Барретта, синдром Бергмана.

Actualitatea temei

Refluxul gastroesofagian este un proces normal, fiziologic care constă în deplasarea retrogradă, fără efort, a conținutului gastric către esofag. Apare de mai multe ori pe zi, în special după mese voluminoase, de scurtă durată, fără să producă simptome sau leziuni ale mucoasei esofagiene, dar devine patologic atunci când mecanismele antireflux sunt depășite. **Boala de reflux gastroesofagian** reprezintă totalitatea simptomelor însoțite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagiene, care sunt cauzate de retropulsia conținutului gastric sau intestinal în esofag.

Adevărata prevalență a bolii este subestimată și, de multe ori, boala este incorect diagnosticată. Aproximativ 20-40% dintre pacienții care consultă medicul, în legătură cu unele simptome legate de refluxul gastroesofagian, au și leziuni de esofagită.

Simptome extraesofagiene ale BRGE se pot întâlni la 1/3 din pacienți, însoțind sau nu simptomele tipice. Cea mai mare parte a bolnavilor prezintă simptome moderate, sporadice sau recurente, se autotratează cu antacide și numai excepțional se adresează medicului după consultație. O categorie mai puțin numeroasă de bolnavi prezintă simptome cronice, persistente, complicații ale bolii de reflux și deseori se prezintă la medic. BRGE este mai frecventă la bărbați, incidența fiind 4 : 1.

Manifestările clinice. BRGE cu manifestări esofagiene: pacienții prezintă pirozis (arsură retrosternală) ca cel mai frecvent simptom (75% din cazuri), regurgitații acide, greață, disfagie. Odinofagia și sialoreea sunt simptome mai rar întâlnite. Anemia produsă prin sângerări oculute, hemoragia digestivă superioară, scăderea ponderală apar concomitent cu apariția complicațiilor. **BRGE cu manifestări cardiace:** durere în spatele sternului sau în regiunea inimii cu caracter anghinos, dar apare adesea postprandial și în timpul unor eforturi ce implică creșterea presiunii abdominale (săpat în grădină, aspirat etc.). Este descris așa-numitul sindrom Bergman – dureri toracice noncardiace, dereglări de ritm și/sau modificări din partea segmentului ST, care însoțesc refluxul acid în esofag.

În stabilirea diagnosticului de boală de reflux gastroesofagian și esofagită de reflux se folosesc explorările paraclinice: examen radiologic baritat, pH-metria în 24 de ore, endoscopia digestivă superioară, biopsia mucoasei esofagiene, manometria esofagiană.

Studiile arată însă că simptomele nu sunt corelate cu gradele esofagitei și că există mulți pacienți cu forme ușoare, însă cu grad înaintat de esofagită.

Complicațiile care pot surveni în cazul acestor afecțiuni sunt: esofagita de diferit grad, ulcer peptic esofagian, stenoza esofagiană, hemoragia digestivă superioară, perforația, esofagul Barrett, cancerul esofagian, pneumonia de aspirație.

Scopul tratamentului este de a diminua refluxul gastroesofagian, de a crește gradul de eliminare a esofagului și de a proteja mucoasa esofagiană, pentru prevenirea complicațiilor și recidivelor. Pentru a atinge aceste obiective, se aplică măsuri generale: modificarea stilului de viață și regimului alimentar, un tratament medicamentos specific, cu scăderea secreției gastrice acide, creșterea forței de contracție a mușchiului cardiac, evacuarea normală a stomacului către duoden (cu antacide, antisecretoare, H₂-blocați, IPP, prokinetice). Tratamentul chirurgical se folosește în cazuri rezistente la terapia medicamentoasă, severe sau complicate.

Caz clinic

Pacientul H. de 53 de ani, sex masculin, cu domiciliul în orașul Chișinău, funcționar, a fost internat la Spitalul Clinic Central Feroviar în mod urgent, cu diagnosticul: „C.I. Angină pectorală De Novo? Extrasistolie ventriculară, tip bigeminie”. La internare pacientul prezenta acuze de dureri la nivelul sternului, în treimea inferioară, palpații. Debut acut la serviciu.

Diagnosticul la internare: extrasistolie ventriculară.

Obișnuințe de viață și de muncă: funcție de conducere, lucrează mult, deplasări de durată, stres la serviciu, mese dezordonate, consumator de cafea, alcool ocazional.

Istoric bolii. Cu aproximativ 5 ani în urmă, a început să acuze sporadic pirozis și regurgitații, dar nu considera că acestea îi afectau calitatea vieții. În ultimele luni simptomele au devenit mai frecvente decât 2-3 ori pe săptămână, a apărut durere în treimea inferioară a pieptului în timpul aplecării corpului înainte, senzație de „răsturnare” a inimii, în poziție orizontală sau când mânca, senzație de arsură în piept după masă, ce durează câteva ore, aritmie cardiacă, arsuri în gât, răgușeală în special dimineața, respirație urât mirositoare, senzație de arsură a limbii.

Examen clinic. starea satisfăcătoare. Pacientul normostenic. Tegumentele de culoare obișnuită. Edeme periferice absente. Ganglionii limfatici nemodificați. În pulmonse se atestă murmur vezicular, raluri nu s-au depistat. FR20/ min. Contractiile cordului frecvente, clare. Extrasistole FCC – 80/ min. TA – 130/80 mmHg. Limba saburată, cu depuneri albe. Abdomenul la palpare dureros moderat în epigastru. Ficatul, splina nu se palpează. Tendință spre constipații. Diureză fără dereglări.

Examen paraclinic: hemoleucograma Hb – 154g/l; Er – 4.9-10 /l; IC – 0.96; L.4.8-10; formula fără modificări, VSH – 12 mm/oră. Sumarul urinei: fără modificări. Analiza biochimică a sângelui: ureea 4.9 mmol/l; bilirubina 13.8 (directă 2.5, indirectă 11.3) mmol/l, ALAT – 11.7 mmol/l, ASAT – 13.8 mmol/l, amilaza – 158.1 g/l/h, proba cu timol – 2.25 mmol/l; glucoza – 4.9 mmol/l. **USG organelor interne: ficatul LD – 13.6 cm, LS – 6.7 cm,** omogen, ecogenitate moderat crescută. Vena portă – 1,2. **Concluzie:** schimbări difuze în parenchimul ficatului. Colecistopancreatită cronică. Nisip renal.

ECG: ritm sinusal cu FCC – 74. Poziția AEC intermediară. Extrasistole ventriculare frecvente, tip cvadrigemenie, monomorfe, monotone. **Tredmyl test:** toleranță medie. Test negativ. **EcoCG:** indurația moderată a pereților Ao, VAo, VM. Cavitațiile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS nu este afectată. FE – 59%. Insf. VM gr. I, insf. VTr gr. I.

FEEDS: pH – 2,0-3,0, conținut slab acid/ conținebilă, *Helicobacter pylori*: pozitiv +. Esofagul permeabil, pereții elastici. Mucoasa esofagului în treimea inferioară hiperemiată, cu depuneri albicioase și unele din ele sunt organizate în depozite albe de 2 mm. La detașarea lor, mucoasa nu este schimbată (s-au colectat biopsat din mucoasa treimii inferioare esofagiene și biopsat din joncțiunea esogastrică mucosală). Periodic în lumenul esofagului refluează conținutul gastric. Linia Z situată obișnuit față de hiatalul diafragmal, parțial ștearsă. Venele esofagiene nu sunt dilatate. Cardia se închide complet. Lumenul stomacului este obișnuit. În stomac – conținut gastric, spumă și bilă în cantitate sporită. Mucoasa stomacului, duodenului este congestionată. Pilonul este permeabil, liber. Lumenul bulbului duodenal nedeformat. Leșirea din sfincterul Kapanji este liberă. Pliurile duodenale organizate. În lumenul intestinului – conținut biliar. Papila duodenală – mare, pe peretele duodenal descendent, fără modificări endoscopice. **Concluzie:** esofagită de reflux gr. II. Gastroduodenopatie eritematoasă. **Examen histologic al biopsatului:** fragmente de epiteliu pavimentos stratificat, cu atrofi și focare de metaplazie intestinală a epitelului.

Radioscopia funcțională a TD: hernie hiatală prin alunecare, cu reflux gastroesofagian înalt, până la C6, esofagită de reflux.

A fost stabilită diagnoza: **BRGE. Esofagită de reflux gr. II. Esofagul Barrett. Sindromul Bergman. Gastroduodenopatie eritematoasă. HP (+).**

Scopul tratamentului medical este de a reduce refluxul anormal al sucului gastric acid în esofag, de a preveni recurențele, de a reduce complicațiile majore și a evita intervenția chirurgicală. Măsurile generale au o importanță majoră în tratamentul BRGE: mese frecvente și în cantitate mică, evitarea ridicării obiectelor grele, evitarea hainelor foarte strâmte, masa de seară cu trei ore înainte de culcare, capul puțin mai ridicat în timpul somnului. **Tratamentul medicamentos:** pantoprazol 40 mg/zi – 12 săptămâni, quamatel 20 mg i/v – 10 zile, venter 1g de 3 ori/zi – o lună, domperidon 10 mg de 3ori/zi – o lună, remora 150 mg 2 prize – 10 zile. **Tratamentul antirecidivant:** sezonier și la necesitate. Pe parcursul supravegherii – 2 ani – acutizări (inclusiv manifestări cardiace) nu s-au constatat.

Concluzii

1. Manifestările extradigestive ale bolii de reflux gastroesofagian sunt heterogene și frecvente. Identificarea lor, fiind secundare BRGE, necesită investigații suplimentare.

2. Manifestările extradigestive ale BRGE – cardiogie, extrasistolie, pusee de sufocare nocturnă – sunt caracteristice pentru formele medii sau severe.

Bibliografie

1. Lupașcu Iu., Dumbrava V.T., Romanciuc I. *Boala de reflux gastroesofagian*, Chișinău, 2002, 112 p.
2. Istrati V., Scurtu A., Bodrug N., Scorpan A., Hotineanu R., Manea D. *Boala de reflux gastroesofagian: manifestările clinice atipice și impactul ei asupra calității vieții pacienților*. În: Curierul medical, 2010, nr. 3, 78-81.
3. Toros S.Z., Toros A.B., Yuksel O.D. et al. *Association of laryngopharyngeal manifestations and gastroesophageal reflux*. In: Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 2009, vol. 266, nr. 3, p. 403-409.
4. Кузьмина А.Ю. *Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела ЖКТ*. В: Лечащий врач, 2008; № 6, с. 35-38.

Anatolie Scorpan, șef secție medicină internă, SCC Feroviar, d.ș.m., conferențiar, Catedra Medicina Internă Semiologie, USMF „N. Testemițanu”
Tel.: 069358542
E-mail: anatolie_scorpan@mail.ru

OPȚIUNI DIETETICE ÎN MENȚINEREA REGIMULUI FĂRĂ GLUTEN LA COPII CU BOALĂ CELIACĂ

Ion MIHU, Diana CLICHICI,
Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

Dietary options in maintenance of gluten free diet in children with celiac disease

Celiac disease is a current dilemma of modern gastroenterology because the essential requirement in stagnation of the etiopathogenic mechanisms regardless of the form, the severity of clinical signs and the patient's age, is claimed to be gluten-free diet for the entire life. Exclusion of gluten from the diet seems to be simple, in practice, however, this presents a difficult goal to achieve. Lack of children's and parents' compliance is considered to be a deadlock. Moreover lack of local gluten-free products, which would ensure a minimum difference of nutritional and energetic contribution, is also a problem. Substitution of products containing gluten with gliadine ones requires implementation of a regimen that would ensure a complex nutritional and energetic contribution in the harmonious development of the child. This article comprises dietary options developed by international organizations to support and improve the quality of life of these children.

Keywords: celiac disease, agliadine diet.

Резюме

Диетические возможности для поддержания безглютеновой диеты у детей с целиакией

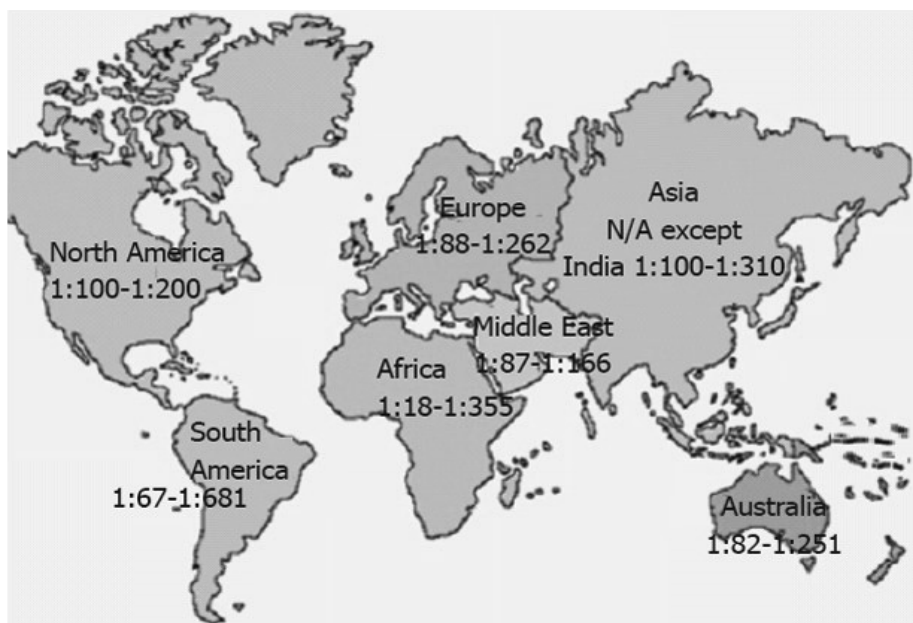
Целиакия представляет собой актуальную дилемму современной гастроэнтерологии, поскольку главным условием в приостановлении этиопатогенетических механизмов, вне зависимости от формы, тяжести клинических проявлений и возраста пациента, является безглютеновая диета, которую надо соблюдать всю жизнь. Исключение глютена из режима питания кажется легкой задачей, однако ее не так просто достигнуть из-за отсутствия сотрудничества со стороны детей и их родителей, а также из-за отсутствия отечественных продуктов, не содержащих глютен, что обеспечило бы минимальную разницу в пищевой и энергетической ценности питания. Замещение глютеносодержащих продуктов безглютеновыми предполагает внедрение режима, обеспечивающего комплексное пищевое и энергетическое потребление, необходимое для гармоничного развития ребенка. Настоящая статья содержит описание диетических возможностей, разработанных международными организациями в виду поддержания и улучшения качества жизни данных детей.

Ключевые слова: целиакия, безглютеновая диета.

Epidemiologie

Boala celiacă (enteropatia glutenică) este o afecțiune inflamatorie a intestinului subțire (în special a jejunului), determinată de intoleranța la gluten și proteinele înrudite. În prezent boala celiacă rămâne a fi subdiagnosticată în multe țări. Lacunele diagnosticului tardiv sunt fundamentate pe polimorfismul clinic al bolii celiace, în ultimii ani evoluând de la simptomatologia caracteristică la simptome puțin specifice și mai discrete, favorizând astfel creșterea formelor latente. După Fasano A., Catassi C., (2004) prevalența bolii celiace este estimată în Marea Britanie la 1:300 locuitori, în Irlanda – 1:475 locuitori, Italia – 1:1,000 locuitori, Germania – 1:2,300 locuitori, SUA – 1:10,000 locuitori și cazuistică pentru Japonia, India și China. Conform cercetărilor multicentrice, în 2012 prevalența bolii celiace în Europa este estimată în limitele de 1:88/262 locuitori (vezi harta), cu raportul formelor tipice și celor atipice de la 1:5 la 1:13 cazuri.

Incidența bolii celiace la nivel mondial



Screeningul bolii celiace se efectuează conform programelor elaborate de organizațiile internaționale, cum ar fi: OMS, ESPHAGAN, NASPHAGAN, acestea concluzionând că pe parcursul ultimilor 40 de ani, în Europa incidența bolii celiace a crescut de la 0,8/100.000 la 9,4/100.000, grație îmbunătățirii metodelor de diagnostic, screeningului grupurilor de risc și elaborării diverselor metode

de conduită a pacienților cu boală celiacă. Din grupurile de risc fac parte copiii cu: malabsorbție intestinală; anemie feriprivă, B₁₂ - deficitară; osteoporoză; intoleranța la lactoză; sindromul intestinului iritabil; simptome gastrointestinale neprecizate; artrite neprecizate; grupurile de risc cu manifestări evocatoare: patologii autoimune (diabet zaharat tip I, tiroidită); sindromul Down, sindromul Turner, sindromul Williams; deficit selectiv Ig A; rudele bolnave de gradul I [1, 3, 6, 7].

Diagnosticul timpuriu permite o implementare cât mai devreme a regimului fără gluten, care este metoda esențială de tratament pentru acești copii. Chiar și simpla contaminare a făinii folosite de pacient cu resturi de făină cu gliadină poate declanșa șirul de simptome specifice bolii celiace. Numai în condițiile excluderii tuturor surselor de gliadină intestinul subțire începe să funcționeze normal, iar complicațiile pot fi prevenite. Pronosticul în cazul respectării dietei fără gluten este favorabil, ameliorarea clinică are loc după 2-3 zile, deficitul ponderal se restabilește în 6-12 luni, iar cel statural întârzie cu 2-3 luni. Refacerea stării de sănătate se manifestă nu numai prin dispariția manifestărilor clinice, dar și printr-o restabilire generală a stării psihice și fizice, în special o îmbunătățire a abilității de concentrare și a tonusului muscular [5, 6].

Regimul fără gluten

Stabilirea cât mai timpurie a diagnosticului este primul pas spre un trata-

ment eficient, cu minimizarea apariției complicațiilor. Soluția terapeutică esențială în boala celiacă este substituirea produselor ce conțin gluten cu cele fără gluten. Prin gluten se subînțeleg prolaminele prezente în grâu (*gliadina*), în orz (*ordelina*), secară (*secalina*) și ovăz (*ovenina*). Cu alte cuvinte, boala celiacă este „**boala făinii**” [5].

Proporțiile prolaminelor în diverse cereale:

- grâu – gliadina 69%
- secară – secalina 30 – 50%
- ovăz – ovenina 16%
- orz – hordeina 46 – 52%
- mei – panicin 40%
- porumb – ziena 55%
- orez – orzenina 5%
- hibrid de grâu – cu proprietățile grâului și searei.

Când se trece la abordarea practică a dietei, de obicei, încep să apară probleme. Sursele evidente, precum produsele de panificație, spaghetetele, tăițeii, sunt ușor de îndepărtat, însă dificultățile apar în cazul alimentelor la care în procesul de fabricație se adaugă făină de grâu în cantități minime și astfel nu poate fi detectat vizual sau gustativ. Aici vorbim de brânzeturi, conserve de carne sau pește, tocături de carne, mezeluri, fasole în conservă, legume conservate, dulciuri, ciocolată, sosuri pentru carne, salate, înghețată, iaurt cu fructe, muștar și multe altele. În mod normal, pe eticheta produselor ar trebui să fie menționată prezența glutenului, deoarece pacientul cu boală celiacă nu trebuie să riște să consume un produs a cărui compoziție nu o cunoaște. Conform noilor reglementări ale Uniunii Europene, doar alimentelor care conțin mai puțin de 20 părți de gluten la un milion li se va permite să folosească termenul „fără gluten” pe ambalajele lor. Dovezi recente au arătat că acest nivel extrem de scăzut oferă o protecție mai bună pentru persoanele cu intoleranță la gluten. Anterior, un aliment etichetat „fără gluten” ar fi putut conține până la zece ori mai mult gluten [7, 8].

Pentru majoritatea pacienților, adoptarea unei diete fără gluten presupune anumite sacrificii greu de acceptat la început. După o perioadă de timp, la reintroducerea alimentelor cu gliadina este posibil ca simptomele să nu mai apară, însă acest lucru nu înseamnă că vilozitățile intestinale sunt intacte – în multe cazuri simptomele reapar după 8 săptămâni sau mai mult. Pacienții care trec prin mai multe cicluri de renunțare la dieta fără gluten și apoi le reiau pot ajunge să nu mai răspundă la terapia nutrițională și pot apărea complicații. În formele severe se impune suplimentarea cu minerale și vitamine, în funcție de deficiențele constatate [8, 9].

Așadar, la baza pâinii și produselor de panificație va fi făina de soia. Necesarul glucidic va fi acoperit

din contul crupelor agliadine: hrișcă, orez, porumb, soia, cartofi și zahăr. Laptele integral va fi substituit prin produse acidulate: chefir, iaurt, brânză proaspătă, deoarece acești copii au un deficit secundar de lactoză. Aportul lipidic va fi compensat prin ulei vegetal de floarea soarelui, de porumb și soia. Necesitățile proteice vor fi acoperite prin carne proaspătă (de vită, iepure, găină, curcă), preparată sub diferite forme. În vederea suplínirii aportului proteic, este important să fie excluse alimentele în producerea cărora sunt întrebuițate derivații glutenului (gluten disimulat), cum ar fi unele brânzeturi, cremele pentru copii, înghețata, caramele, mezeluri, conserve din carne sau pește în sos, tocătura de carne etc. Aportul vitaminic va fi acoperit de nutrimentele ce conțin vitamine: fructe (mere, pere) și legume (cartof, morcov, soia) fără restricții [9, 10].

Toate alimentele din rațiunul unui copil cu boală celiacă trebuie să corespundă regimului de cruțare mecanică și chimică, produsele vor fi preparate la baia de aburi sau prin fierbere. În perioada acută este de preferat piureul, iar temperatura produselor ingerate să fie între 15 și 57-62°C.

În continuare prezentăm recomandările elaborate de societățile de cercetare în domeniul bolii celiace în ce privește alimentele care urmează a fi excluse și cele care sunt premise [10, 11] în regimul fără gluten.

Produsele interzise

Cereale: făină de grâu și derivate, făină de secară și derivate, terci din griș; fulgi de ovăz, grâu, orz și derivatele lor; produse din porumb care conțin extract de secară, amestecuri din cereale și fructe (*müsli*).

Carne: tocătură din carne de magazin sau de fabrică; salam fiert, afumat, semiafumat; crenvurști, cârnăciori, șuncă, semifabricate din carne, conserve din carne, carne de porc, rinichi, pateuri și galantine; cârnați fierți, uscați, cu usturoi.

Pește și produse de mare: conserve de pește în sos de tomate, moluște, crustacee gătite, grăsimi de pește și crustacee.

Produse lactate și ouă: iaurt, brânză glazurată, maioneză, lapte, lapte praf, smântână, din cauza unei eventuale insuficiențe de lactoză în primele 6 luni după diagnostic.

Dulciuri: caramele cu umplutură, ciocolate, ciupa-ciups, dulciuri orientale, înghețată, pateuri în geleu sau în cutii pentru torte.

Fructe și legume: legume verzi preparate sau conservate, supe de legume în cutii sau pachete.

Băuturi: pentru copii mici, sucurile în ambalaj *tetrapak*, cafea solubilă, bere, diverse amestecuri.

Produsele permise

Cereale: făină și terci din porumb, amidon de cartofi și porumb, fulgi de porumb, bastonașe de

porumb care nu conțin extract de malț, orez și derivatele sale, hrișcă, soia și făină de soia.

Carne: carne proaspătă naturală (de vită, iepure, oaie, găină, curcă), preparată sub diferite forme; carne proaspătă în gel natural, conserve naturale din carne, jambon alb, bacon, piept sărat afumat sau nu, marinade, limbă de porc, de vită, viscere (organe interne, măruntaie).

Lipide: ulei vegetal de floarea-soarelui, porumb, soia, măsline; margarină vegetală.

Pește și produse de mare: pește proaspăt, înghețat, sărat sau afumat, preparat prin diferite procedee culinare, pește conservat natural în ulei, icre.

Produse lactate și ouă: chefir, biolactate, brânză, cașcaval, albuș și gălbenuș de ou fierte tare.

Dulciuri: zahăr din sfeclă, trestie, vanilat; jeleu, miere, confitură pură din fructe, din zahăr; cremă de castană pură, migdal, bomboane și acadele fără umplutură, șerbeturi, creme glasate fără patiserie.

Fructe și legume: toate fructele și legumele fără restricții, cartofi proaspeți sau pregătiți în vid, cartofi preparați comercial, cartofi sote, cartofi în aburi; legume uscate, proaspete, conservate sau naturale, făină din legume uscate, soia și făină din soia, dulceață și gem preparate în condiții de casă, mazăre, fasole, varză-albă (în perioada acută este de preferat evitarea lor, deoarece sunt greu digerabile, provoacă flatulență), nuci, nucușoare, migdale uscate, în sirop, în conserve; extracte, siropuri și esențe de fructe.

Băuturi: apă de robinet, toate apele îmbuteliate fără gaze, suc natural preparat în condiții de casă, cacao, cafea naturală, jeleu, compot, ceai din fructe, ierburi.

Respectarea regimului fără gluten este o grea încercare atât pentru copii, cât și pentru părinții acestora. Obligațiunea părinților este de a asigura condiții favorabile de adaptare la un regim nou, cu impunerea multor restricții și supuneri, pe cei mai insistenți răsplătindu-i, în majoritatea cazurilor, cu ameliorare clinică și pronostic favorabil.

Ținând cont de responsabilitatea, precum și de povara dietei fără gluten, aducem unele **recomandări** utile pentru părinți:

- Copilul cu regim fără gluten nu trebuie să fie izolat. Toată familia, vecinii, prietenii și cei apropiați trebuie să fie informați despre acest regim.
- Copilul trebuie să conștientizeze restricțiile sale alimentare, el trebuie să participe la prepararea bucatelor, ca mai apoi să le poată prepara de sine stătător.
- Este necesar de a discuta despre problemele copilului cu boală celiacă cu profesorii, educatorii, pentru a asigura respectarea dietei fără gluten al copilului instituționalizat.

- Bolnavilor cu boală celiacă li se interzice și degustarea produselor ce conțin gluten, deoarece ulterior aceste produse pot devine o ispită pentru copil și o cantitate neînsemnată de gluten poate avea consecințe nefaste asupra stării generale a copilului.
- Dacă părinții nu reușesc să explice problemele copilului cu boală celiacă în cadrul instituțiilor frecventate, atunci această inițiativă trebuie să fie preluată de către medicul curant.
- Copilul cu boală celiacă trebuie să fie bine pregătit, pentru a se descurca singur în cazul întrebărilor celor din jur privind regimul și maladia lui.
- Dieta fără gluten nu trebuie să fie o barieră în activitatea zilnică a copilului – participarea în excursii, turnee, antrenamente –, totodată asigurându-i acestuia rezerve de produse fără gluten.
- Copiii și familiile lor pot găsi grupuri de sprijin util, ca acestea să învețe să se adapteze la un nou mod de viață.
- Trebuie să fie obișnuiță pentru copil și părinți citirea cu atenție a fiecărui component în cazul procurării diverselor produse semifabricate.
- În prezența bolnavului cu boală celiacă nu trebuie expuse careva sugestii că bucatele fără gluten nu ar fi gustoase
- Toate produsele fără gluten trebuie păstrate într-un dulap aparte. Copilul trebuie să-și aibă cănița, farfurie, lingurițe, furculițe etc. personale, care se vor deosebi cert (și de către copiii mici) prin culoare, desen, formă etc
- Când se pregătesc bucatele pentru bolnavul cu boală celiacă, nu se folosesc utilajele de bucătărie (vase, cuțițe, căni etc), care nu demult au fost folosite pentru prepararea bucatelor obișnuite.
- Nu se recomandă prepararea copturilor fără gluten și celor obișnuite în același timp, deoarece praful de făină poate nimeri în făina fără gluten.
- Dacă în același timp pregătiți pentru membrii familiei și pentru copilul cu boală celiacă, nu trebuie să uitați despre spălarea frecventă a mâinilor de fiecare dată după ce lucrați cu produsele ce conțin gliadină.
- O soluție practică și des utilizată de bolnavi, în vederea creșterii calității vieții și obișnuirii cu această boală cronică, este participarea la ședințele săptămânale ale grupurilor de persoane afectate de această boală.

Concluzii

1. Un tratament medicamentos specific al bolii celiace nu există, doar adoptarea regimului fără glu-

ten pe viață permite dispariția completă a simptomelor, tratarea carențelor și prevenirea eventualelor complicații.

2. Nerespectarea dietei este principala cauză de eșec în stagnarea proceselor etiopatogenetice la pacienții cu boală celiacă. Din aceste motive, o evaluare și consiliere amănunțită în momentul diagnosticului sunt cruciale pentru dezvoltarea armonioasă a copilului.

3. Calitatea vieții pacienților cu boală celiacă diagnosticată tardiv sau a celor care ignorează dieta fără gluten scade esențial, iar acești copii au un risc înalt de mortalitate.

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association (AGA). *AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease*. In: *Gastroenterol.*, 2006, nr. 131(6), p. 1977-1980.
2. Chand N., Mihas A.A. *Celiac disease: Current Concepts in Diagnosis and Treatment*. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006 ; nr. 40 (1), p. 3-14.
3. Daniela Brunner, Johannes Spalinger. *La coeliakie chez l'enfant*. In: *Paediatrica*, 2005, vol. 16, nr. 3, p. 3.
4. *Diagnosis of Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease)*. A Summary of the NASPGHAN, AGA and WHO Guidelines. Revised February 2008.
5. Hallert C., Granno C., Grant C., Hulten S. et al. *Quality of life of adult celiac patients treated for 10 years*. In: *Scand. J. Gastroenterology*, 1998, nr. 33, p. 933-938.
6. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-celiac-disease-in-children/abstract/>
7. Hauser W., Stallmach A., Caspary W.F., Stein J. *Predictors of reduced health-related quality of life in adults with celiac disease*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, nr. 25, p. 569-578.
8. Hill I., Fasano A., Schwartz R., Counts M., Horvath K. *The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States*.
9. Isabel Polanco. *Celiac Disease*. In: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47, p. S3-S6, 2008, by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology.
10. Lohi S. et al. *Increasing prevalence of coeliac disease over time*. In: *Aliment Pharmacol. ther.*, 2007; nr. 26, p. 1217-1225.
11. Nachman F., Maurino E., Vazquez H. et al. *Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment*. In: *Dig. Liver Dis.*, 2009, nr. 41, p. 15-25.
12. Poucet I. *La maladie coeliaque au-de la du regime sans gluten*. In: *Le Médecin du Québec*, vol. 43, nr. 10, Octobre 2008.

Ion Mihu, dr. hab. med., prof. univ.
 Institutul Mamei și Copilului
 str. Burebista, 93, tel. 559655
 E-mail: mihu_ion@yahoo.com

APECTAREA EXTRAINTESTINALĂ ÎN MALADIILE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII

Ion MIHU¹, Olga TIGHINEANU¹, Olesia NALBUȘ²,

¹Institutul Mamei și Copilului

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

Extraintestinal affection in inflammatory bowel diseases in children

The purpose of the proposed study was to assess extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel diseases, in order to adjust the therapeutic behavior to the evolutionary period of the disease and the presence of extraintestinal manifestations.

The study was prospective and included patients admitted to the Department of Gastroenterology, Institute of Mother and Child Care in the period 2010-2012, with a diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease. Of 41 children included in the study, 21 (51.2%) were diagnosed with extraintestinal manifestations, of which 13 (61.9%) children had an extraintestinal manifestation, 5 (23.8%) children had 2 manifestations and 3 (14.28%) children presented only three manifestations in various combinations.

Joints affection was predominant, being present in 9 (22%) children, mucocutaneous manifestations were recorded in 6 (14.6%) children, hematologic manifestations were present in 18 (43.9%) patients and hepatobiliary manifestations were revealed in 1 (2.4%) patient.

Keywords: *inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations.*

Резюме

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей

Задачей настоящего исследования было изучение внекишечных проявлений у детей, страдающих воспалительными кишечными заболеваниями, в целях выявления оптимального терапевтического ведения больных в зависимости от эволюционного периода развития заболевания и наличия внекишечных проявлений. Исследование было проспективным и включило пациентов, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии Института Охраны Материнства и Детства на протяжении 2010-2012 годов, с диагнозом язвенного колита или болезнью Крона. Из 41 ребенка, включенных в исследование, в 21 (51,2%) случае были выявлены внекишечные проявления, из которых у 13 (61,9%) детей было по одному внекишечному проявлению, у 5 (23,8%) – по 2 проявления и у 3 (14,28%) детей – по 3 проявления в различных сочетаниях. Среди внекишечных проявлений преобладали суставные поражения, обнаруженные у 9 (22,0%) детей, за ними следовали кожно-слизистые проявления – у 6 (14,6%),

гематологические проявления – у 18 (43,9%) пациентов и гепатобилиарные проявления – у 1 (2,4%) пациента.

Ключевые слова: воспалительные кишечные заболевания, болезнь Крона, язвенный колит, внекишечные проявления.

Introducere

Maladiile inflamatorii intestinale (MII) constituie o patologie de actualitate, atât prin creșterea constantă a incidenței, cât și prin afectarea sistemică a majorității organelor [1-8, 12, 15]. Acestea ducând la necesitatea abordării multidisciplinare a cazurilor de boli inflamatorii intestinale, în care doar o echipă formată din gastroenterolog, endoscopist, radiolog, reumatolog, alergolog, dermatolog poate realiza cu succes conduita al pacienților [9, 10, 12].

Manifestările extraintestinale (MEI) sunt prezente la 25-60% din copii și adolescenți cu BII, afectând 40% din copiii cu boala Crohn (BC), mai puțin cu colită ulceroasă (CU), iar pentru 8,4% pacienți manifestările extraintestinale constituie simptomatologia de debut [1, 4, 6, 7, 12].

Comparând frecvența afectărilor extraintestinale la copii și adulți, la copii se remarcă o incidență mai diminuată a manifestărilor musculo-scheletale (13% în BC și 7% în CU, iar la adulți 28% și respectiv 26%); oculare (mai puțin de 1% în BC și CU, iar la adulți mai mult de 4% în CU); mucocutanate (7% în BC și 1% în CU, iar la adulți 14% și, respectiv, 19%) [6, 8, 12, 15, 16].

Patogeneza MII și cea a MEI rămân obscure, fiind abordate în prezent ca o corelație de modificări genetice și dereglări imunologice, determinate de interacțiunea microflorei enterice cu mucoasa, inducând lezarea barierei mucosale intestinale și dezvoltarea MII, prin formarea de complexe imune circulante sau răspuns inflamator sistemic [4-6]. O altă ipoteză presupune existența unui răspuns autoimun îndreptat împo-

triva unei isoforme a tropomiozinei [9], care se găsește la nivelul intestinului, pielii, sinovialei, ochilor și arborelui biliar, sugerând posibilitatea unui mecanism fiziopatologic comun, manifestat prin: artrită periferică, eritem nodos, afecțiuni ale arborelui biliar și ale ochilor [6, 7, 13].

Deși boala Crohn și colita ulceroasă nu sunt afecțiuni clasice genetic transmisibile, este sugerat un model de susceptibilitate poligenică interesând câteva gene predispozante, implicate în reglarea răspunsului imun pentru MII: genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a, situate pe cromozomul 6 (BC asociindu-se cu haplotipul DR1/DQw5, iar CU – cu haplotipul HLA-DR2).

În funcție de veriga etiopatogenetică implicată în BII, deosebim *manifestări extraintestinale primare* [1, 4-7], având etiologie comună cu MII, și *manifestări extraintestinale secundare*, dezvoltându-se în rezultatul persistenței sindromului inflamator cronic, iar manifestările extraintestinale mediate imun pot fi asociate activității inflamatorii intestinale, având un mecanism patogenetic comun (*vezi tabelul*) și pot evolua ca maladii autoimune independente de boala intestinală [6, 9, 10].

Manifestările și complicațiile extraintestinale în MII

	MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE	COMPLICAȚII EXTRAINTESTINALE
Musculo-scheletale	<ul style="list-style-type: none"> • Artrita periferică • Spondilita anchilozantă • Sacroileita 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporoza • Osteomalacia • Artrita septică
Mucocutanate	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatita aftoasă • Eritemul nodos • Pyoderma gangrenosum 	<ul style="list-style-type: none"> • Fisuri anale • Fistule • Vitiligo • Alopecie areata • Candidoza
Oftalmologice	<ul style="list-style-type: none"> • Irita/uveita • Episclerita • Sclerita • Conjunctivita 	<ul style="list-style-type: none"> • Keratopatie • Infecții oportuniste
Hepatobiliare	<ul style="list-style-type: none"> • Colangita sclerozantă primară • Ciroza biliară 	<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiaza • Steatoza hepatică
Pancreatice	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatita acută • Pancreatita cronică 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatită indusă medicamentos • Pancreatita biliară
Vasculare	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolii 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemie • Leucocitoză • Trombocitoză • Hipercoagulare
Nefrouinare	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie tubulară 	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrourolitiază • Nefrită interstițială acută • Insuficiență renală • Amiloidoză
Bronhopulmonare	<ul style="list-style-type: none"> • Bronșită cronică • Laringotraheită • Pleurezie 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroză pulmonară • Pleurezie • Infecții oportuniste
Cardiovasculare	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardita 	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardita
Neurologice	<ul style="list-style-type: none"> • Demielinizare • Nevrita optică 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatie periferică • Encefalopatie

Manifestările extraintestinale, care pot corela cu gradul de activitate al bolii, sunt: manifestările mucocutanate (eritemul nodos,

stomatita, piodermia gangrenoasă), musculo-scheletale (artrita periferică), oculare (episclerita, uveita, iridociclita), însă pot evolua indiferent de activitatea procesului inflamator, caracterizând spondilita anchilozantă, sacroileita, colangita sclerozantă primară.

Scopul studiului: evaluarea manifestărilor extraintestinale la copiii cu boli inflamatorii intestinale, în vederea unei conduite terapeutice ajustate perioadei evolutive a maladiei și prezenței manifestărilor extraintestinale.

Material și metode

Studiul a fost unul prospectiv și a inclus pacienții internați în secția de gastroenterologie, Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2010–2012, cu diagnosticul de colită ulceroasă și boala Crohn. Pacienții au fost investigați complex, pentru confirmarea diagnosticului, pentru determinarea manifestărilor extraintestinale, la necesitate fiind consultați multidisciplinar, de către specialiștii: reumatolog, alergolog, endocrinolog, genetician. Diagnosticul de boală inflamatorie intestinală a fost confirmat endoscopic, histologic și clinic.

Rezultate

În lotul studiat, distribuția cazurilor conform tipului de boală inflamatorie intestinală a fost: colita ulceroasă 36 cazuri (87,8%) și boala Crohn 5 cazuri (12,2%); cu vârsta pacienților cuprinsă între 4 luni și 17 ani, vârsta medie – de $72 \pm 23,93$ luni, pe când vârsta medie de debut a constituit $51 \pm 19,91$ luni. Repartiția pe sexe a copiilor a relevat prevalența feminină în CU cu 14 fete și 12 băieți, *sex ratio* fiind de 1,16, iar în boala Crohn printr-o prevalență nesemnificativă domină băieții cu 3 cazuri și 2 cazuri la fete, *sex ratio* fiind de 1,5.

Debutul clinic al maladiilor inflamatorii intestinale, conform indicelui de activitate PUCAI, la 28 (68,29%) copii a fost treptat, cu activitate clinică minimă, activitate moderată la 9 copii (21,95%) și la 4 (9,75%) debutul a fost acut, cu un grad înalt de activitate clinică. Manifestările extraintestinale au fost remarcate la toate grupurile de pacienți, indiferent de activitatea clinică.

Manifestările extraintestinale au fost prezente la 21 copii (51,2%), 13 copii (61,9%) prezentau o manifestare extraintestinală, 5 copii (23,8%) – câte 2 manifestări și 3 copii (14,28%) câte 3 manifestări, în diverse asocieri.

Afectarea articulară a fost prezentă la 9 copii (22%), în toate cazurile fiind afectate articulațiile talocrurale (22%), articulațiile genunchilor la 6 copii (14,6%), articulația radiocarpală în 2 cazuri (4,9%) și a antebrațului în 2 cazuri (4,9%). *Manifestările mucocutanate* au fost prezente la 6 copii (14,6%), exprimate

prin stomatită aftoasă la 5 copii (12,2%) și dermatită atopică la 2 (4,9%). *Manifestările hematologice* au fost evidențiate prin anemie la 18 pacienți (43,9%). *Manifestări hepatobiliare* s-au înregistrat la 1 pacient (2,4%) cu colangită sclerozantă primară.

Discuții

Ponderea manifestărilor extraintestinale, în studiul nostru, este înaltă (51,2%), practic fiecare al doilea pacient fiind diagnosticat cu manifestări extraintestinale – date similare cu cele din literatura de specialitate (25–60%). Este important că diagnosticul timpuriu al acestora ar permite ameliorarea evoluției maladiilor inflamatorii intestinale și a pronosticului.

Concluzii

1. Maladiile inflamatorii intestinale (colita ulceroasă și boala Crohn) sunt patologii sistemice, afectând nu numai intestinul, dar, practic, orice alt organ prin diverse mecanisme etiopatogenetice.

2. Manifestările extraintestinale favorizează lacunele de diagnostic în maladiile inflamatorii intestinale, acestea fiind tratate primele, fără a fi stabilită patologia de bază ce a indus aceste complicații, uneori ireversibile, cu un pronostic rezervat.

3. Diagnosticul timpuriu, precum și tratamentul adecvat al acestor condiții patologice, uneori cu o evoluție mai severă decât însăși boala inflamatorie intestinală, sunt necesare pentru a ameliora evoluția maladiilor inflamatorii intestinale.

Bibliografie

1. Ardizzone S., Puttini P.S., Cassinotti A., Porro G.B. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. In: Dig. Liver Dis., 2008; nr. 40 Suppl. 2, p. S253–259.
2. Bousvaros A., Antonioli D.A., Colletti R.B. et al. *Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America*. In: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2007; nr. 44, p. 653–674.
3. Juillerat P., Mottet C., Pittet V., Froehlich F., Felley C., Gonvers J.J. et al. *Extraintestinal manifestations of Crohn's disease*. In: Digestion, 2007; nr. 76, p. 141–148.
4. Kethu S.R. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2006; nr. 40, p. 467–475.
5. Levine J.S., Burakoff R. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. In: Gastroenterol. Hepatol. (NY), 2011; nr. 7, p. 235–241.
6. Rothfuss K.S., Stange E.F., Herrlinger K.R. *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases*. In: World J. Gastroenterol., 2006; nr. 12, p. 4819–4831.
7. Larsen S. et al. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and*

- management. In: *Annals of Medicine*, 2010; nr. 42: p. 97–114.
8. Silvio Danese, Stefano Semeraro, Alfredo Papa, Franco Scaldaferrì, Giuseppe Fedeli, Giovanni Gasbarri, Antonio Gasbarri. *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2005; nr. 11(46), p. 7227–7236.
 9. Stelios Tigas, Agathocles Tsatsoulis. *Endocrine and metabolic manifestations in inflammatory bowel disease*. In: *Annals of Gastroenterology*, (2012), nr. 25, p. 37–44.
 10. Travis S.P.L., Stange E.F., Lemann M. et al. *European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management*. In: *J. Crohn Colitis*, 2008; nr. 2, p. 24–62.
 11. Urlep D., Mamula P., Baldassano R. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. In: *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2005; nr. 51, p. 147–163.
 12. Weinstein T.A., Levine M., Pettei M.J. et al. *Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease*. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2003; nr. 37, p. 609–613.
 13. Williams H., Walker D., Orchard T.R. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. In: *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008; nr. 10, p. 597–605.
 14. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management*. In: *Ann Med.*, Mar. 2010; nr. 42(2), p. 97–114.
 15. Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., Pittet V., Prinz Vavricka B.M., Zeitz J. et al. *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; nr. 106, p. 110–119.

Ion Mihu, profesor universitar, dr. hab. med.

Departamentul de pediatrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel. 559655; Mob. 060016001
E-mail: mihu_ion@yahoo.com

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ INTESTINALĂ. ASPECTE ETIOPATOGENETICE (STUDIUL DE SINTEZĂ)

**Viorel MORARU, Sergiu SAMOHVALOV, Petru BUJOR,
Gheorghe ANGHELICI, Oleg CRUDU, Gheorghe
STRAJESCU, Sergiu PISARENCO, Grigore CHILARI,**
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie nr. 2

Summary

The intestinal failure syndrome. Etiopathological aspects

The intestinal failure syndrome is one of the most problematic surgical nosology, which burdening the endogenous intoxication, may be one of the reason for systemic inflam-

matory response syndrome, multiple organ failure. This article presents current data on etiopathogenetical aspects of the intestinal failure syndrome.

Keywords: *intestinal failure syndrome, etiopathogenetical aspects.*

Резюме

Синдром кишечной недостаточности. Этиопатогенетические аспекты

Синдром кишечной недостаточности является одной из наиболее проблемных нозологий в хирургии, которые усугубляют эндогенную интоксикацию. Может быть одной из причин синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. В статье представлены современные данные об этиопатогенетических аспектах синдрома кишечной недостаточности.

Ключевые слова: *синдром кишечной недостаточности, этиопатогенетические аспекты.*

Pe parcursul ultimelor decenii, studiile clinico-experimentale denotă rolul declanșator al perturbărilor intestinale în instituirea și progresarea insuficienței poliorganice [6,13], ulterior în literatura de specialitate vestică implementându-se gnosologic entitatea de *sindrom al insuficienței intestinale (SII)* [19, 20]. Totuși, la ora actuală nu există o concepție unanimă privind acest sindrom, autorii occidentali recunoscându-l doar în cazul unor exereze intestinale extinse cu impact corespunzător – „intestinal failure” [15].

În fine, implementarea sintagmei SII a avut drept menire orientarea atenției gastroenterologilor, chirurgilor și reanimatologilor asupra rolului și importanței tractului intestinal în geneza diverselor afecțiuni chirurgicale, diferite din punct de vedere etiopatogenetic (ocluzie intestinală, pancreonecroză, peritonite etc.), însă drept punct de tangență servind stările de endotoxemie, asociate cu dismotilități intestinale funcționale [7, 19, 20]. În acest context, SII nu e recunoscut drept un sindrom cu semne clinico-paraclinice specifice, caracteristice unei nosologii în parte, ci un complex de sindroame distinctive în perturbările funcțiilor tractului digestiv în cadrul diferitor patologii chirurgicale, traumatismului organelor cavității abdominale, șocului hemoragic, traumatismului termal etc.

În cadrul patologiilor abdominale acute, tractul digestiv e unul dintre primele sisteme ce se includ în procesul patologic, exercitând și asumându-și inițial rolul de mecanism compensator-adaptiv. Conform cercetărilor Wilmore D. [18], Anup R. [1], odată cu rezolvarea chirurgicală pozitivă a afecțiunii, *intestinul rămâne a fi organul central* în ce privește stresul chirurgical, restabilirea și compensarea funcțiilor căruia

influențează semnificativ asupra ratei complicațiilor postoperatorii și celei de supraviețuire, concluzia dată fiind validată și de alți autori [15, 16]. Acest rol al tractului digestiv e determinat de polimorfismul funcțional al intestinului, ce în comun asigură un echilibru homeostatic constant, precum și funcția de „delimitare” sau de barieră la nivel organism – agent microbiologic. Funcția defensivă este asigurată de continuitatea epiteliului și de sistemul imun local al intestinului, distribuția fiziologică a agenților bacterieni pe traiectul tractului intestinal (sau așa-numitul echilibru ecologic al microflorei intestinale), precum și de obstacolul intraluminal mucochimic produs, iar modificările unuia dintre aceste mecanisme poate contribui esențial la disfuncția barierei intestinale integrale [10].

Inițierea hipoxiei intestinale, indiferent de factorul declanșator, induce o reacție patofiziologică compensator-adaptivă, având drept repercusiune dezechilibrul expresiv dintre substanțele endogene vasoconstrictoare (norepinefrină, endotelină-1, vasopresină, angiotenzină-II, leucotriene etc.) și cele vasodilatatoare (prostaglandine E₂, I₂, glucagon), și mai ales o *producere exagerată de oxid nitric* (NO), ultima fiind potențată de mediatorii inflamatori endogeni sau endotoxină [5]. Cea mai relevantă reacție biologică a NO „in vivo” reprezintă constituirea unor metaboliți oxidativi tisulari lezionali, în special al peroxinitritei (ONOO⁻) – produs rezultat în urma reacției NO cu superoxidaza. Acțiunea potențial nocivă a ONOO⁻ în survenirea morții enterocitelor e determinată de inducerea disfuncției mitocondriale prin suprimarea respirației celulare și deprivare bioenergetică, în final rezultând reducerea sau inhibiția proceselor de proliferare și diferențiere a enterocitelor, asociată concomitent cu o creștere a fenomenelor de apoptoză [12].

Concomitent, mecanismele patofiziologice, care contribuie la deteriorarea integrității barierei intestinale cu SII, sunt determinate și de un **răspuns imunologic expresiv** către agentul proinflamator [7]. În acest context, se evidențiază rolul propriu-zis al intestinului ca organ, ce generează producerea citokinelor la nivelul nodulilor limfatici mezenterici și al plăcilor Peyers, tractul intestinal fiind considerat ca „cytokine-generating organ”, iar citokinele secrete de macrofagele activate având un rol primordial în menținerea și progresarea proceselor imunoinflamatorii [18]. Familia citokinelor proteice include interleukine (IL), interferoane (INF), factorul de stimulare a coloniilor celulare hemapoiectice (CSF – „colony-stimulating factor”) și factorul de necroză tumorală (TNF-a – „tumoral necrosis factor”), fiind specificate în proinflamatorii (IL- 1, IL- 6, TNF- a) și antiinflamatorii (IL- 4, IL- 8, IL-10, IL-13).

Din punct de vedere al patofiziologiei insuficienței intestinale IL-1, TNF-a și IL-6 apar ca mesageri primordiali în declanșarea și menținerea proceselor inflamatorii, fiind catagolați de unii autori drept orcheștranzii principali ai „răspunsului imunologic în cascadă” către agentul microbial patologic sau metaboliții săi, cu evoluția ulterioară a așa-numitei „furtuni de citokine”, ce poate surveni atât preoperator (sepsis fulminant cu insuficiență organică multiplă), cât și în perioada postoperatorie timpurie. Totodată, s-a demonstrat că în stadiile avansate ale procesului patologic inflamator survine o redirecționare de producere a citokinelor în favoarea celor cu rol antiinflamator, cum ar fi IL-10 și IL-13. În acest context, s-a emis ipoteza că răspunsul antiinflamator poate fi responsabil pentru așa-zisa stare de lipsă de răspuns sau „dezactivare” a celulelor imunocompetente, fiind invocată noțiunea de *imunoparalizie* sau *imunosupresie*, observată la pacienții chirurgicali cu complicații septice [6].

Secreția exagerată de citokine induce intermediar și o producere de substanțe vasoactive cu caracter antagonist și, în special, de derivați lipidici ai acidului arahidonic (prostaglandină PGE₂ – vasodilatate, tromboxan – vasoconstricție etc.), producere importantă a proteinelor de fază acută, cum ar fi proteina C-reactivă, precum și activarea sistemului complementar. În consecință generarea prostaglandinelor vasoactive, la rândul său, induce o ischemie arterială splanhnică prin „stres microcirculator”, producând o creștere a permeabilității intestinale și afectarea funcției de baraj cu insuficiență intestinală funcțională.

Totuși actualmente, reieșind din presupunerea că în circulație trebuie să fie prezent un stimul puternic, rămân deschise întrebările: *Ce factori și în ce măsură influențează asupra integrității barierei intestinale? Care este conexiunea lor cu evoluția sindromului insuficienței intestinale?*

În acest context, literatura de specialitate, pe lângă prezența hipoxiei, indică drept un „punct forte” fenomenul de *endotoxemie* și/sau *translocare bacteriană* în evoluția insuficienței intestinale [17]. Cele mai importante ținte ale endotoxinei sunt reprezentate de celulele imunocompetente – monocitele și macrofagii, iar rezultatele interacțiunii sunt determinate de concentrația endotoxinei. Astfel, odată cu mărirea concentrației acesteia sunt atestate fenomene de hiperactivare, cu secreție exagerată a TNF-a, interleukinelor, activarea sistemului complementar și inducerea coagulării intravasculare ce în comun afectează funcționalitatea enterocitelor, induc tulburări microcirculatorii și, în final, perturbază permeabilitatea intestinală.

Prezintă un interes deosebit influența și repercusiunile endotoxinei asupra reflexelor intestinale neuronale autonome. Cercetările efectuate demon-

strează că stimularea de către endotoxină a macrofagilor învecinați cu celulele dendritice ale nervului vagal aferent și secreția metaboliților proinflamatorii posedă o acțiune de activare vagală aferentă, rolul de trigger fiind îndeplinit, în special, de IL-1b. Mai mult decât atât, recent s-a demonstrat și o altă cale de activare a impulsurilor vagali aferenți de către endotoxină, cu o acțiune nemijlocit la nivelul nodulilor ganglionari [4]. Impulsurile vagale eferente, prin reflexul vago-vagal la nivelul neuronilor nucleului tractului solitar, induc o diminuare a răspunsului vagal eferent și, în consecință, se dezvoltă o depresiune a sistemului cardiovascular cu hipotensiune, ischemie și denutriție metabolică tisulară („LPS-induced hypotension”), asociată cu dismotilitatea tractului digestiv. Ca argument în acest sens servesc și lucrările ce constată că stimularea fibrelor eferente ale vagusului, ce eliberează acetilcolina, atenuază secreția citokinelor proinflamatorii, neinfluențând asupra celor antiinflamatorii și micșorând efectele patofiziologice nefaste ale endotoxinemiei [11].

Reieșind din datele analizate, putem conchide că endotoxina joacă un rol important în instituirea sindromului de insuficiență intestinală, mecanismele majore de acțiune fiind reprezentate de inhibiția reflexelor sistemului nervos simpatic pe fundal de proces inflamator, iar stimularea secreției citokinelor și a remediilor vasoactive (prostaglandine, oxid nitric) mediază în mod direct disfuncția motilității musculaturii intestinale. În consecință se instituie un cerc „vicios”, deoarece pareza intestinală cauzează, la rândul său, o deteriorare a barierei intestinale adiționale, cu creșterea intraluminală a concentrației bacteriilor și produselor lor metabolice, favorizând simultan pasajul endotoxinei și a agentului microbial din lumenul intestinal în circulația sistemică pe căile limfatice, astfel fiind generată o leziune repetată de ordin local și general.

Reieșind din multiplicitatea mecanismelor de deteriorare a barierei intestinale (ischemie, supraproducere de substanțe vasoactive cu tulburări microcirculatorie, citokinemie, endotoxină, stres anestezico-chirurgical etc.), e firesc faptul că cercetările clinico-experimentale în domeniul patofiziologiei SII s-au axat și asupra fenomenului de translocare bacteriană (TB), noțiune propusă în anul 1979 de către Berg R. și Garlington A. [2].

Actualmente, translocarea bacteriană (TB) e definită gnosiologic drept pasajul microflorei intestinale prin lamina intestinală proprie în nodurile limfatice mesenterice, urmat de migrațiune pe căile limfatice în spațiile extraintestinale sterile (cavitatea peritoneală, cavitatea pleurală, hemocirculație sistemică). Acest termen se aplică frecvent și în cazul traversării barierei intestinale de particulele macromoleculare

(endotoxină, peptidoglicane) pe fundal de permeabilitate intestinală crescută, totodată fenomenul de translocare bacteriană fiind delimitat de cel de translocare a lipopolizaharidelor.

Din punct de vedere al evoluției insuficienței intestinale postoperatorii, se arată că translocarea bacteriană, de rând cu endotoxina, provoacă o disfuncție a complexelor neuronale migratorii și induce o perturbare a motilității tractului intestinal [9, 11]. La rândul său, inhibiția activității intestinale motorii determină fenomenul de „colonizare”, cu sporirea esențială a florei microbiene și a produselor ei metabolice în intestinul subțire, urmând o deteriorare repetată a barierei intestinale prin defectul morfofuncțional al enterocitelor (mai ales în cazul deficienței factorilor de apărare ai mucoasei în perioada preoperatorie) și, respectiv, instituirea unor condiții prielnice pentru translocarea bacteriană „secundă”. În plus, din punct de vedere al patofiziologiei SII evoluția fenomenului dat e importantă și în contextul sensibilității endoteliului intestinal către hipoxemie și deficiența substanțelor nutritive, menținerea structurii epiteliale normale și a funcțiilor ei, fiind, la rândul său, factorul hotărâtor în prevenirea străbaterii transcelulare sau paracelulare a moleculelor largi sau a agentului microbial [1, 3, 9].

În acest sens, multiple studii clinico-experimentale s-au axat pe factorii predispozanți ai translocării bacteriene, având drept scop elaborarea unor măsuri de profilaxie sau reducere a ei la bolnavul operat. Astfel, e confirmată amplificarea TB în patologiiile zonei hepato-bilio-pancreatice, complicate cu icter mecanic, precum și în cazul ocluziei intestinale joase [14, 16]. Se consideră că icterul mecanic reprezintă o condiție de pronostic importantă și practic caracteristică TB, bila sau sărurile biliare eliminate având un rol protectiv pentru mucoasa intestinală. Ding J. și coaut. [8], într-un studiu experimental, au consemnat că TB a evoluat la animalele cărora li s-a ligaturat calea biliară principală, pe când în lotul comparativ, cu administrarea per os a bilei sau a acizilor biliari, acest fenomen nu s-a remarcat.

În același context, alți autori arată că expoziția biliară a bacteriilor enterale diminuează invazivitatea lor, iar absența bilei în lumenul intestinului subțire se asociază cu o creștere cantitativă esențială a microflorei, urmată de disturbanța funcțională a complexelor motorii migratorii ale tractului gastro-intestinal [19, 20]. Ulterior, concluziile date au fost argumentate *in vitro* prin faptul că icterul mecanic reduce funcționalitatea sistemului reticuloendotelial, cu insuficiența activării celulelor Kupffer și a macrofagilor, fisionarea desmosomelor cu formarea spațiilor laterale între enterocite și deteriorarea permeabilității intestinale, în cazul decompresiei biliare constatându-se o reversiune a acestor procese.

Se pune tot mai frecvent în evidență și relația translocării bacteriene cu declanșarea complicațiilor pancreatitei acute postoperatorii, progresarea căreia determină o leziune sinergetică a barierei intestinale, cu creșterea permeabilității, fiind favorizată penetrarea agenților microbieni și a endotoxinei în hemocirculația centrală, cu evoluția sindromului de răspuns inflamator sistemic sau a insuficienței multiple de organe [2, 3, 6].

Conform literaturii de specialitate, un alt factor favorizant TB și evoluției SII e determinat de absența nutriției enterale, cea parenterală ducând la sporirea proceselor de apoptoză a enterocitelor, atrofia mucoasei intestinale și creșterea permeabilității ei [6, 7, 15]. Totodată, nu se determină o conexiune strictă între reducerea translocării bacteriene și instituirea tratamentului enteral, unii autori negând rolul nutriției parenterale în perturbările arhitectonice ale mucoasei intestinale ca factor predisponibil al TB. Concomitent, ca elemente patofiziologice ce pot înlesni TB sunt menționate malnutriția și stările imunologice compromise, mai ales la pacienții cu procese neoplastice ale tractului gastrointestinal [15-17].

Analizând datele din literatura de specialitate, putem conchide că actualmente importanța etiopatogenetică și semnificația clinică a SII, precum și factorii predisponibili acestui fenomen necesită investigații ulterioare, iar datele realizate de diferiți autori sunt adesea contradictorii. Actualmente nu sunt specificați clar markerii patogenetici ai insuficienței intestinale, esențiali pentru diagnosticarea timpurie a statutului intestinal și optimizarea terapiei ce vizează reducerea răspunsului inflamator sistemic și intoxicației endogene, momente-cheie în ameliorarea rezultatelor tratamentului complex. În acest sens, cercetările în domeniul dat pot permite elucidarea unor aspecte patofiziologice ale SII, în final având drept scop ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical.

Bibliografie

1. Anup R., Balasubramanian K.A. *Surgical stress and the gastrointestinal tract*. In: J. Surg. Res., 2000, vol. 92, nr. 4, p. 291-300.
2. Berg R.D., Garligton A.W. *Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in the gnotobiotic mouse model*. In: Infect. Immun., 1979, vol. 23, nr. 1, p. 403-409.
3. Berkes J., Viswanathan V.K., Savkovic S.D. et al. *Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation*. In: Gut., 2003, vol. 52, nr. 4, p. 439-451.
4. Borovikova L., Ivanova S., Zhang M. et al. *Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin*. In: Nature, 2000, vol. 405, nr. 5, p. 458-462.

5. Caplan M.S., Hedlung E., Hill N. et al. *The role of endogenous nitric oxide and platelet-activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats*. In: Gastroenterology, 1994, vol. 106, nr. 4, p. 346-352.
6. Deitch E. *Multiple Organ Failure*. In: Ann. Surg., 1992; vol. 216, nr. 2, p. 117-134.
7. Deitch E.A., Xu D., Franco L. et al. *Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock*. In: Shock, 1994, vol. 1, nr. 4, p. 141-146.
8. Ding J.W., Andersson R., Soltesz V. et al. *The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats*. In: Eur. Surg. Res., 1993, vol. 25, nr. 2, p. 11-19.
9. Ding L.A., Jie-Shou L. *Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance*. In: World J. Gastroenterol., 2003, vol. 9, nr. 11, p. 2385-2389.
10. Ding L.A., Li J.S. *Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases*. In: World J. Gastroenterol., 2004, vol. 10, p. 930-933.
11. Hosoi T., Okuma Y., Matsuda T. et al. *Novel pathway for LPS induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion*. In: Auton. Neurosci., 2005, vol. 120, nr. 1, p. 104-107.
12. Lizasoain I., Moro M.A., Knowles R.G. et al. *Nitric oxide and peroxynitrite exert distinct effects on mitochondrial respiration which are differentially blocked by glutathione and glucose*. In: Biochem J., 1996; vol. 314, nr. 4, p. 877-882.
13. Meakins J.L., Marsshal J.C. *The gastrointestinal tract: the „motor” of MOF*. In: Arch. Surg., 1986, vol. 121, p. 197-201.
14. Ogata Y., Nischi M., Nakayama H. et al. *Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats*. In: J. Surg. Res., 2003, vol. 115, nr. 1, p. 18-23.
15. O’Keefe S.J., Buchman A.L., Fishbein T.M., Jeejeebhoy K.N., Jeppesen P.B., Shaffer J. *Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006, vol. 4, nr. 1, p. 6-10.
16. Reddy B.S., Gatt M., Sowdji R. et al. *Surgical manipulation of the large intestine increases bacterial translocation in patients undergoing elective colorectal surgery*. In: Colorectal Disease, 2006, vol. 8, nr. 7, p. 596-600.
17. Van Leeuwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P. et al. *Clinical significance of translocation*. In: Gut, 1994, vol. 35 (1 suppl.), p. S28-34.
18. Wilmore D.W., Smith R.J., O Dwyer S.T. et al. *The gut: a central organ after surgical stress*. In: Surgery, 1988, vol. 104, p. 917-923.
19. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. *Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике)*. М: МедЭкспертПресс, 2005, 460 с.
20. Попова Т.С., Тамазашвили Т.С., Шестопалов А.Е. *Синдром кишечной недостаточности в хирургии*. М.: Медицина, 1991, 230 с.

Viorel Moraru,

doctor în medicină, conf. cercetător,
Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „N. Testemițanu”,
IMSP SCM, „Sfânta Treime”, Chișinău, str. A. Russo 11
Mob. 069053781; viorel_moraru@ymail.com

EFICACITATEA TERAPIEI TOPICE CU EMOLIENTUL „SECALIA ULTRA” ÎN DERMATITA ATOPICĂ

Vera ONU¹, Anotolie GRIBINIUC¹,
Marina CASAPCIUC², Diana RASPOPA³,
Daniela BALAGURA¹, Marcel BALAGURA⁴,
Iraida SEREBRIANSCHI²

¹Clinica medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”;

²IMSP Spitalul Clinic Republican;

³Compania „ISIS Pharma”;

⁴ATM Buiucani

Summary

Atopic dermatitis treatment and management: emollient „Sekalia ultra” effectiveness

The existing evidence for diagnosis and treatment of atopic dermatitis is evaluated using the International and National standard of Guidelines Research and Evaluation. We have learnt the efficiency of topical treatment with the use of „Sekalia ultra” emollient in the administration of atopic dermatitis. Researches proved that in certain situations in non-acute stages of atopic dermatitis, the topic therapy plays an important role, although there was a little attention paid to it before and there were aspects causing some disagreements.

Keywords: *atopic dermatitis, topical therapy, emollient.*

Резюме

Эффективность топической терапии эмоллентом «Secalia ultra» в atopическом дерматите

Нами детально анализированы аспекты диагностики и лечения atopического дерматита, изложенные в международных и национальных рекомендациях. Изучена эффективность топической терапии с использованием эмоллента „Secalia Ultra” в atopическом дерматите. Исследования показали, что в определенных ситуациях вне острой фазы atopического дерматита, топическая терапия эмоллентами играет первостепенную роль, хотя ранее этому аспекту уделялось недостаточное внимание или взгляды содержали некоторые противоречия.

Ключевые слова: *атопический дерматит, местное лечение, эмоллент.*

Introducere

În recomandările europene din 2011, consacrate dermatitei atopice (DA), sunt sistematizate aspectele etiopatogenetice, de diagnostic și tratament local și sistemic, rolul regimului de eliminare și de îngrijire a pielii. S-a pus accentul pe tratamentul topic, inclusiv cu emoliente, care joacă un rol curativ patogenetic estențial, însă acest moment-cheie până în prezent

nu a fost abordat corespunzător. Preponderent s-a studiat efectul tratamentului cu glucocorticosteroizi topici (GCST), combinați cu antibacteriene și antimicotice, inhibitorii topici ai calcineurinei (pimecrolimus și tacrolimus), dar mai puțin efectul remediilor hidratante și al emolientelor ce restabilesc integritatea barierei hidrolipidice distruse. Inhibitorii topici ai calcineurinei sunt recomandați în calitate de terapie de linia a doua în DA. Printre efectele adverse ale GCST sunt descrise micșorarea sensibilității și senzații de arsură în locurile aplicației, uscăciunea și uneori atrofia pielii.

Emolientele au fost și rămân remedii principale în DA cu evoluție ușoară, ca adjuvant în DA de gravitate moderat-severă și în terapia de susținere a DA. Folosirea emolientelor de barieră sub formă de unguente, uleiuri speciale pentru băi etc. îmbunătățește în mare măsura starea barierei cutanate la pacienții cu DA. Este esențială hidratarea pielii, atât cu comprese umede, cât și cu creme emoliente, care restabilesc bariera hidrolipidică a pielii.

În recomandările clinice internaționale europene și în standardele naționale sunt sistematizate criteriile de evaluare a pacienților cu DA. Conform definiției, DA este o maladie alergică cronică, care se dezvoltă la persoanele cu predispunere genetică la atopie, are evoluție recidivantă, particularități de vârstă ale manifestărilor clinice care se caracterizează prin erupții exudative și/sau lichenoide, prin sporirea nivelului de IgE serică și hipersensibilitate la excitanții specifici (alergici) și cei nespecifici.

DA este una dintre cele mai răspândite maladii alergice. Astfel, DA este asociată frecvent cu astmul bronșic, rinita alergică sau conjunctivita alergică.

Etiologia și patogeniza DA

- ✓ Rolul central în dezvoltarea DA le revine factorilor endogeni (ereditatea, atopia, hiperreactivitatea pielii, tulburarea proceselor funcționale și biochimice în piele), care în îmbinare cu diverși factori exogeni (alergenici și nealergenici) duc la dezvoltarea tabloului clinic al DA (*tabelul 1*).
- ✓ La baza dezvoltării DA se află particularitățile genetice determinate (tipul poligenic multifactorial al eredității, posibil gene anormale, anomalii imunitare) ale răspunsului imun la pătrunderea alergenilor, cu hiperreactivitate imună mediată de IgE, cu participarea limfocitelor Th2.
- ✓ Particularitățile răspunsului imun al persoanelor cu atopie sunt: predominarea LTh2, hiperproducerea IgE totale și anticorpilor IgE specifici; creșterea producției de interleukine de către LTh2 alergen-specifice – activarea eozinofilelor și diminuarea hipersensibilității întârziate. Se instalează un deficit al imunității celulare și susceptibilitate crescută la infecții virale sau fungice.

Tabelul 1

Factorii de risc pentru dezvoltarea DA

Factorii endogeni	Factorii exogeni	
	Factorii cauzali (triggerii)	Factorii care intensifică acțiunea triggerilor
<ul style="list-style-type: none"> Ereditatea Atopia Hipersensibilitatea pielii 	Alergeni <ul style="list-style-type: none"> Alimentari Menajeri Polen Epidermali Micotici Bacterieni Vaccinări 	Nealergeni <ul style="list-style-type: none"> Efort psihoemoțional Meteorologici Fum Adausuri alimentare Poluanți Xenobiotici
		<ul style="list-style-type: none"> Climato-geografici Tulburări în alimentație Nerespectarea igienei pielii Condiții de trai Vaccinări Stres psihologic Infecții virale acute

Modificări histologice și funcționale ale tegumentului atopic:

- Corneocitele: aspect aplatizat, conținut de apă scăzut – reducere importantă a elasticității stratului cornos;
- Desmozomii corneocitelor sunt degradați enzimatic – descumare accentuată;
- Permeabilitatea cutanată e accentuată;
- Schimbarea esențială a compoziției lipidelor intercorneocitare: ↑colesterol, ↑ceramide și acizi grași liberi.

Tegument rugos, uscat, aspru, eritematos, cu pete albe neregulate, fisurat, cu o capacitate de pliere scăzută, asociat cu senzația de disconfort, prurit, usturime și uscăciune.

Tabelul 2

Clasificarea de lucru a DA

Stadiul dezvoltării, perioadele și fazele maladiei	Formele clinice în funcție de vârstă	Caracterul leziunilor	Variantele clinico-etologice
Stadiul inițial	Infantil (de la 2 luni până la 2 ani) – <i>exudativă (I fază)</i>	- Localizare de elecție: la nivelul obrazilor - Leziuni eritemato-papuloveziculoase, care evoluează cu exudație și se pot suprainfecta	Cu predo-minare <ul style="list-style-type: none"> alimentară acariană micotică de polen etc.
Stadiul modificărilor pronunțate (perioada acutizării – recidive): - Faza acută; - Faza cronică	De copil (de la 2 până la 12 ani) – <i>scuamoasă-eritematoasă cu lichenificare (II fază)</i>	- În continuarea evoluției celei infantile sau manifestare inaugurală de atopie - Leziuni flexurale (plica cotului, poplitee, plica pumnului), la nivelul regiunilor laterocervicale, fețelor dorsale ale mâinilor și picioarelor, regiunea cefei - Aspect de eczemă subacută limitată, care episodic devine exudativă	
Stadiul remisiei: • Incompletă (perioada subacută); • completă Însănătoșire clinică	Juvenilă și a vârstei adulte (de la 12 ani) – <i>lichenoidă, pruriginoasă (III fază)</i>	Aspect de eczemă cronică lichenoidă, cu localizare flexurală, dar și la nivelul feței (periorbital, perioral), toracelui anterosuperior, fața dorsală a mâinilor	Cu infectare secundară

Tabelul 3

Principiile generale ale terapiei DA

Trebuie să fie: <ul style="list-style-type: none"> complexă; orientată spre inhibarea inflamației alergice în piele; orientată spre reducerea acțiunii factorilor cauzali; orientată spre preîntâmpinarea recidivelor 	Direcțiile terapiei DA: <ol style="list-style-type: none"> Dietetapia și măsurile de control al mediului ambiant Farmacoterapia sistemică: <ul style="list-style-type: none"> Preparate antihistaminice Remedii membrano-stabilizatoare Preparate care normalizează funcția organelor de digestie Vitamine Preparate imunostimulatoare Preparate care reglează funcția sistemului nervos Preparate care conțin acizi grași nesaturați Antibiotice Corticosteroizi sistemici (după indicații speciale) Terapie topică Reabilitare, climato-terapie Regim igienico-dietetic
Instruirea părinților și rudelor. Grupa de susținere în alegerea profesiei și formarea familiei. Starea psihoemoțională a pacienților.	

Tabelul 4

Clasificarea formelor clinice ale dermatitei atopice (И.И. Балаболкин, В.И.Гребенюк, 1999)

Indici	Forma clinică				
	Exudativă	Eritematoasă-scuamoasă	Eritematoasă-scuamoasă cu lichenificație	Lichenoidă	Pruriginoasă
Localizarea preponderentă	Fața (obrajii, barba), brațele, fesele, gambele, tălpile	Fața (în jurul ochilor, gurii), gâtul, trunchiul, plicile cotului și genunchiului, gambele, mâinile, tălpile	Gâtul, plicile cotului, genunchiului; suprafața dorsală a palmelor, plantelor	Gâtul, plicile cotului și genunchiului, mâinile și plantele (suprafața dorsală)	Gâtul, suprafețele extensoare ale extremităților
Caracterul lezării pielii	Eritem, edeme, papule, bule, cruste cu zemuire; ganglionii limfatici regionali de mărimea unui bob de mazăre, vișină; prurit	Eritem, edem, papule, descuamare, excoriație, cruste, focare difuze de lezare cu contururi neclare, limfadenopatie; ganglionii limfatici de mărimea unei fasole, nuci de pădure; prurit, grataj al pielii	Eritem, descuamare, papule, excoriație, tendința spre lichenificare; limfadenopatie – ganglionii limfatici de mărimea unei nuci de pădure; prurit moderat sau puternic, cu accese, grataj al pielii	Papule miliare și lenticulare, care confluează (lichenoid); focare limitate cu contururi clare, complicate prin infecție piogenă; ganglionii limfatici (limfadenopatie) de mărimea unei nuci de pădure sau unei nuci obișnuite; prurit și grataj	Papule dure de la lenticulare până la voluminoase sferice; excoriație, cruste sangvinolente; limfadenopatie – ganglionii limfatici de mărimea unei nuci obișnuite
Începutul maladiei, evoluția ei	Primii 1-1,5 ani (în deosebi manifestările acute exsudative în primele 2-3 luni)	În 1,5-3 ani	În 3-5 ani	În 3-15 ani	În 12-15 ani

Tabelul 5

Tratamentul extern al DA

1. Jugularea manifestărilor acute ale dermatitei atopice: - Comprese + coloranți (în caz de exsudare); - Preparate topice corticosteroide sau inhibitori selectivi ai citokinelor inflamatorii
2. Jugularea infecției bacteriene și micotice (antibiotice topice, antibiotice în combinație cu corticosteroizi și antimicotici)
3. Restabilirea epitelului afectat
4. Ameliorarea funcției de barieră a pielii (mijloace imunotrope)
5. Reducerea lichenificării (aplicații cu ozocherită, parafină sau lut)
6. Reducerea uscăciunii pielii (preparate care conțin acizi grași polinesaturați)
7. Reducerea deshidratării pielii (mijloace hidratante)
8. Combaterea xerozei cutanate prin emoliente (<i>Urelia</i> , <i>Secalia DS</i> , <i>Secalia Ultra</i>)

Utilizarea regulată a emolientelor în asociere cu GCST, în formele ușoare sau moderat-severe de DA, poate contribui, prin regimuri intermitente, libere, de lungă durată, la terapia de întreținere de la 2 până la 6 ori pe zi. Emolientele pot fi folosite cu 15 minute înainte de aplicarea remediilor antiinflamatorii (GCST), sub formă de cremă, și peste 15 minute de la aplicarea GCST – sub formă de unguente. Se recomandă de aplicat emolientele îndată după băi (sau pe pielea umedă), în cantități suficiente, în funcție de necesitățile individuale, în regim liber, după procedurile igienice. Cantitatea minimă de emolient necesară în formă de cremă sau unguent poate fi de la 250 gr pe săptămână. Emolientele, de asemenea, pot fi folosite sub formă de săpun special, ca remediu pentru procedurile acvatice (băi, duș). Este bine de folosit gelul de duș în locul săpunului, iar la sfârșit e necesară o clătire intensă, evitând ștergerea cu prosop, care poate agrava pruritul.

Cremele emoliente și hidratante sunt extrem de importante atât în perioada acută, cât și preventiv, în afara exacerbărilor. În practica de utilizare a emolientelor recomandate de alergologi, dermatologi și cosmetologi sunt folosite diferite emoliente: *Hydrolipique* (Uriage); *Atolys* și *Atolys gel* (Lysa Skin laboratoires); *Xerolys-5*, *Xerolys-10* (Lysa Skin laboratoires); *Trixera* (Avène).

Compania „ISIS Pharma” (Franța) ne propune o gamă largă de emoliente pentru îngrijirea pielii uscate, iritate și atopice. Din această gamă face parte emulsia hidrolipidică „Secalia DS” și crema emolientă „Secalia ultra”. Aceste produse naturale, hipoalergice aplicate pe piele refac bariera hidrolipidică, reduc pierderea transepidermică de apă, suplimentează deficitul de lipide intercelulare, catifelează și îmbunătățesc elasticitatea pielii, diminuează pruritul.

Componentele și proprietățile cremei „Secalia ultra”:

- *unt de Shea* – efect emolient și hidratant pronunțat;
- *ulei Inca Inchi* – efect antiinflamator, desensibilizant, reglează metabolismul lipidic al pielii;
- *glicerină* – efect de hidratare, emolient și protector față de factori externi;
- *vaselină* – efect de hidratare și emolier.

Ulei Inca Inchi: acid alpha linoleic (Omega 6) – 35-40%; acid alpha linolenic (Omega 3) – 45-50%; acid palmitic – 2-5%; acid stearic – 2-4%; acid oleic – 8,42%.

Unt de Shea: acid oleic – 60-70%; acid stearic – 15-25%; acid linolenic – 5-15%; acid palmitic – 2-6%; acid linoleic – <1%.

Crema „Secalia ultra” are o eficiență dovedită și este recomandată pe larg de medicii-practicieni.

Reieșind din aceste date, scopul lucrării a fost studierea eficienței terapiei topice cu emolientul „Secalia ultra” în DA.

Material și metode

În acest studiu au fost incluși 32 de pacienți adulți cu DA evoluții ușoară și moderat severă, forma eritematoasă scuamatoasă cu lichenificație, care au primit tratament cu GCST în asociere cu emolientul „Secalia ultra”, timp de 10 zile, 2 ori în zi (dimineața și seara).

Pacienții au fost divizați în 2 loturi: lotul 1 (16 pacienți) – au efectuat aplicații cu ung. Hydrocortizon 1%; lotul 2 (16 pacienți) – ung. Hydrocortizon 1% în asociere cu emolientul „Secalia ultra”. Pacienții din lotul 2 au folosit în continuare emolientul „Secalia ultra” ca remediu profilactic la necesitate.

Rezultate

În lotul 1 remediarea afectării cutanate s-a produs în ziua a 8-a – a 10-a, pe când în lotul 2 ameliorarea tabloului cutanat a fost observată în ziua a 5-a – a 7-a.

Totodată, în lotul 2 nu au fost constatate efecte adverse, prezente la bolnavii tratați cu Hydrocortizon (usturimea pielii, prurit, xerodermie, macezarea pielii). Intervievarea pacienților peste 6 luni a stabilit că în lotul 1 au fost constatate 3-4 recidive, pe când în lotul 2 recăderi nu au fost stabilite.

Concluzii

1. Emolientul „Secalia ultra” este adjuvant benefic și sigur al terapiei medicamentoase; poate fi folosit în afara perioadei acute și ca remediu profilactic în micșorarea riscului acutizărilor DA.

2. Mecanismul de acțiune a emolientului „Secalia ultra” se datorează efectului antiinflamator și desensibilizant; el reglează metabolismul lipidic al pielii și restabilește bariera hidrolipidică a tegumentelor afectate.

Bibliografie

1. Bert-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al. *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study.* In: BMJ, 2003, vol. 326, p. 1367.

- Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J. *Adjuvant treatment of atopic eczema: assesment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study).* In: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2008, vol. 22, p. 73-82.
- Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F. Study Investigators' Group. *The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: randomized controlled study.* In: Dermatology, 2007, vol. 214, p. 61-67.
- Onu V. *Imunitatea și alergia.* Chișinău, 2007, 447 p.
- Verallo-Rowell V.M., Dillague K.M., Syah-Tjundawan B.S. *Novel antibacterial and emollient effects of cocnut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis.* In: Dermatitis, 2008, vol. 19, p. 308-315.
- Wollenberg A., Bieber T. *Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept.* In: Allergy, 2009, vol. 64, p. 276-278.
- Калюжная Л.Д., Слабкий Г.А., Горбенко А.В. *Европейские рекомендации по лечению атопического дерматита 2011 года: анализ современных технологий топической терапии.* В: Украинский журнал дерматологии венерологии, косметологии, №2(45), 2012, с. 52-59.

Vera Onu,

conferențiar universitar, dr. în medicină,

Clinica medicală nr. 4,

disciplina Gastroenterologie,

USMF „N. Testemițanu”

Adresa: str. Testemițanu 29

Tel.: 205510; mob.: 069867790

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE INFECȚIEI ENTEROVIRALE

Victor PÂNTEA, Gheorghe PLĂCINTĂ,
Lilia COJUHARI, Valentin CEBOTARESCU,
Petru PAVELIUC, Irina CUCEROVA, Tatiana BUJOR,
Marina CADABNIUC, Cristina COTRUȚĂ,
Mariana MITRIUC, Mirabela UNGUREANU,
Catedra Boli Infecțioase FECME, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Clinical features of enteroviral infection

A retrospective analysis of the medical histories of 76 patients with enteroviral infection. They were recorded in 40,0% of children and 60% adults respectively. Among adult patients, the prevalence was revealed in those aged 19-45 years (43%). In both children and adults enteroviral infection proceeded in moderate and severe form (83% and 17% respectively). The diagnosis of disease was confirmed clinical, epidemiological and laboratory.

Keywords: enteroviral infection, Echo, Coxsackie.

Резюме**Клинические особенности энтеровирусной инфекции**

Проведён ретроспективный анализ истории болезни 76-х больных с энтеровирусной инфекцией. Из них дети составили 40,0%, взрослые – 60,0%. Среди взрослых преобладали пациенты в возрасте 19-45 лет (43,0%). Как у детей, так и у взрослых энтеровирусная инфекция протекала в средней и тяжёлой форме (83% и 17% соответственно). Диагноз заболевания был подтверждён клиническими, эпидемиологическими и лабораторными исследованиями.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, Echo, Коксаки.

Introducere

Infecțiile cu enterovirusuri fac parte din genul *Enterovirus*, familia *Picornaviridae*, sunt virusuri ARN cu dimensiuni mici; multiplicarea are loc la nivelul orofaringelui și al intestinului subțire [1-6]. Începând cu anul 1950, această maladie s-a înregistrat pe tot globul, mai ales în Europa și America de Nord [3, 4, 6]. Din 1957, se descriu erupții de enteroviroze și pe continentul asiatic, inclusiv în China, unde ultima epidemie a avut loc în 2008, când au fost înregistrate 27,5 mii de cazuri la copii, dintre care 39 cazuri letale. În Republica Moldova, ultima epidemie cu enteroviroze s-a înregistrat în 1999 cu 3462 de pacienți [3, 4]. Este necesar de a menționa că multe cazuri ale bolii nu se înregistrează.

Incidența enterovirozelor este deosebit de mare în rândurile populației generale, tradusă prin prezența la 90% din adulții testați serologic a anticorpilor neutralizanți [1]. Enterovirozele sunt destul de contagioase și se răspândesc ușor în colectivități de copii, declanșând uneori epidemii. Cercetările privind circulația enterovirusurilor în colectivitățile de copii din Moldova au indicat o frecvență de 13,5-72,2%, în funcție de sezon și vârstă [3, 4]. Injecțiile cu enterovirusuri sunt prevalente vara – toamna (în lunile iunie – octombrie), pentru zonele temperate și endemic pe tot parcursul anului, la tropice [1].

O parte importantă a infecțiilor cu enterovirusuri evoluează asimptomatic: 95% din infecțiile cu virusurile poliomielitice, 50-80% din virusurile non-polio. Enteroinfecțiile sunt manifeste mai frecvent la sexul masculin în copilărie, cu sex ratio M:F=2:1, cu creșterea cazurilor simptomatice la sexul feminin după pubertate [1].

Material și metode

Studiul s-a realizat pe un lot de 76 de pacienți cu infecție enterovirală, internați în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, pe parcursul anului 2012. Bolnavii au fost supuși examinărilor clinice,

epidemiologice și paraclinice. Metodele paraclinice au inclus: analiza generală de sânge și urină și examinările citologice, biochimice, bacteriologice și bacterioscopice ale lichidului cefalorahidian (LCR) în meningită.

Rezultate obținute și discuții

Pe parcursul anului 2012, în IMSP SCBI „Toma Ciorbă” au fost spitalizați 76 de pacienți cu infecție enterovirală de gravitate medie sau gravă, dintre care 63% bărbați și 37% femei. Cazuri frecvente de infecție enterovirală au fost înregistrate atât la copii (40%), cât și la adulți (60%).

Infecția enterovirală a afectat toate grupele de vârstă, dar predominau adulții, de la 19 la 45 de ani în 43%, mai mult de 45 ani – 17% și copii până la 3 ani – în 16% cazuri (figura 1).

Pacienții din studiu au fost spitalizați până la 7 zile în 43% cazuri, 8-14 zile în 48% și mai mult de 15 zile – în 9% cazuri.

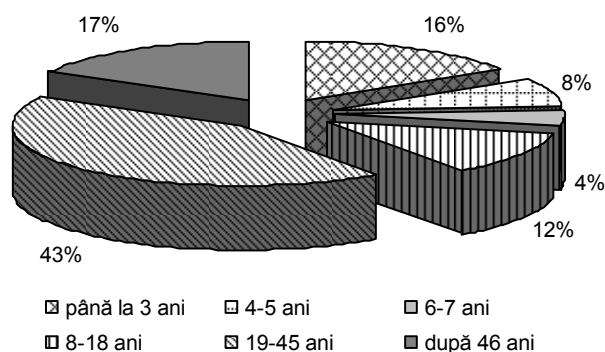


Figura 1. Repartizarea pacienților cu infecție enterovirală în funcție de vârstă

Diagnosticul de trimitere în spital în 25% din cazuri a fost: infecție enterovirală, 20% – infecție respiratorie acută, gastroenterită acută – 11%, angină foliculară – 11%, fără diagnostic – 16% (s-au adresat de sine stătător) și alte diagnostici (hepatită virală acută, mononucleoză infecțioasă, febră de etiologie neclară etc.).

Diagnosticul în secția de internare a fost: infecție enterovirală – în 76% din cazuri, infecție respiratorie acută – în 8%, amigdalită acută – 4% cazuri și alte diagnostici (mononucleoză infecțioasă, anghină foliculară și infecție intestinală).

Manifestările de la debut au fost: febra până la 38°C – în 11% din cazuri, 38,1-39°C – 57% și ≥39,1°C – 33% din cazuri; cefalee – 88%, astenie – 80%, inapetență – 46%, greață – 59%, vomă – 59%, dureri abdominale – 68% și hiperemia mucoaselor – în 87% din cazuri. Maladia s-a mai manifestat prin: conjunctivită, faringită, hiperemia feței, mărirea ganglionilor limfatici și diaree.

Diagnosticul clinic al infecției enterovirale s-a confirmat prin date clinice și paraclinice: analiza generală a sângelui și urinei. La pacienții cu meningită s-a efectuat puncția lombară, cu analiza citologică și biochimică a LCR, analiza bacteriologică a LCR.

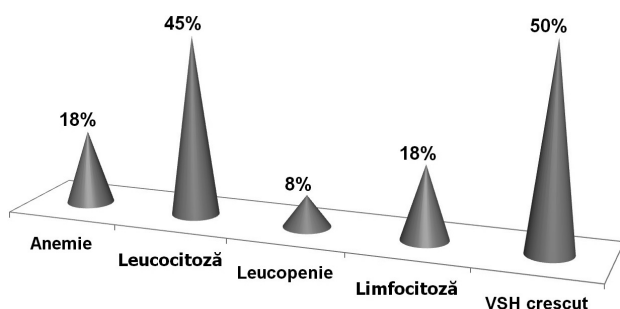


Figura 2. Modificările în hemoleucogramă la pacienții cu infecție enterovirală

Din figura 2 constatăm că 45% din pacienți prezintă leucocitoză și 50% – VSH crescut, 18% – anemie și limfocitoză și numai 8% din pacienți prezintă leucopenie.

În 13% din cazuri a fost efectuată puncția lombară cu pleiocitoză preponderent limfocitară: până la 100 celule pe mm^3 – 30%, 101-200 celule pe mm^3 – 30% și ≥ 201 celule pe mm^3 – 40%.

Pacienții din studiu au beneficiat de tratament complex: antibioterapie – în 97% din cazuri (dintre care cefalosporine – 60,5%), perfuzii intravenoase – la pacienții cu forme grave; desensibilizante, vitaminoterapie.

Concluzii

1. Infecția enterovirală a afectat mai mult bărbății (63% din cazuri), în comparație cu femeile (37%).
2. Cel mai frecvent diagnostic de trimitere în spital a fost infecția enterovirală (în 25% din cazuri) și IRA (în 20% din cazuri).
3. Morbiditatea prin infecția enterovirală este crescută în grupele de vârstă după 19 ani în 60% din cazuri și pînă la 3 ani – în 16% din cazuri.
4. Durata spitalizării pacienților cu infecție enterovirală a fost de la 1 până la 2 săptămâni în 48% din cazuri.
5. Antibioterapia nu a fost argumentată în toate cazurile.

Bibliografie

1. Bârluțu V. *Boli infecțioase*. Sibiu, 2008, p. 119-120.
2. Denis L., Antony S. *Harrison's Infectious Diseases*, 2010, p. 89-90.
3. Rusu G. *Boli infecțioase la copii*. Chișinău, 2012, p. 138-140.
4. Rusu G., Galețchi A., Maximenco E. *Protocol Clinic Național. Infecția enterovirală la copil*. Chișinău, 2008, p. 8.

5. Иванова В. В. *Инфекционные болезни у детей*. Москва, 2002.
6. Учайкин В. Ф. *Инфекционные болезни у детей*. Москва, 2011, с. 183-185.

Lilia Cojuhari, dr. în med., conf. univ.,
Catedra Boli Infecțioase FECMF
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. Ștefan cel Mare și Sfânt 163
Tel. 0(22)205343; mob. 069263301
E-mail: lilia_cojuhari@yahoo.com

TULBURĂRI FUNCȚIONALE ALE ESOFAGULUI ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ

Daniela POP¹, Dorin FARCĂU¹, Andrei DONEA²,
¹Univeristatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”,
Cluj-Napoca, România;
²IMSP Institutul Mamei și Copilului, R. Moldova

Summary

Functional disorders of the esophagus in pediatric pathology

The **aim** of this study was to evaluate the role of esophageal manometry in the diagnosis of (GERD) and achalasia in children. The study group had 17 patients aged 4 to 17 years evaluated using esophageal manometry for dyspeptic symptoms and dysphagia. The patients with GERD (n=11) with first grade reflux esophagitis had values of the LES pressure with an average $\pm SD = 23,82 \pm 10,67$ mmHg. For this parameter, in the patients with second grade reflux esophagitis we recorded values with the average $\pm SD$ of $22,12 \pm 7,05$ mmHg. The value of the LES pressure in patients with achalasia (n=3) was ranged 58-70 mmHg and the relaxation of the LES was incomplete in this category of children.

The manometric evaluation of the esophagus revealed hypotonic LES in the majority of the children with GERD. The value of the LES pressure didn't depend on the grade of the reflux esophagitis or the pH of the gastric content. The main manometrical change found in patients with achalasia was the incomplete relaxation of the LES after wet swallows. The normal esophageal peristalsis in the patients with achalasia suggests early stages of achalasia.

Keywords: manometry, gastro-esophageal reflux disease, LES.

Резюме

Функциональные нарушения пищевода у детей

В этом исследовании оценивалась роль манометрии пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ахалазии у детей. Основную группу составили 17 пациентов в возрасте 4-17 лет, оценивалась манометрия пищевода, диспепсические

явления и дисфагия. **Результаты.** Пациенты с ГЭРБ ($n = 11$) с рефлюкс-эзофагитом 1 класса имели значения давления внутреннего эзофагеального сфинктера (ВЭС) в среднем $\pm DS = 23,82 \pm 10,67$ мм рт. Для того же параметра у пациентов с рефлюксным эзофагитом 2 класса мы получили средние значения $DS = 22,12 \pm 7,05$ мм рт. Значения давления (ВЭС) у пациентов с ахалазией ($N = 3$) были в пределах 58-70 мм рт ст, ВЭС релаксации в этой категории больных является неполной.

Манометрические оценки пищевода показали наличие гипотонии ВЭС у большинства пациентов с ГЭРБ. Значение давления ВЭС не зависит от степени рефлюксного эзофагита или желудочного pH у исследуемых пациентов. Изменения основных показателей, обнаруженных у пациентов с ахалазией, была неполная релаксация ВЭС после глотания влажной пищи. Отсутствие изменений в перистальтике пищевода у пациентов с ахалазией предполагает наличие ранней стадии развития ахалазии.

Ключевые слова: манометрия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ВЭС.

Introducere

Manometria esofagiană este o metodă de diagnostic prin care se măsoară presiunea sfincterului esofagian inferior (SEI) și a sfincterului esofagian superior (SES), presiunea intraluminală și coordonarea activității musculare la nivelul esofagului [1-6].

În studiul de față a fost evaluat rolul manometriei esofagiene în diagnosticul bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) și al acalaziei la copii. De asemenea, s-au corelat modificările parametrilor manometrici cu modificările endoscopice, modificările pH-metriei esofagiene și prezența infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu BRGE.

Material și metodologie

Studiul a fost efectuat în Clinica Pediatrie III Cluj-Napoca; 17 manometrii esofagiene, la pacienți internați sau urmăriți ambulatoriu, care s-au prezentat pentru simptome dispeptice (vărsături, pirozis, epigastralgie) sau disfagie. Am împărțit pacienții în două grupuri, unul cuprinzând 11 pacienți cu BRGE și unul format din 6 bolnavi evaluați pentru disfagie (pentru solide și/sau lichide) și simptome dispeptice și la care s-a înlăturat suspiciunea unei tulburări de motilitate esofagiană.

Cei 11 pacienți, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani (media vârstei $\pm DS = 12,09 \pm 3,67$), 5 băieți, au fost diagnosticați cu BRGE pe baza datelor clinice și a rezultatelor endoscopiei digestive superioare și/sau de pH-metrie esofagiană/24 ore.

Cei 6 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 13 ani, 3 băieți) din al doilea grup au fost inițial evaluați prin endoscopie digestivă superioară, examen radiologic al tractului digestiv cu substanță de contrast și prin ultrasonografie. Pe baza acestor investigații, la 4

pacienți s-a ridicat suspiciunea de acalazie. La unul dintre cei 6 s-a înregistrat neurofibromatoza tip I, fiind evaluat în serviciul nostru pentru disfagie.

Pacienții au fost supuși la repaus digestiv timp de 8 ore înainte de efectuarea manometriei esofagiene. Am utilizat pentru sedarea pacienților în 3 cazuri midazolamul (0,2 mg/kg), influența acestuia asupra presiunii esofagiene fiind minimă sau inexistentă [1, 2].

Aparatul utilizat pentru manometria esofagiană a fost compus dintr-un cateter multilumen, sistem de perfuzare, traductori de presiune și un aparat de înregistrare. S-au utilizat catetere multilumen, cu orificii dispuse radial și perfuzate cu apă. Orificiile au fost plasate la distanța de 2-5 cm unul de altul. Capilarele cateterului au fost perfuzate de o pompă pneumohidraulică, cu o rată de perfuzie de 0,5 ml/min/orificiu. Datele au fost înregistrate pe un computer, ceea ce a permis prelucrarea ulterioară a traseului de manometrie și interpretarea rezultatelor.

Cateterul de manometrie a fost introdus prin orificiul nazal în tubul digestiv, până când senzorii de presiune au fost poziționați în stomac, și s-a înregistrat presiunea bazală gastrică. Cateterul a fost retras încet (*station pull-through tehnică*, 0,5 cm în 30-60 secunde), până când canalul de înregistrare proximal a ajuns la nivelul SEI (o zonă de presiune înaltă între stomac și esofag). S-a măsurat astfel presiunea bazală a SEI, iar apoi a fost apreciată relaxarea SEI după deglutiții umede. Au fost înregistrate de la 5 până la 10 deglutiții, pentru a aprecia peristaltica de la nivelul corpului esofagian (amplitudinea, durata și viteza undelor). De asemenea, a fost înregistrată presiunea SES.

Opt pacienți cu BRGE au fost investigați, anterior manometriei esofagiene, prin pH-metrie esofagiană distală/24h (pH-metru de producție autohtonă – *Gadion[®]*) și endoscopie digestivă superioară (endoscop *Olympus GIFXQ20*). Gradul esofagitei de reflux a fost apreciat pe baza clasificării Savary-Miller [3]. Prezența infecției cu *Helicobacter pylori* a fost obiectivată cu ajutorul testului rapid al ureazei.

Analiza statistică a rezultatelor a constatat în calcularea valorii medii, a deviației-standard, a valorilor minime și maxime și a medianei, pentru parametrii cantitativi, și a distribuției procentuale, pentru parametrii calitativi. Am utilizat testul Student pentru compararea variabilelor independente înregistrate la loturile studiate. S-a considerat ca prag de semnificație statistică valoarea $p < 0,05$.

Rezultate

Am înregistrat valorile medii ale presiunii SEI pentru toți cei 11 pacienți cu BRGE intrați în studiu. Valorile medii ale acestui parametru au fost cuprinse

între 10,3-40 mm Hg. Media \pm DS a valorilor obținute a fost de 23,21 \pm 9,16 mm Hg, iar mediana – de 23,5 mm Hg. Șapte dintre cei 11 pacienți cu BRGE au avut valori ale presiunii SEI mai mici decât cele normale.

Pacienții cu esofagită de reflux grad 1 au avut valori ale presiunii SEI cuprinse între 10,3 și 40 mmHg, media \pm DS=23,82 \pm 10,67 mm Hg. Pentru același parametru, în cazul pacienților cu esofagită de reflux grad 2 am obținut valori cuprinse în limitele 15-30 mm Hg, iar media \pm DS a fost de 22,12 \pm 7,05 mm Hg. Nu am constatat diferențe statistic semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește valoarea presiunii SEI ($p=0,78$). Printre pacienții cu esofagită de reflux grad 1 am înregistrat valori mai mici decât cele normale la un număr de 4/7 pacienți, iar printre cei cu esofagită de reflux grad 2, pe când 3/4 pacienți au avut valori mai mici decât cele normale.

Am depistat la 7/11 (63,63%) pacienți cu BRGE prezența infecției cu *Helicobacter pylori*. Valoarea medie \pm DS a presiunii SEI la pacienții *Helicobacter pylori* pozitivi a fost de 19,9 \pm 7,52 mm Hg, iar a bolnavilor *Helicobacter pylori* negativi a fost de 29 \pm 9,83 mm Hg. Nu am înregistrat diferențe statistic semnificative ale valorilor presiunii bazale a SEI în funcție de infecția cu *Helicobacter pylori* ($p=0,11$). Printre pacienții *Helicobacter pylori* pozitivi, la 5/7 pacienți am înregistrat presiuni bazale ale SEI mai mici decât cele normale. La bolnavii la care nu s-a demonstrat infecția cu *Helicobacter pylori*, am înregistrat hipotonia SEI în 2/4 cazuri.

Doi dintre cei 4 pacienți cu RGE acid au avut valori ale presiunii SEI mai mici decât cele normale. Unul dintre pacienții cu RGE mixt prezenta hipotonia SEI.

La un singur pacient din acest grup amplitudinea contracțiilor în corpul esofagian a fost redusă, la restul amplitudinea, durata și viteza contracțiilor în corpul esofagian fiind normale.

Presiunea SES a fost investigată doar la 7 pacienți, valorile fiind cuprinse între 37 și 95 mm Hg, cu o medie \pm DS de 56,85 \pm 18,67 mm Hg și mediana=57 mm Hg.

Rezultatele manometriei esofagiene la cel de-al doilea grup de pacienți a relevat la unul dintre ei prezența parametrilor manometrici normali, cu excepția unei presiuni mai mari a SES, fără a se depista endoscopic, radiologic sau ecografic alte modificări patologice care să explice simptomatologia digestivă. Acest pacient a fost diagnosticat cu disfagie psihogenă. O altă pacientă evaluată prin manometrie esofagiană pentru disfagie a fost una cunoscută cu diagnosticul de neurofibromatoză tip I. Manometria esofagiană a relevat presiunea normală a SEI, peristaltică esofagiană normală și valori crescute ale presiunii SES.

Trei dintre pacienții din cel de-al doilea grup au fost diagnosticați cu acalazie prin manometrie

esofagiană. La cel de-al patrulea pacient la care s-a ridicat suspiciunea de achalazie, rezultatele traseelor de manometrie nu au putut fi interpretate din cauza lipsei de complianță a pacientului.

La unul dintre pacienții evaluați prin manometrie și diagnosticați cu acalazie, s-au înregistrat valori ridicate ale presiunii SEI (valoarea medie – 58 mm Hg). S-au înregistrat relaxări incomplete ale SEI după deglutiții umede. Amplitudinea, durata și viteza undelor de contracție din corpul esofagian au fost normale. S-au înregistrat valori crescute ale presiunii SES (valoarea medie 80 mm Hg).

Un alt pacient inclus în acest studiu prezenta parametri manometrici atipici, sugerând fie o acalazie timpurie, fie un spasm esofagian difuz. Presiunea bazală a SEI era normală, iar relaxarea după deglutiții umede era completă. S-au înregistrat contracții de amplitudine înaltă a SEI cu durată variabilă (aproximativ 5 secunde). Am înregistrat, de asemenea, unde de contracție antiperistaltice intermitente, de amplitudine înaltă, în esofagul distal. După 4 luni s-a efectuat o nouă înregistrare manometrică, evidențiindu-se relaxări incomplete ale SEI și contracții de amplitudine joasă în corpul esofagian, parametri tipici acalaziei. Presiunea de la nivelul SES a fost normală.

La cel de-al treilea pacient diagnosticat cu acalazie s-a înregistrat o presiune maximă a SEI de aproximativ 70 mm Hg. Relaxarea SEI după deglutiții umede a fost incompletă. Peristaltica de la nivelul corpului esofagian a fost normală. Undele de contracție de la nivelul corpului esofagian erau conduse cranio-caudal, cu amplitudine normală. De asemenea, s-a constatat hipertonia SES.

Concluzii

1. Evaluarea manometrică esofagiană a relevat prezența hipotoniei SEI la majoritatea pacienților cu BRGE.
2. Majoritatea pacienților cu BRGE care asociau infecție cu *Helicobacter pylori* prezentau hipotonia SEI.
3. Valoarea presiunii SEI nu a depins de gradul esofagitei de reflux sau de pH-ul conținutului gastric refluat la pacienții studiați.
4. Principala modificare manometrică depistată la pacienții cu acalazie, intrați în studiul nostru, a fost relaxarea incompletă a SEI după deglutiții umede.
5. Absența modificărilor de peristaltică esofagiană la pacienții cu acalazie evaluați sugerează prezența unor stadii incipiente de acalazie.

Bibliografie

1. Dolder M., Tutuian R. *Laboratory based investigations for diagnosing gastroesophageal reflux disease*. In: Best Pract. Res. Clin., 2010; nr. 24, p. 787-798.

2. Farcău D., Catinean A., Fufezan O., Nanulescu M., Valean C. *Utilizarea pH-metriei esofagiene distale/24h pentru diagnosticul refluxului gastroesofagian în pediatrie*. În: Rev. Rom. Pediatr., 1999; nr. 2, p. 24-29.
3. Gideon R.M. *Manometry: technical issues*. In: Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am., 2005; nr. 15, p. 243-55.
4. Murray J.A., Clouse R.E., Conklin J.L. *Components of the standard oesophageal manometry*. In: Neurogastroenterol. Motil., (2003), nr. 15, p. 591-606.
5. Salvador R., Dubecz A., Polomsky M. et al. *A new era in esophageal diagnostics: the image-based paradigm of high-resolution manometry*. In: J. Am. Coll. Surg., 2009; nr. 208, p. 1035-1044.
6. Walamies M.A. *Perception of esophageal manometry* In: Diseases of the Esophagus, 2002, nr. 15, p. 46-49.

Andrei Donea,

Tel.: 069381844; doneaandrei@gmail.com

POLIMORFISMUL CLINIC AL BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Alina SCURTU,

Catedra Medicină Internă Semiologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Clinical polymorphism of gastroesophageal reflux disease

High polymorphism is observed in the symptomatology of GERD. However, all the symptoms can be divided into typical, specific to this pathology, atypical and general. Together with the common symptoms, there are symptoms able to dissimulate the main disease (broncho-pulmonary, cardiac, otolaryngological, hematological etc.). For a correct diagnosis clinicians should be aware of “masks” of GERD manifestations.

Key words: *heartburn (pyrosis), cough, dysphonia, retrosternal pain, anemia, GERD.*

Резюме

Клинический полиморфизм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Отмечается большой полиморфизм в симптоматологии ГЭРБ. Однако все симптомы могут быть разделены на типичные, характеризующие данную патологию, атипичные и общие. Наряду с этим часто встречаются симптомы, которые скрывают основное заболевание (бронхолегочные, кардиальные, отоларингологические, гематологические и т.д.). Для правильной диагностики практикующие врачи должны знать «маски» проявления ГЭРБ.

Ключевые слова: *изжога, кашель, дисфония, боль за грудиной.*

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este o entitate clinică independentă, cauzată de mecanisme complexe de perturbare a motilității tractului gastro-intestinal superior cu retropulsia conținutului gastric sau intestinal în esofag. Boala decurge cu diverse simptome (esofagiene și extraesofagiene), însoțite sau nu de leziuni ale esofagului, esofagita de reflux reprezentând consecința acesteia.

Refluxul gastroesofagian poate avea loc și la persoanele sănătoase. La sănătoși pe parcursul perioadei diurne se retropulsează conținutul gastric spre esofag de circa 20-30 de ori. Durata unei secvențe de reflux nu trebuie să depășească 5 minute. Putem vorbi despre reflux gastroesofagian patologic atunci când episoadele de reflux se repetă cu frecvență de peste 50 episoade în 24 de ore sau pacientul prezintă pirozis mai frecvent decât o dată pe săptămână, la un pH în esofag < 4,0 pe parcursul unei ore și această simptomatică este prezentă cel puțin 3 luni.

Actualmente este cunoscut faptul că pirozismul este un simptom caracteristic al esofagitei peptice (EP), care rezultă din boala de reflux gastroesofagian. BRGE este o afecțiune a esofagului, datorată retrogradării conținutului gastric și /sau duodenal, cu o prevalență și severitate în creștere, și se manifestă prin simptome tipice digestive, sau atipice – extradigestive. Principalul și cel mai frecvent simptom al BRGE este pirozismul, care se întâlnește, de obicei, în forma peptică a maladiei și constituie 75-80% din cazuri. În 20-25% cazuri se întâlnește reflux duodeno-gastroesofagian alcalin și, de obicei, în această formă pirozismul nu se întâlnește.

Cauza principală de dezvoltare a BRGE este dereglarea mecanismului antireflux: incompetența sfincterului esofagian inferior (SEI), unghiul His obtuz și dispariția plicii Gubarev. De asemenea, o importanță majoră are scăderea motricității esofagiene, îndeosebi în faza interdigestivă, prin aceasta se reduce clearancele esofagian. Un rol deosebit de important în declanșarea BRGE îl joacă factorul de agresiune al acidului clorhidric, sărurilor biliare și fermeților proteolitici ai sucului pancreatic, care distrug factorul de protecție a esofagului, alcătuit din mucopolizaharide, bicarbonați etc. Distrugerea factorului de protecție a esofagului face posibilă retrogradarea protonilor de hidrogen în spațiul intercelular, provocând o inflamație chimică, aseptică, manifestată clinic prin pirozis, durere retrosternală postprandială, deglutiție dureroasă (odinofagie) sau dereglarea tranzitului esofagian (disfagie). Deseori BRGE are manifestări extradigestive.

BRGE nedagnosticată la timp evoluează în 8-10% în esofagul Baret (metaplazia epitelului esofagian de tip intestinal), care, la rândul său, în primii 5 ani evoluează în adenocarcinom în 5-8% cazuri, iar

după o durată de peste 5 ani evoluează în displazie de divers grad și adenocarcinom esofagian – până la 30% cazuri.

BRGE este o patologie răspândită, cu frecvența în ascensiune. În ultimii ani s-au aprofundat cercetările atât în domeniul clinic, cât și în cel epidemiologic al BRGE. În 1997, în Genvale, la Congresul Internațional al Gastroenterologilor, a fost trasată axioma că gastroenterologia secolului 21 va fi consacrată BRGE. Importanța acestui postulat este dictată de răspândirea înaltă, cu tendința de creștere a acestei patologii. După diverse surse, până la 40-60% din populație suferă de această patologie, simptomul cel mai frecvent și important al BRGE fiind pirozitul, care se întâlnește până la 60% din populația europeană și până la 50% din cea americană.

Răspândirea BRGE este neuniformă, cu mari variații. Morbiditatea prin esofagită de reflux diferă în funcție de regiunea geografică: 1% în Senegal, 23% în Marea Britanie, 70% în China, 88% în Iran, fiind una dintre cele mai frecvente afecțiuni ale tractului gastrointestinal. Interesul sporit al specialiștilor în gastroenterologie pentru esofagita de reflux este condiționat de faptul că ea afectează 3-5% din populație, e urmată de complicații grave (hemoragii esofagiene extinse; stenoza esofagiană; esofag Barrett etc.), manifestări atipice (expresii ale complicațiilor extradigestive) importante prin severitate și consecințe grave (cu incidența de 1/3 din toți pacienții cu BRGE).

Medicina s-a preocupat să evalueze răspândirea simptomului pirozitol ce însoțește refluxul gastroesofagian: 15% din populație are arsuri lunar, 14% simte arsuri săptămânal, iar 7% dintre oameni sunt deranjați în fiecare zi de arsuri [38]. Când în refluxul gastroesofagian, prin endoscopie, se descoperă o modificare a mucozității esofagului din cauza urcării anormale a conținutului cu aciditate din stomac, atunci boala se numește *esofagită de reflux*. Cam 40% dintre oamenii afectați de reflux nu au esofagită, dar simt arsuri, exprimate prin boala de reflux gastroesofagian, endoscopic negativă.

În Republica Moldova afecțiunea este mai frecventă decât se raportează, deși prevalența BRGE nu este precizată, pe de o parte, datorită simptomatologiei clinice polimorfe, iar pe de altă parte, datorită metodelor de explorare paraclinică necesare confirmării diagnosticului. Acestea se efectuează numai în cazurile selecționate în clinice dotate cu aparatul necesar (endoscopia digestivă, biopsia esofagiană și examenul histologic, manometria esofagiană și pH-metria timp de 24 de ore).

Tabloul clinic al BRGE este determinat de manifestările clinice tipice maladiei, de asemenea de

un șir de semne atipice și deseori acompaniate de simptome de alarmă.

Manifestările tipice – *pirozitul, regurgitația, odinofagia (degluțiția dureroasă)* – au semnificația simptomatică a modificărilor inflamatorii înalte (faringo-esofagiene) în BRGE. *Eructația și sialoreea* sunt nespecifice afecțiunii, dar cu semnificație similară precedentelor în BRGE.

Complicațiile comportă simptomatologie specifică (disfagie, durere retrosternală, hemoragii disgestive superioare) condițiilor specifice (stenoze, ulcere, sindrom Barrett), unele simptome având semnificația semnalului de alarmă (scăderea în greutate, anemiile severe, disfagia).

Manifestările atipice – *simptomele atipice (extraesofagiene)* – sunt cel mai frecvent extradigestive; se întâlnesc la aproape o treime dintre bolnavii cu BRGE și sunt în mod obișnuit expresia complicațiilor extradigestive ale BRGE. Importante prin invalidanță și consecințele potențialului evolutiv al epifenomenelor lezionale pe care le relevă, sunt cele raportate patologiei pulmonare, în sfera ORL sau manifestărilor cardiace.

Durerea toracică noncardiacă (DTNC): în 1967 H.J. Kemp și W. Linkoff au demonstrat existența stenocardiei fără aterosleroza coronarelor. În 1973 H.J. Kemp a propus termenul „sindromul X”, criteriile acestuia fiind: 1) angina pectorală; 2) semne ale ischemiei cardiace la testele de încărcare; 3) coronare intacte. O potențială de origine esofagiană a durerii toracice noncardiace recurente a fost luată în considerație de când William Osler pentru prima dată a sugerat, în 1892, că spasmul esofagian poate cauza aceste simptome. Totuși, mai multe studii recente indică faptul că hipersensibilitatea la acid a fost sugerată ca mecanismul esențial la acești pacienți.

BRGE este cauza cea mai frecventă a DTNC. Refluxul gastroesofagian s-a manifestat în 25-60% din pacienți cu DTNC primar depistată.

Inițial, poate fi dificil de diferențiat durerea toracică asociată cu BRGE de angorul pectoral tipic. Durerea toracică asociată cu BRGE poate fi de constrângere sau arzătoare după caracter, cu localizare substernală și poate iradia în spate, gât, maxilar sau brațe. Durerea se poate agrava postprandial și poate trezi pacientul din somn. Efortul fizic poate exacerba BRGE, rezultând o durere toracică ce nu poate fi diferențiată de durerea cauzată de afectarea coronarelor. Simptomele pot dura de la minute la ore și sunt des ușurate de antacide și supresori ai acidității gastrice.

Fiind pusă sarcina diferențierii durerii toracice cauzate de BRGE de durerea coronariană, clinicianul trebuie permanent să o excludă inițial pe cea de a

doua, înainte de a purcede la diagnosticul celei de întâi. La etapa actuală, problema poate fi rezolvată prin metoda de înregistrare a Ph-esofagian și ECG simultan în 24 de ore.

Manifestări ORL

Este evident că BRGE poate fi asociată cu semne și simptome de *laringită cronică*. Aceasta este numită „laringita de reflux”, „ORL reflux”, sau mai recent ca „reflux laringo-faringeal”. Simptomele laringiene asociate cu BRGE pot include răguseala, tusea, arsuri sau durere în gât, disfonie și senzația de nod în gât, laringospasm (vezi imaginea).



Laringita de reflux: ulceratii și granuloame

Manifestările pulmonare ale BRGE pot fi întâlnite atunci când refluxul se manifestă trenant, cu volume semnificative care se pot asocia regurgitației. Tulburările reflexelor cu operabilitate locală protectivă, favorizate de leziuni chiar minime inflamatorii favorizează regurgitarea, uneori semnificativă, de volum refluxat în căile aeriene, consecințele patologice respiratorii atingând uneori cote de severitate considerabilă. Se consideră că aproape 80% din bolnavii astmatici sunt dintre cei cu BPOC și fibrozele pulmonare confirmă simptomele și probează RGE.

Independent însă de aspectul comorbid al fenomenului asocierii patologiei pulmonare cu BRGE, subliniat în cele câteva referiri asupra incidenței și comentat ca fundamentare în etiopatogeneza (din perspectiva factorilor generatori ai RGE), acesta trebuie discutat și în termenii relației inverse. Menționăm că BRGE și regurgitarea refluxatului în căile aeriene developează tablouri clinice diverse. Tusea cronică, fără suport aparent, „surprinzătoare” uneori prin caracterul nocturn poate releva RGE. Hemoptiziile se pot asocia în acest cadru simptomatic. Pneumopatiile acute recurente reprezintă o altă formă de manifestare a bolii de reflux gastroesofagian.

Astmul bronșic simptomatic BRGE și-a dobândit statut legitim, fiind acceptat ca o realitate autonomă și diferită de cea a agravării evoluției clinice a afecți-

unii în contextul BRGE. Bronhospasmul în relație cu acțiunea iritantă a aspiratului acid la nivelul căilor aeriene, respectiv reflexele vagale esobronșice, par să reprezinte principalele elemente cu valoare patogenetică ale entității.

Modificarea modelului evolutiv simptomatic, cu paroxisme dispneizante recurente și instalarea precipitată a insuficienței ventriculare drepte poate surveni în contextul RGE ocult la un bolnav cu boală pulmonară obstructivă cronică, aspirația traheobronșică a conținutului acid alterând profund, prin mecanisme iritative locale, constanțele mecanice de timp. Prin aceleași mecanisme, precum și prin leziunile distructive ale căilor aeriene refluxul modifică complex amplexarea colapsului dinamic și stimulează rata migrării nefavorabile a punctului de presiuni egale, cu alterarea severă a performanțelor ventilatorii. Toate acestea justifică demersuri de diagnostic complexe și responsabile.

În anul 2002, la Congresul internațional al gastroenterologilor din Los-Angeles a fost propusă clasificarea BRGE:

1. BRGE erozivă/endoscopic pozitivă, BRGE cu esofagită
2. Nonerozivă/BRGENE/-endoscopic negativă, fără esofagită
3. Esofagul Barret /metaplazia intestinală a epitelului distal al esofagului.

Analizând multitudinea simptomelor BRGE, conform Consensului din Montreal în 2005 au fost evidențiate următoarele sindroame ale BRGE:

1. *Sindroame tipice de RGE*:
 - Sindromul de reflux
 - Sindromul durerii toracice noncardiac.
2. *Sindroame cu alterarea esofagului*:
 - Esofagita de reflux
 - Stricturea esofagiană de reflux
 - Esofagul Barret
 - Adenocarcinom al esofagului.
3. *Sindroame extraesofagiene* (clasificarea manifestărilor BRGE după consensul din Montreal 2005).
4. Legătura cu BRGE e demonstrată:
 - Sindromul tusei de reflux
 - Sindromul laringitei de reflux
 - Sindromul astmului de reflux
 - Sindromul de reflux cu erozia dentară.
5. Legătura cu BRGE se presupune:
 - Faringită
 - Sinuzită
 - Fibroză pulmonară idiopatică
 - Otită medie recidivantă.

Concluzii

BRGE poate fi manifestată printr-un tablou clinic neînsemnat, iar uneori procesul patologic poate îmbrăca forma unei maladii severe cu evoluție

atipică, cu complicații grave (hemoragii, perforația esofagului, cancer esofagian), cu sfârșit letal. Deseri complicațiile pulmonare și cardiace afectează calitatea vieții pacienților și provoacă deficiențe de diagnostic. Aceste argumente le-au permis savanților să trateze BRGE drept maladie a secolului XXI.

Bibliografie

1. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. *An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report*. In: Gut., 1999, vol. 44, suppl. 2, p. S1-S16.
2. Gheorghe L., Gheorghe C. *Boala de reflux gastroesofagian*. În: Vademecum în gastroenterologie. București: Editura NEMIRA, 2002, p. 13-21.
3. Lupașcu Iu., Dumbrava V.-T., Romanciuc I., *Boala de reflux gastroesofagian*, Chișinău, 2002, 112 p.
4. Рапопорт С.И. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (Пособие для врачей). Москва: ИД „МЕДПРАКТИКА-М”, 2009, 12 с.
5. Vakil N., van Zanden S., Kahrilas P. et al. *The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus*. In: Am. J. Gastroenterol., 2006, vol. 101, no. 8, p. 1900-1920.
6. Bor S., Lazebnik L., Kutarcioglu G. et al. *The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2006, vol. 40, suppl. 4, p. S199.
7. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. *Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвалы к Монреалю*. В: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2007, № 5, с. 4-10.
8. Toros S.Z., Toros A.B., Yuksel O.D. et al. *Association of laryngopharyngeal manifestations and gastroesophageal reflux*. In: Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 2009, vol. 266, no. 3, p. 403-409.
9. *Boala de reflux gastroesofagian: manifestările clinice atipice și impactul ei asupra calității vieții pacienților*. Istrati V., Scurtu A., Bodrug N., Scorpan A., Hotineanu R., Manea D. În: Curierul medical, 2010, nr. 3, p. 78-81.
10. *Rolul pH-metriei esofagiene monitorizate 24 ore în diagnosticarea bolii de reflux gastroesofagian*. A. Scurtu., V. Istrati., A. Scorpan., V.-T. Dumbrava. În: Curierul medical, 2012, nr. 3.
11. Scorpan A. *Corelațiile clinice, endoscopice și morfologice în boala de reflux gastroesofagian*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2005.
12. Касумов Н.А. *Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы*. В: Хирургия, 2007, № 4, с. 62-65.

Alina Scurtu, doctorand,
Catedra Medicina Internă Semiologie,
USMF „N. Testemițanu”,
Tel.: 069358542

HEMORAGIA GASTRICĂ ÎN BOALA RENDU-OSLER

Natalia STAVILA,
Cristina OLEINEAC, Adela ȚURCANU,
Clinica medicală nr. 4, disciplina
Gastroenterologie și Hepatologie,
Universitatea de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

Summary

The gastric hemorrhage in the patients suffering from Rendu-Osler disease

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare autosomal-dominantly inherited disease caused by heterozygous mutations in the genes involved in the transforming growth factor- β family signaling cascade that occurs in approximately one in 5000 to 8000 people. The gastrointestinal bleeding is the most frequently type of bleeding met after epistaxis, in the patients suffering from HHT. In this article we highlight the modern view of the physiopathology, clinical and laboratory diagnostic and treatment of HHT. Therefore we focus on the involvement of gastrointestinal tract in patients with HHT. We also report here a case of a patient suffering from HHT, developing inappropriate clinical manifestations, evaluated and managed in our hospital.

Although, the gastrointestinal involvement in patients with HHT occurs particularly in later years, it is a common manifestation that needs prompt therapeutical interventions, unless having fatal consequences for the patient.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, gastrointestinal bleeding, epistaxis.

Резюме

Желудочное кровотечение как проявление болезни Рандю-Ослера

Наследственная геморрагическая телангиэктазия – редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией развития сосудов и разнообразием клинических проявлений. Несмотря на лучшее понимание механизмов болезни и внедрение новых методов ее диагностики, наследственная геморрагическая телангиэктазия не до конца оценивается клиницистами, часто оставаясь нераспознанной, вплоть до появления тяжелых, порой жизнеугрожающих состояний. Может проявляться гематологическими, неврологическими, легочными, кожными изменениями, затрагивать желудочно-кишечный тракт. Во многих случаях клиника ограничивается лишь рецидивирующими носовыми кровотечениями. В данной статье мы представляем случай больного с желудочным кровотечением как проявление болезни Рандю-Ослера, обсуждаем патогенетические механизмы клинических проявлений и, отталкиваясь от них, рассматриваем возможные подходы к лечению.

Ключевые слова: наследственная геморрагическая телангиэктазия, желудочно-кишечные кровотечения, болезнь Рандю-Ослера.

Introducere

Vom începe acest raport în mod nestandard, și anume cu prezentarea unui caz clinic care ne-a implicat în cercetarea acestei teme și ne-a elucidat o serie de aspecte a acestei patologii. Așadar, un bolnav de 22 de ani s-a adresat la o unitate de urgență medicală cu durere retrosternală severă, însoțită de transpirații reci și astenie pronunțată. Bolnavul a fost suspectat cu infarct miocardic, i s-a efectuat ECG, stabilindu-se diagnosticul de infarct miocardic pe peretele anterior la ventriculului drept. După tratament a fost externat și a urmat tratament ambulatoriu pentru stenocardie. Până la acest moment cazul dat este clar, doar că apare o întrebare: *Nu este oare acest bolnav prea tânăr pentru infarctul miocardic?*

În vizorul nostru bolnavul apare peste 9 ani, când din nou se adresează la o unitate de urgență medicală cu hemoragie a tractului digestiv superior, care a fost suspectată ca ulceroasă, desi la examenul endoscopic nu a fost observat ulcerul gastric. *De ce oare?*

Cercetând minuțios bolnavul, a fost observat că pe buze, limbă, nas, frunte sunt prezente telangiectazii. Din anamneză s-a mai aflat că bolnavul, sora sa și fiica suferă de epistaxis; la examinarea lor au fost observate telangiectaziile cavității bucale. Astfel, a fost suspectată boala Rendu-Osler. Am evaluat criteriile de diagnostic (redate mai jos) și acest tânăr s-a încadrat în boala Rendu-Osler veridică (întrunește 3 criterii).

Analiza retrospectivă a acestui caz ne-a permis să presupunem că, posibil, infarctul miocardic apărut la acest băiat este legat cu boala Rendu-Osler, datorită coronarotrombozei, ca urmare a telangiectaziilor vasculare, iar la examenul endoscopic nu s-a depistat nișa ulceroasă.

Prin acest caz atragem atenția specialiștilor la importanța examinării subiective, a anamnezei bolii și vieții bolnavului, precum și a examenului obiectiv detaliat care, cu certitudine, ne va direcționa corect spre diagnostic.

Cercetând literatura de specialitate, am observat că hemoragia gastrică este ca o manifestare a bolii Rendu-Osler, iar telangiectaziile sunt sursa hemoragiilor diferitelor părți ale stomacului și intestinelor. Hemoragiile gastrointestinale survin la 10-40% din pacienți după vârsta de 35 de ani [5]. Pe când hemoragia gastrică izolată se depistează mai rar, dar se poate repeta la același bolnav de mai multe ori. J. Weingart a descris un bolnav care de 48 de ori a suportat hemoragie gastrică. Boala Rendu-Osler ca

o cauză de hemoragie gastrică poate fi suspectată în lipsa anamnezei ulceroase, lipsa epigastralgiilor și dispepsiei, la prezența telangiectaziilor feței.

Boala nu este foarte răspândită, cu toate acestea se găsește aproape în toate țările lumii, inclusiv în mai multe grupuri etnice și rasiale. S-a relevat faptul că în populațiile studiate, afecțiunea se înregistrează mai frecvent decât se credea anterior. În unele studii, frecvența bolii s-a estimat la 1 caz la 50 000 de locuitori, în altele – 1:2351. S-a studiat frecvența de apariție în raport cu grupele de sânge, cu obținerea următoarelor rezultate: 0 (I) – 37,8%, A (II) – 31,4%, în (III) – 23,1%, AB (IV) – 7,7%. Rh negativ a fost detectat la 12,9% din pacienți. S-a constatat, la fel, faptul că la pacienții cu grupa sanguină 0(I) manifestările predominante au fost sindromul hepatolienal și hemoragiile gastrointestinale [3].

Ne-am propus să elaborăm o revistă a literaturii despre boala Rendu-Osler din aspectul gastroenterologic, având în vedere ca este o maladie rară, mai puțin cunoscută și deși mecanismele de dezvoltare sunt mai bine elucidate, totuși diagnosticarea acestei maladii este insuficientă, iar uneori chiar și nerecunoscută de cliniciști, dar evoluția ei fiind severă, sunt cunoscute cazuri fatale.

Generalități în boala Rendu-Osler

Prin definiție, sindromul Rendu-Osler-Weber, sau telangiectazia ereditară hemoragică (HHT), este o afecțiune rară, determinată genetic, care afectează vasele sangvine din tot corpul, cu o înaltă tendință de sângerare. HHT este o tulburare autosomal-dominantă, caracterizată prin displazie vasculară și hemoragie.

Până în prezent, se descriu patru forme genetice ale bolii. În prima opțiune (HHT1), se atestă mutația genei endoglinei. Se remarcă faptul că gena este situată pe brațul lung al cromozomului 9 (9q33-Q34, 1). A doua opțiune (HHT2) este cauzată de o mutație a genei ALK1 (activin-receptor-like kinaza I), care este situată pe cromozomul 12, în apropierea centromerului (12q11-Q19). În ambele tipuri de mutații rezultă al treilea tip – HHT 3. Endoglina și ALK1 reprezintă receptori pe suprafața celulelor implicate în mecanismele de semnalizare, mediate de factorul transformabil de creștere. Mutațiile din genele ALK1 și endoglin duc la scăderea concentrației lor pe suprafața celulelor. A patra opțiune este o formă rară, asociată cu polipoza juvenilă, este cauzată de o mutație în gena SHAD4.

Heterogenia genetică stă la baza heterogenității clinice. Malformațiile arteriovenoase pulmonare (AVMS) sunt mult mai frecvente în HHT1 decât în HHT2. În cea de-a doua variantă a bolii, există un început mai târziu decât cu NGT1. Prevalența mutației

AJKI s-a atestat la pacienții cu HHT2 și hipertensiune pulmonară primară. AVMS pulmonare sunt găsite și în HHT3. Malformații vasculare hepatice sunt frecvent observate la HHT2 la femei decât la bărbați. AVMS cerebrale sunt diagnosticate mai frecvent la pacienții HHT1. Din punct de vedere fiziopatologic, aceasta duce, probabil, la dereglări primare ale angiogenezei, în legătură cu patologia factorului de creștere, care afectează dezvoltarea și producția matricei țesutului conjunctiv, integritatea anatomică și funcțională a vaselor de sânge [1].

Fibrele de colagen, microfibrilele de elastină, membrana bazală reprezintă principalele elemente vasculare cu sarcină electrică pozitivă, la care are loc aderența plachetelor încărcate negativ și inițierea hemostazei primare. Însă interacțiunea dintre colagen și plăcuțele sangvine în cadrul acestei afecțiuni nu are loc, din cauza perturbărilor de sinteză a colagenului, vasele mici sunt formate doar din endoteliu, fără tunică și conjunctivă [2]. Astfel, în caz de lezare a acestor zone de vascularizație precară, se declanșează hemoragii greu controlabile, din cauza lipsei timpului vasculo-plachetar al hemostazei.

Acestei afecțiuni i se atribuie triada clasică de simptome: 1) anomalii vasculare, cum sunt telangiectaziile, angioame, anevrisme; 2) diateză hemoragică (mai ales sângerări nazale, frecvent recidivante); 3) model de moștenire autozomal dominantă [3]. Cele mai caracteristice schimbări vasculare sunt telangiectaziile situate în diferite părți ale pielii și mucoaselor. Acestea pot fi găsite pe față, pe aripile nasului, pielea de pe scalp, trunchi, vârful degetelor, la nivelul buzelor, limbii, gingiilor. Telangiectaziile ies la suprafața pielii, sunt ovale, în formă de stea. Cele mai tipice localizări sunt membranele mucoase ale septului nazal, zona Kisselbaha. La unii pacienți telangiectaziile sunt prezente în vagin, vezică, prin endoscopie pot fi identificate, de asemenea, în tractul gastrointestinal, în bronhii.



Figura 1. *Telangiectazii pe față*

Tabelul 1

Frecvența manifestărilor clinice la pacienții cu HHT

Epistaxis recurent	90%
Teleangiectazii cutanate	75%
Afectare hepatică/pulmonară	30-32%
Hemoragii gastrointestinale	15-20%
Malformații arteriovenoase cerebrale	9%

Caracteristicile telangiectaziei în faza extinsă a bolii sunt:

- sângerare;
- multiplicitate;
- predominant localizate în mucoase și piele;
- dispariția la presiune;
- creșterea numărului acestora (zeci sau sute) cu vârsta [5].

Implicarea sistemului digestiv în boala Ryndu-Osler

Una dintre manifestările clinice ale bolii – sângerările gastrointestinale – este observată la 15-20% din pacienți. Telangiectaziile sunt sursa hemoragiilor diferitelor părți ale stomacului, intestinelor, ficatului, pancreasului. Fiecare al zecelea pacient cu HHT poate fi diagnosticat cu ulcer peptic sau ulcer duodenal [6]. Conform unui studiu realizat de Goodenberger, sângerările gastrointestinale se dezvoltă la 25-30% dintre pacienții cu HHT. De obicei, se manifestă în al cincilea sau al șaselea deceniu de viață, leziunile pot apărea în orice parte a tractului gastrointestinal, deși acestea se implică cel mai frecvent la nivelul stomacului și intestinului subțire [7].

Sângerările gastrointestinale sunt manifestarea viscerală cea mai frecventă la pacienții cu HHT, apar mai târziu decât epistaxisul și a fost demonstrată prezența lor în ambele forme – HHT-1 și HHT-2 [8]. Prezența și numărul leziunilor detectate în stomac și duoden prin endoscopie superioară corelează cu depistarea leziunilor în jejun, deși leziunile tractului superior nu totdeauna sugerează neapărat prezența leziunilor mari jejunale [2].

La 30-60% din pacienții cu HHT sunt semne de lezare hepatică [6]. Hepatomegalia poate fi atribuită modificărilor vasculare specifice, hepatitei infectioase, de multe ori asociate cu un tratament hemotransfuzional anterior, cu hemosideroza secundară pe fundal de hemodializă pe termen lung și terapie cu fier [3].

Diagnosticul HHT

Nu orice individ cu sângerări nazale recurente, sau chiar și cu sângerări nazale familiale, va avea HHT, însă este important ca diagnosticul de HHT să fie luat în considerație în astfel de cazuri. Pentru a permite un nivel ridicat de suspiciune clinică fără a duce la subdiagnosticare, criteriile de diagnostic ale consensurilor

internaționale recente au fost dezvoltate pe baza celor patru criterii de sângerări nazale spontane recurente, telangiectazie cutaneo-mucoasă, implicarea viscerală și rudă de gradul întâi cu HHT [14].

Tabelul 2

Criteriile Curaçao (Shovlinet AL23)

1	Epistaxis: spontan, sângerări nazale recurente
2	Telangiectazii multiple, în locurile caracteristice: buze, cavitatea orală, degete, nas
3	Leziuni viscerale: telangiectazia gastrointestinală (cu sau fără sângerare), afectare pulmonară, afectare hepatică, dereglare cerebrală, afectare spinală
4	Istoric familial pozitiv la o rudă de gradul întâi cu boala Rendu-Osler

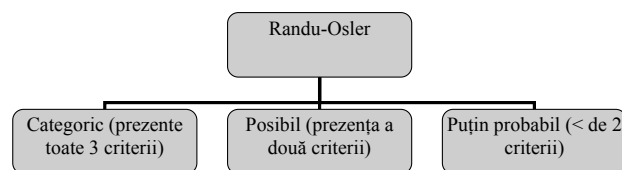


Figura 2. Criterii ale bolii Rendu-Osler

Sabba C. et al., în 2002 au cercetat 100 de bolnavi care, potențial, ar fi suferit de malformații arteriovenoase, dintre care 56 au întrunit toate criteriile pentru HHT – Rendu-Osler categorică, iar 10 – posibilă. Dintre acești 56 de bolnavi, la 48.2% prin USG Doppler color s-a diagnosticat afectarea hepatică (după TC – la 63.8%), iar din cei cărora li s-a efectuat endoscopia superioară – 64% sufereau de telangiectazii gastrice. Hemoragia gastrointestinală este cea mai frecventă formă de sângerare după epistaxis la pacienții cu HHT.

Diagnosticul instrumental se va axa pe:

- examenul radiologic al tractului digestiv superior denotă prezența unor defecte de umplere mobile, asemănătoare cu resturile alimentare, plicile mucoasei sunt păstrate (aceste defecte apar din cauza cheagurilor de sânge);
- aspectul tipic endoscopic conține niște angioame nodulare, care nu diferă ca formă și dimensiuni de telangiectaziile externe, la unii pacienți fiind înconjurate de un halo anemic. Pentru acești bolnavi este caracteristică hipociditatea gastrică.

Deși metodele de diagnostic în cazul suspiciunii de boală Rendu-Osler ca etiologie pentru hemoragia gastrică sunt informative și accesibile, uneori totuși diagnosticul sau este omis, sau este dificil de stabilit. Astfel, în cazul prezenței telangiectaziei cutanate se va recomanda *biopsia cu histologie* a pielii: vasele vor fi alcătuite numai din endoteliu, capilarele dilatate, lumenul venulelor îngustat, numărul celulelor adventive mărit.

Tratament

Ablația endoscopică repetată a leziunilor gastrointestinale poate fi folosită pentru a controla sângerarea pe termen scurt.

Metodele chirurgicale de tratament au un succes limitat, din cauza recurenței bolii, însă pot fi utile pentru terapia de urgență în hemoragia cauzată de leziuni discrete la nivelul mucoasei tubului gastrointestinal. În cazul anemiei fierodeficitare secundare, al pierderilor de sânge de la nivelul leziunilor vasculare ale HHT, este indicată utilizarea preparatelor orale cu fier; dacă sângerarea este destul de severă – transfuzii de sânge.

Agenții sistemici în terapia stopării hemoragiilor

Există dovezi din studii randomizate controlate despre beneficiul preparatelor estrogenice și al tamoxifenului în HHT; de asemenea, sunt rapoarte necontrolate sau serii de cazuri cu utilizarea acidului aminocaproic, a dozelor mari de acid trahexanic [16]. Pe lângă posibilele efecte benefice ale acestor agenți, trebuie să fie luat în considerație și efectul lor protrombotic, fiindcă pacienții cu HHT nu sunt protejați împotriva bolilor tromboembolice.

Într-un studiu controlat dublu-orb, randomizat, utilizarea zilnică pe cale orală a 50 de micrograme de etinilestradiol și 1 miligram de noretisteronă a dus la o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii la 10 pacienți care înainte aveau nevoie de transfuzia a 19 pachete de mase eritrocitare pe an.

Un studiu mai mic dublu-orb, controlat cu placebo, a explorat utilizarea orală de tamoxifen (20 mg / zi, timp de șase luni) la 21 de pacienți cu epistaxis din cauza HHT. A fost obținută o reducere semnificativă a frecvenței de epistaxis în grupul tratat cu tamoxifen, multe cazuri fiind însoțite fie de creșterea hemoglobinei, fie de reducerea necesarului de transfuzii.

Utilizarea de medicamente imunosupresoare (de exemplu, sirolimus, interferon), a fost asociată cu rezoluția telangiectaziilor observate mai devreme pe piele, mucoasa bucală și mucoasa tractului gastrointestinal superior.

Concluzii

1. Boala Rendu-Osler, ca o cauză de hemoragie gastrică poate fi suspectată în lipsa anamnezei ulceroase, lipsa epigastralgiilor și dispepsiei, la prezența telangiectaziilor pe față.
2. Sângerările gastrointestinale sunt manifestarea viscerală cea mai frecventă la pacienții cu HHT (după epistaxis), apar mai târziu decât epistaxisul și a fost demonstrată prezența lor în ambele forme – HHT-1 și HHT-2.

3. Metodele efective de diagnostic al hemoragiilor gastrice în HHT sunt examenul radiologic al stomacului, endoscopia superioară.

Bibliografie

1. Abdalla S.A., Geisthoff U.W., Bonneau D. et al. *Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2*. In: J. Med. Genet., Jul., 2003.
2. Begbie E., Wallace G.M.F., Shovlin C.L. *Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century*. In: M. Postgrad. Med. J., 2003; nr. 79, p. 18-24.
3. Guadalupe Garcia. *Tsao* Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)*. In: Journal of Hepatology, 2007, nr. 46, p. 499-507.
4. Haitjema T., Westermann C.J.J., Overtoom T.T.C. et al. *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Disease)*. In: Arch. Intern. Med., 1996; nr. 156, p. 714-719.
5. Proctor D.D., Henderson K.J., Dziura J.D., Longacre A.V., White R.I. Jr. *Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. In: J. Clin. Gastroenterol., Feb., 2005; nr. 39(2), p. 115-119.
6. Sabbà C., Pasculli G., Cirulli A. et al. *Rendu-Osler-Weber disease: experience with 56 patients*. In: Ann. Ital. Med. Int., 2002, Jul-Sep., nr. 17(3), p. 173-179.
7. Trembath R.C., Thomson J.R., Machado R.D. et al. *Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. In: N. Engl. J. Med., Aug. 2, 2001; nr. 345(5), p. 325-334.
8. World J. In: Gastroenterol., 2012, April 21; nr. 18(15), p. 1840-1844. Published online 2012 April 21.

Adela Țurcanu, dr. med.,

Clinica medicală nr. 4,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: adela_turcanu@yahoo.com

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE, ENDOSCOPICE ȘI MORFOLOGICE ALE MALADIILOR INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII

Olga TIGHINEANU, Ion MIHU, Victor RAȘCOV,
Institutul Mamei și Copilului

Summary

Clinical-evolutive, endoscopic and morphological peculiarities of inflammatory bowel diseases in children

The aim of our study is to characterize cases of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in terms of clinical onset, degree of activity, endoscopic and morphological appearance. The study group included 41 patients admitted

to the Department of Gastroenterology, Institute of Mother and Child Care within 2010-2012.

The main complaint of patients with UC was rectoragia in 94.5%, followed by diarrhea in 55.56%, associated with the febrile syndrome in 27.77%. Patients diagnosed with Crohn's disease presented diarrhea in 100%, and there was weight retardation in 80%. Abdominal pain was characteristic for both children with UC in 75%, and children with Crohn's disease in 80%. Clinical activity was assessed according to the indices of activity PUCAI and PCDAI. Endoscopic lesions characteristic of UC were: hyperemia, edema, change of the vascular pattern, mucosal friability, spontaneous bleeding, contact bleeding, single and multiple ulcers. Crohn's disease exhibited: change of the vascular pattern, contact bleeding, aphthoid ulcerations, follicles, cracks. Histological examination revealed the predominance of neutrophils in the lamina propria, mucus production, focal hemorrhages, cryptal atrophy.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Резюме

Клинико-эволюционные, эндоскопические и морфологические особенности воспалительных кишечных заболеваний у детей

Целью настоящего исследования было изучение и описание случаев язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) с точки зрения клинического дебюта, уровня активности, эндоскопических и морфологических проявлений. В исследование были включены 41 пациент, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии, ИОМД на протяжении 2010-2012 годов. Главной жалобой пациентов с ЯК было кровотечение из прямой кишки – 94,5% случаев, за которой следовала диарея – 55,6%, ассоциированная с лихорадочным синдромом в 27,8% случаев; в то время как у пациентов, диагностированных БК, была диарея – 100,0%, снижение уровня веса – 80%. Боли в животе были характерны как для детей страдающих ЯК (75%), так и для БК (80%). Клиническая активность была оценена согласно индексам активности PUCAI и PCDAI. В случае ЯК были обнаружены следующие эндоскопические проявления: гиперемия, отек, изменения сосудистого рисунка, рыхлость слизистой оболочки, спонтанные кровотечения, контактные кровотечения, одиночные или множественные язвы; в случае БК: изменения сосудистого рисунка, контактные кровотечения, афтозные изъязвления, фолликулы, трещины. Гистологическое исследование было отмечено преобладанием нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки, выработкой слизи, очаговыми кровоизлияниями, атрофией крипт.

Ключевые слова: воспалительные кишечные заболевания, болезнь Крона, язвенный колит.

Introducere

Bolile inflamatoare intestinale (BII), boala Crohn și colita ulceroasă reprezintă afecțiuni inflamatoare idiopatice ale tractului gastrointestinal, cu o patoge-

nie incomplet elucidată, dar sugerată printr-un răspuns imunologic inadecvat la antigenele intestinale (factor infecțios, parazitar, medicamentos, alimentar, alergic), la persoanele susceptibile genetic.

Turunen et al. (2003) au documentat aproape o dublare a ratei incidenței BII la copii și adolescenți în Finlanda, în perioada ultimilor 15 ani. Din dosarele medicale a două spitale universitare și o populație de studiu de 619 000 copii, între anii 1987 și 2003, cercetătorii au identificat 604 cazuri noi de BII (BC 203 cazuri și CU 317 cazuri), cu creșterea incidenței de la 3,9 la 100 000 în 1987 la 7,0 la 100 000 în 2003. Cel mai frecvent (33%) cu debut la copiii cu vârste cuprinse între 12 și 15 ani, și doar 5% din cazuri au fost la copii sub vârsta sub 3 ani. Heyman et al. (2005), în urma unui studiu prospectiv, cu un lot de studiu de 1370 copii cu BII, au remarcat că CU și BC sunt la fel de răspândite printre copii de vârstă fragedă (0-2 ani), ba mai mult: diagnosticul de BII este stabilit definitiv în 1% cazuri la copii cu vârsta de până la 1 an. Ca și în studiile anterioare, CU a fost mai frecventă în – 47% cazuri – la copiii cu vârstă de 3-5 ani, în timp ce incidența BC a crescut odată cu vârsta, atingând un nivel de 66% la 13-17 ani, iar agregarea familială a BII a fost observată la 3% din frați, 9% dintre părinți și 22% din rudele de gradul doi, anamneza eredocolaterală fiind pozitivă, în special la copiii cu CU (44%).

Colita ulceroasă și boala Crohn se caracterizează printr-un debut necaracteristic, în special la copiii de vârstă fragedă (0-2 ani), ba mai mult: diagnosticul de boală inflamatorie intestinală este stabilit definitiv doar în 1% din cazuri la copiii cu vârsta de până la 1 an.

Variabilitatea în vârstă de debut, extensia afecțării intestinale, severitatea simptomelor intestinale și a manifestărilor extraintestinale determină diverse patternuri de prezentare clinică, care necesită o abordare individuală a terapiei.

Scopul studiului este analiza cazurilor de colită ulceroasă și boală Crohn din punct de vedere al debutului clinic, particularităților clinice, gradului de severitate al bolii și al tipului leziunilor endoscopice și histologice.

Material și metode

Cercetarea a fost fundamentată pe un studiu prospectiv, ce-a inclus toți pacienții internați în secția de gastroenterologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2010–2012, cu diagnosticul de CU sau BC, stabilit în rezultatul anamnezei, examenului clinic, examenelor endoscopice și histologic. Pentru o precizare mai exactă a particularităților clinico-evolutive ale BII, copiii cercetați au fost departajați în funcție de vârstă în 4 subploturi: subplotul I, copii

de vârstă fragedă (4 luni – 3 ani); subplotul II – copiii preșcolari (4 ani – 7 ani); subplotul III – școlarul mic (8 ani – 12 ani) și subplotul IV – adolescenți (13 ani – 17 ani). Pentru aprecierea gradului de activitate a bolii, a fost folosit indicele de activitate PUCAI pentru CU (tabelul 1) și indexul de activitate PCDAI pentru BC (tabelul 2).

Tabelul 1

Indicele PUCAI (Pediatrics Crohn Disease Activity Index), după Harms, 1994

Nr.	Manifestări clinice/pa-raclince	Parametri	Punc-taj
1.	Dureri ab-dominate	– Absente	0
		– Ușoare, nu afectează activitatea cotidiană	5
		– Intense, cu afectarea activităților, nocturne	10
2.	Rectoragii	– Absente	0
		– Hemoragii minime (<50%)	10
		– Hemoragii moderate	20
		– Hemoragii abundente (>50%)	30
3.	Consistența scaunului	– format	0
		– semiformat	5
		– neformat	10
4.	Numărul de scaune în zi	– 0-2	0
		– 3-5	5
		– 6-8	10
		– >8	15
5.	Scaun nocturn	– nu	0
		– da	10
6.	Starea generală	– Bună, activități nelimitate	0
		– Gravitate medie, ocazional se afectează activitățile	5
		– Gravă, limitarea frecvenței a activităților	10

Tabelul 2

Indicele PCDAI (Pediatrics Crohn Disease Activity Index), după Harms, 1994

Nr.	Manifestări clinice/pa-raclince	Parametri	Punc-taj
1.	Dureri ab-dominate	– Absente	0
		– Ușoare, nu afectează activitatea cotidiană	5
		– Intense, cu afectarea activităților, nocturne	10
2.	Numărul de scaune în zi	– 0-1, lichide, fără sânge	0
		– 2, semiformate, cu striuri, sau 2-5 scaune lichide	5
		– Hemoragii abundente sau mai mult de 6 scaune lichide	10
3.	Starea generală	– Bună, activități nelimitate	0
		– Gravitate medie, ocazional se afectează activitățile	5
		– Gravă, limitarea frecvenței a activităților	10

4.	Greutatea	– Curbă ponderală în creștere sau stagnantă	0
		– Greutate stagnată, retard de 1-9%	5
		– Retard ponderal > 10 %	10
5.	Talia		
5.1	La stabilirea d-cului	– Scădere de < 1 scară (1 scară = 2 percentile)	0
		– Scăderea cu 1-2 scări	5
		– Scăderea > 2 scări	10
5.2	După tratament	– > - 1 DS (deviere sigmală)	0
		– < - 1 DS > - 2 DS	5
		– > - 2 DS	10
6.	Afectare perirectală	– Fără afectare sau papiloame cutanate	0
		– 1-2 fistule indolore, cu drenaj	5
		– Fistule active, cu drenaj, dureri la palpare sau abces	10
7.	Manifestări extraintestinale	– Absente	0
		– Un semn	5
		– Peste două manifestări	10
8.	Hematocritul		
8.1	Copii de sub 10 ani	>33	0
		28-32	2
		< 28	5
8.2	Fete 11-19 ani	>34	0
		29-33	2
		< 29	5
8.3.	Băieți 11-14 ani	>35	0
		30-34	2
		< 30	5
8.4.	Băieți 15-19 ani	>37	0
		32-36	2
		< 32	5
9.	VSH	până la 20 mm/h	0
		20–50 mm/h	2
		peste 20 mm/h	5
10.	Nivelul albuminei	≥35g/l	0
		31–34g/l	5
		≤30g/l	10
Scorul total (1-100 p) PCDAI > 30 – maladie gravă PCDAI 10-30 – maladie ușoară PCDAI 0-10 – remisie clinică			

Pentru o conduită terapeutică rațională și eficientă, este necesar de evaluat fenotipul bolii, prezența manifestărilor extraintestinale, localizarea, extinderea și severitatea.

Localizarea leziunilor endoscopice a fost evaluată conform clasificării Montreal, 2005, care departajează procesul inflamator în *proctită* (E1), cu extinderea inflamației distal de joncțiunea rectosigmoidiană, *colită de stânga* (E2), cu extinderea inflamației distal de flexura lienală, și *colită extensivă* sau *pancolită* (E3), cu implicarea extinsă a colonului, răspândirea inflamației fiind proximal de flexura lienală. Gradul de severitate a fost apreciat după Scorul Baron, ce include 4 grade (0-3), de la mucoasă

cu aspect normal, ramificare vasculară cert vizibilă, fără hemoragii de contact, până la aspect sever hemoragic al mucoasei: hemoragii spontane vizibile la inspecție, hemoragii de contact.

Rezultate

Studiul a fost fundamentat pe cercetarea a 41 de copii cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 36 (87,8%) cu colită ulceroasă și 5 (12,2%) cu boala Crohn, cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 17 ani, cu vârsta medie de $72 \pm 23,93$ luni, pe când vârsta medie de debut a constituit $51 \pm 19,91$ luni, denotând lacune în diagnosticarea timpurie a copiilor cu această maladie.

Repartiția pe sexe a copiilor a relevat prevalența feminină în CU cu 14 fete și 12 băieți, *sex ratio* fiind de 1,16, iar în boala Crohn – printr-o prevalență nesemnificativă domină băieții cu 3 cazuri și 2 cazuri la fete, *sex ratio* fiind de 1,5.

Conform mediului de reședință, domină copiii din mediul urban – 18 (58,06%), comparativ cu 13 (41, 93%) copii din regiunea rurală, date importante pentru elucidarea factorilor triggeri, care au fost evaluați prin analiza datelor demografice (mediul de proveniență), rolul anamnezei familiale, impactul factorilor de mediu (factorul igienic, alimentar), factorul medicamentos.

Particularitățile de debut ale MII sunt dictate de entitatea nosologică, vârsta de debut, extinderea procesului și severitate.

La 6 (14,63%) copii boala a debutat până la 1 an, la 10 (24,39%) copii – până la vârsta de 3 ani și la 25 – după vârsta de 3 ani (60,97%). Caracterul debutului clinic al maladiilor inflamatorii intestinale la 28 copii (68,29%) a fost treptat, cu activitate clinică minimă, conform indicelui de activitate PUCAI, activitate moderată la 9 (21,95%) copii. Însă la 4 (9,75%) copii debutul a fost acut, cu un grad înalt de activitate clinică.

Principala acuză a pacienților cu colită ulceroasă a fost rectoragia – 34 copii (94,5%), urmată de diaree – 20 (55,56%) copii, asociată de sindrom febril în 10 (27,77%) cazuri, iar la pacienții diagnosticați cu boala Crohn a fost diareea – 5 (100%) copii, retardul ponderal – 4 (80%) copii. Durerea abdominală a fost caracteristică atât pentru copiii cu colită ulceroasă – 27 (75%) cazuri, cât și pentru boala Crohn – 4 (80%) cazuri.

Manifestările extraintestinale au fost prezente la 21 (51,2%) copii, dintre care 13 (61,9%) prezentau 1 manifestare extraintestinală, 5 (23,8%) copii – câte 2 manifestări și 3 (14,28%) – câte 3 manifestări. Afectarea articulară a fost prezentă la 9 (22%) copii, manifestările mucocutanate – la 6 (14,6%), manifestările hematologice au fost evidențiate prin anemie la 18

(43,9%) pacienți, iar cele hepatobiliare – la 1 (2,4%) pacient cu colangită sclerozantă primară.

Examenul endoscopic în 33 (80,48%) cazuri a remarcat extinderea inflamației distal de joncțiunea rectosigmoidiană (E1 – proctită), în 5 (12,19%) cazuri – distal de flexura lienală (E2 – colită de stânga), iar implicarea extinsă a colonului, cu răspândirea inflamației proximal de flexura lienală (E3 – colita extensivă sau pancolita) – la 3 (7,31%) pacienți.

La copiii cu colită ulceroasă au fost apreciate modificările endoscopice: peristaltică diminuată 4 (11,1%) cazuri, hiperemie în toate cazurile (100%), edem (91,7%), modificarea patternului vascular 15 (41,7%) cazuri, friabilitatea mucoasei, sângereare spontană 12 (33,3%), hemoragii de contact 25 (69,4%) cazuri, ulcerații unice 10 (27,8%) cazuri, iar multiple – 13 (36,1%) cazuri. Conform clasificării Baron, cele mai multe cazuri au gradul 3 endoscopic, rectita – 28 (77,8%) cazuri, colita pe stânga – 5 (13,9%) cazuri, pancolita prin afectare extinsă – 2 (5,6%) cazuri.

Leziunile endoscopice caracteristice bolii Crohn au fost: modificarea patternului vascular 3 (60%) cazuri, hemoragii de contact 1 (20%) caz, ulcerații aftoide 4 (80%), foliculi 3 (60%) cazuri, fisuri – 3 (60%) copii. Examenul histologic a remarcat predominarea neutrofilelor în lamina propria – 69,4%, producerea de mucus – 61,2%, hemoragii focale – 69,4%, atrofie criptală – 16,7% cazuri.

Localizarea în boala Crohn a fost: colonică 4 (80%) cazuri și ileocolonică doar 1 (20%) caz, 1 caz fiind și cu afectare gastrică (20%), cu pattern nonstenozant, nonfistulizant. Examenul histologic a evidențiat edemul straturilor peretelui intestinal – 100%, infiltrație limfocitară – 80%, ulcerații aftoide – 80%, invazie neutrofilică a criptei – 60% cazuri.

Discuții

Debutul, analogic mai multor patologii intestinale, ca rectoragie, diaree, retard ponderal, condiționează lacune în diagnosticul timpuriu al bolilor inflamatorii intestinale, specificat de discrepanța dintre vârsta medie de debut și vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului. Maladiile inflamatorii intestinale reprezintă o entitate clinică complexă, datorată variabilității distribuției anatomice, care determină o diversitate a modalităților clinice de prezentare, a severității, a istoriei naturale și opțiunilor terapeutice. Cum incidența globală a bolilor inflamatorii intestinale este, cu regret, în creștere, și la noi în țară este de așteptat ca, odată cu modificarea stilului de viață, aspectele clinice să se modifice și cazurile de boală întâlnite să fie din ce în ce mai severe.

Concluzii

1. Bolile inflamatorii intestinale pot fi întâlnite la orice vârstă, chiar și la copiii sugari în primul an de viață, cu o prevalență feminină în colita ulceroasă, *sex ratio* 1,16, comparativ cu boala Crohn, unde domină băieții, *sex ratio* 1,5.

2. Manifestările clinice sunt variabile, de la forme oligosimptomatice sau chiar asimptomatice până la forme cu manifestări clinice tipice digestive și extradigestive, iar cele din urmă impun administrarea glucocorticoizilor de la prima etapă terapeutică.

3. Examenul endoscopic a remarcat predominant extinderea inflamației distal de joncțiunea rectosigmoidiană (E1 – proctită), pe când lipsa modificărilor leziunilor endoscopice nu exclude prezența maladiilor inflamatorii intestinale, iar examenul histologic este în corelație directă cu particularitățile clinice și oferă posibilitatea eficientizării protocolului terapeutic.

4. Pronosticul bolilor inflamatorii intestinale este în corelație cu debutul manifestărilor clinice, frecvența recidivelor, dependente de factorii-trigger și de eficiența terapiei administrate.

Bibliografie

1. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. 2010. Available at [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)02202-1/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)02202-1/fulltext). Accessed August 6, 2012.
2. Bernstein C.N., Fried M., Krabshuis J.H., Cohen H., Eliakim R., Fedail S. et al. *World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010*. In: *Inflamm Bowel Dis.*, Jan. 2010; nr. 16(1), p. 112-124.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Inflammatory bowel disease (IBD)*. Available at <http://www.cdc.gov/ibd/#epidIBD>. Accessed August 6, 2012.
4. Ford A.C., Bernstein C.N., Khan K.J. et al. *Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, Apr 2011; nr. 106(4), p. 590-599.
5. Gordon M., Naidoo K., Thomas A.G., Akobeng A.K. *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease*. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011; nr. (1), p. CD008414.
6. <http://guideline.gov/content.aspx?id=34830>. Accessed August 6, 2012.
7. Khan K.J., Dubinsky M.C., Ford A.C., Ullman T.A., Talley N.J., Moayyedi P. *Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, Apr. 2011; nr. 106(4), p. 630-642.
8. Mokrowiecka A., Daniel P., Slomka M., Majak P., Malecka-Panas E. *Clinical utility of serological markers in inflammatory bowel disease*. In: *Hepatogastroenterology*, Jan.-Feb. 2009; nr. 56(89), p. 162-166.
9. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. et al. *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel*

- diseases with time, based on systematic review. In: Gastroenterology, Jan. 2012; nr. 142(1), p. 46-54.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas*. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011.
 11. Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., Pittet V., Prinz Vavricka B.M., Zeitz J. et al. *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. In: Am. J. Gastroenterol., 2011; nr. 106, p. 110-119.
 12. Wilkins T., Jarvis K., Patel J. *Diagnosis and management of Crohn's disease*. In: Am. Fam. Physician, Dec. 15 2011; nr. 84(12), p. 1365-1375.
 13. World Gastroenterology Organisation (WGO). *World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Inflammatory bowel disease: a global perspective*. Munich, Germany: WGO; 2009.

Ion Mihu, profesor universitar, dr. hab. med.
 Departamentul de pediatrie,
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Tel. 559655, mob. 060016001
 E-mail: mihu_ion@yahoo.com

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE GASTRODUODENOPATIILOR LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Ion ȚÎBÎRNĂ¹, Maria FEGHIU¹, Valentina BUTOROV¹, Rodica BUGAI¹, Ludmila PANFIL²,
¹USMF „N. Testemițanu”, Catedra Medicină Internă nr. 3;
²IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”

Summary

The clinical and laboratory features of gastroduodenopathies in patients with COPD

We studied the clinical signs and laboratory findings in 42 patients with gastroduodenopathies with a background of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in which the nature mucosal lesions were studied depending on the severity of the evolution of COPD. Analysis of the results revealed that gastroduodenopathies in patients with COPD are directly related to the severity of the evolution of COPD. With the increasing severity of COPD, lesions of the gastroduodenal lining are more frequent and profound. In most cases, gastroduodenopathies develop asymptotically in patients with COPD, and that's why a more thorough examination of the digestive tract and a correct treatment strategy are needed for these patients.

Keywords: *gastroduodenopathies, chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*

Резюме

Клинико-параклинические особенности гастродуоденитов у пациентов с ХОБЛ

Были обследованы 42 пациента с гастродуоденитами, развивающимися на фоне ХОБЛ. Анализ полученных результатов показал, что существует прямая зависимость между выраженностью и частотой поражения слизистой оболочки напрямую связаны с тяжестью течения ХОБЛ. В большинстве случаев у пациентов с ХОБЛ гастродуодениты протекают малосимптомно, поэтому следует уделять особое внимание выбору медикаментозной терапии у данной категории больных.

Ключевые слова: *гастродуодениты, ХОБЛ.*

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă una dintre cele mai răspândite cauze de morbiditate și de mortalitate în societățile moderne, constituie o amenințare semnificativă pentru viața socioeconomică și la moment nu are o tendință de ameliorare [8]. În același timp, în ultimii ani tot mai discutabile sunt manifestările extrapulmonare ale maladiei, dintre care cele mai frecvent supuse cercetării sunt tulburările metabolice și cele musculoscheletice: disfuncția mușchilor scheletici, scăderea greutateii corporale, osteoporoza etc. [1, 6, 9]. Recunoașterea prezenței manifestărilor extrapulmonare ale BPOC este semnificativă din punct de vedere clinic și favorizează o mai bună interpretare a procesului de dezvoltare a bolii.

Gastroduodenopatia se consideră a fi una dintre manifestările sistemice potențiale ale BPOC. Printre mecanismele de lezare a regiunii gastroduodenale, pe fundal de BPOC, diferiți autori nominalizează: hipoxia tisulară, hipercapnia, tulburarea de microcirculație. Stresul oxidativ deține un rol major în patofiziologia BPOC [3, 4], deoarece provoacă perturbări în funcționarea sistemelor de protecție și favorizează lezarea oxidativă a țesuturilor. În funcție de durată, de intensitatea procesului inflamator și de gradul pronunțat de hipoxie, procesele de oxidare a lipidelor (POL) din etapa proceselor de adaptare în lanț se transformă într-un factor patogen major care determină, la rândul lui, amplitudinea tulburărilor patologice și în sectoarele gastroduodenale [2, 5]. BPOC este însoțită de recidive de inflamații, reacții imune, modificări în producerea mediatorilor de inflamație, însă influența lor în mecanismul de lezare a regiunii gastroduodenale actualmente este puțin studiată, iar informația existentă este controversată [7]. Este necesară o cercetare suplimentară pentru evidențierea rolului *Helicobacter pylori* în dezvoltarea modificărilor care vizează, în special, regiunea gastroduodenală pe fundal de BPOC.

Scopul cercetării noastre constă în evaluarea particularităților clinico-paraclinice ale gastroduodenopatiilor la pacienții cu BPOC.

Materiale și metode

Au fost evaluați 42 de pacienți cu gastroduodenopatii dezvoltate pe fundal de BPOC, care s-au aflat la tratament în secția de pneumologie a SCM „Sf. Arhanghel Mihail”, în perioada 2009-2013, cu vârsta cuprinsă între 35 și 60 de ani, vârsta medie fiind de $59,6 \pm 0,7$ ani. Lotul-martor a fost reprezentat de 10 pacienți cu ulcer gastroduodenal, vârsta medie $49,2 \pm 0,7$ ani. Toți pacienții au fost supuși examenelor clinic și paraclinic, inclusiv endoscopiei tractului digestiv superior, cu depistarea histologică a *Helicobacter pylori*. Repartiția pe sexe în lotul de studiu a fost: 3 femei și 39 bărbați, iar în lotul-martor 2 femei și 8 bărbați.

Diagnosticul și gradul de severitate al BPOC au fost determinate în conformitate cu recomandările GOLD (2009). Conform rezultatelor endoscopice, pacienții cu BPCO au fost repartizați în două grupuri: grupul I (n=31) – cu gastrite cronice și grupul II (n=11) – cu leziuni eroziv-ulcerose. Pentru a evalua vechimea statutului de fumător, ca unul dintre factorii majori de risc în dezvoltarea gastroduodenopatiilor la pacienții cu BPOC, a fost studiată anamneza și s-a calculat indicele de fumător prin formula:

$IF = [\text{numărul de țigări fumate în 24 ore} \times \text{vechimea statutului de fumător (ani)}]$.

Veridicitatea diferențelor statistice a fost calculată cu utilizarea criteriului t-Student; diferențele au fost apreciate ca veridice la $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Majoritatea pacienților studiați erau fumători. Indicele de fumător l-a constituit în medie $23,21 \pm 0,5$ pachet /an la pacienții cu gastrită cronică, iar la cei cu leziuni eroziv-

ulcerose acest indice a fost de $39,72 \pm 0,5$ pachet/an. În lotul-martor, indicele de fumător a fost egal cu $22,42 \pm 0,8$ pachet/ani. La toți pacienții studiați s-a remarcat prevalența semnelor clinice de afectare a sistemului respirator, comparativ cu sistemul gastroduodenal (tabelul 1). Merită de remarcat faptul că la aproximativ o jumătate din pacienții examinați s-a înregistrat subfebrilitate, fapt ce indică activitatea procesului inflamator în sistemul bronhopulmonar.

Tabelul 1

Semnele clinice și endoscopice la pacienții cu gastroduodenopatii pe fundal de BPOC

Semne clinice	Loturile de pacienți supuși cercetării					
	Gastrită cronică la pts cu BPOC (n=31)		Leziuni eroziv-ulcerose la pts cu BPOC (n=11)		Lotul-martor (n=10)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Senzație de greutate în segmentul superior al abdomenului	7	22,6	5	45,5	7	70
Dureri în epigastru:	-		2	18,2	10	100
- timpurii	-		1	9,1	4	40
- tardive de „foame”, nocturne	-		-		6	60
- permanente	-		-		-	
Greață	1	3,2	3	27,3	9	90
Eructație	2	6,5	4	36,4	7	70
Pirozis	-		-		8	80
Scădere a apetitului	3	9,7	4	36,4	2	20
Tuse	31	100	11	100	-	
Spută:						
- mucoasă	2	6,5	-		-	
- mucopurulentă	29	93,6	11	100	-	
- purulentă	-		-		-	
Dispnee:						
- expiratorie	31	100	11	100	-	
Slăbiciune generală	16	51,6	11	100	1	10
Subfebrilitate	14	45,2	8	72,7	-	
Gastrită cronică	31	100	-		-	
Erozii ale mucoasei stomacului	-		3	27,3	-	
Erozii ale mucoasei duodenului	-		5	45,6	-	
Ulcere gastrice	-		1	9,1	4	40
Ulcere duodenale	-		2	18,2	6	60
Suprafața leziunilor eroziv-ulcerose:						
Erozii: < 1 cm	-		3	27,3	-	
> 1 cm	-		5	45,6	-	
Ulcere: ≤ 1 cm	-		1	9,1	8	80
> 1 cm	-		2	18,2	2	20
<i>Helicobacter pylori</i>	8	25,8	2	18,2	10	100

Din datele expuse în tabelul 1 reiese că în grupul pacienților cu gastrită cronică pe fundal de BPOC sindromul dolor lipsește, iar în grupul cu leziuni eroziv-ulcerose este prezent în 18,2% cazuri, pe când în lotul-martor este prezent la toți pacienții. Senzația de greutate în segmentul superior al abdomenului este mai frecventă în lotul-martor (70%), cu frecvență mult scăzută în grupul pacienților cu leziuni

eroziv-ulceroase (45,5%) și în grupul celor cu gastrită cronică (22,6%). Greăța, eructația, atestate practic la toți pacienții din lotul-martor (90% și respectiv 70%), sunt prezente mult mai rar la bolnavii cu leziuni eroziv-ulceroase (27,3% și, respectiv, 36,4%) și la pacienții cu gastrite cronice (3,2% și, respectiv, 6,4%).

După rezultatele endoscopice, în lotul II eroziile regiunii duodenale (4,5%) și, respectiv, gastrice (2,7%) sunt mai frecvente decât defectele ulceroase gastrice (27,3%) și duodenale (45,6%). În grupul II suprafața defectelor ulceroase este mai mare decât în grupul-martor. Infecția *Helicobacter pylori* a fost depistată la toți pacienții din grupul-martor, iar la cei cu BPOC s-a determinat numai în 25,8% cazuri în grupul I și în 18,2% cazuri în grupul II. Aceste rezultate demonstrează rolul minor al infecției *Helicobacter pylori* în apariția gastroduodenopatiilor la pacienții cu BPOC.

Conform rezultatelor obținute prin examinarea spirografică a bolnavilor cu BPOC, 32 de pacienți au fost diagnosticați cu un grad de severitate mediu al afecțiunii, iar restul 10 – cu un grad sever de manifestare. Indicii funcției respiratorii externe la bolnavii cu BPOC cu grade de severitate mediu și sever sunt prezentați în tabelul 2.

Tabelul 2

Indicii funcției externe (% din valoarea teoretică) la pacienții cu BPOC

Indicatori	BPOC grad de severitate mediu (n=32)	BPOC evoluție severă (n=10)
CVPE, %	89,2 ± 0,6	82,5 ± 0,9*
VEMS, %	61,7 ± 0,5	41,6 ± 0,8*
VEM 25 %	50,8 ± 0,4	43,4 ± 0,9*
VEM 50 %	51,7 ± 0,6	40,4 ± 0,8*
VEM 75%	50,5 ± 0,8	40,6 ± 1,3*

Notă: * – p<0,001.

După cum se poate observa din datele prezentate în tabelul 2, la bolnavii cu o evoluție severă a BPOC s-a remarcat o reducere semnificativă a CVPE, VEMS, VEM (25%), VEM (50%) și VEM (75%), în comparație cu indicii obținuți în grupul de bolnavi cu BPOC cu grad mediu de severitate al afecțiunii. Au fost analizate frecvența și gradul de afectare al mucoasei gastroduodenale în raport cu gradul de severitate al BPOC. Din datele tabelului 3 conchidem că evoluția BPOC cu grad mediu de severitate se caracterizează prin prezența modificărilor superficiale la nivelul mucoasei gastroduodenale (gastrite cronice), iar pentru pacienții cu grad sever de evoluție a BPOC sunt caracteristice leziunile eroziv-ulceroase ale mucoasei gastroduodenale.

Tabelul 3

Modificările mucoasei gastroduodenale depistate fibrogastro-duodenoscopic în funcție de gradul de severitate al BPOC

Gradul de severitate al BPOC	Grupurile de pacienți supuși cercetării				Total (n=42)	
	Gastrite cronice (n=31)		Leziuni eroziv-ulceroase (n=11)			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Grad mediu de severitate	27	87,1	3	27,2	30	71,4
Evoluție severă	4	12,9	8	72,7	12	28,6

Concluzii

1. Gastroduodenopatiile la pacienții cu BPOC sunt în corelație directă cu gradul de severitate al evoluției BPOC: odată cu creșterea gradului de severitate, leziunile mucoasei gastroduodenale sunt mai frecvente și mai pronunțate.

2. La pacienții cu BPOC gastroduodenopatiile, în majoritatea cazurilor, evoluează asimptomatic, ceea ce necesită o examinare mai minuțioasă a tractului digestiv și aplicarea unei strategii corecte de tratament al acestor pacienți.

Bibliografie

1. Alsaeedi A., Sin D.D., McAlister F.A. *The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials.* In: Am. J. Med., 2002; nr. 113 (1), p. 59-65.
2. Christenens S., Thomsen R.W., Topping M.L., Riis A., Norgaard M., Sorensen H.T. *Impact of COPD on outcome among patients with complicated peptic ulcer.* In: Chest., 2008, jun; nr. 133(6), p. 1360-1366.
3. Drost E.M., Skwarski R.M., Saulea J. et al. *Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbation of COPD.* In: Thorax, 2005; nr. 60, p. 293-300.
4. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis.* In: Eur. Respir. J., 2006; nr. 28, p. 523-532.
5. Hansen R.A., Tu W., Wang J., Ambuehl R., McDonald C.J., Murray M.D. *Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids.* In: Pharmacotherapy, 2008, nov.; nr. 28(11), p. 1325-1334.
6. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkaciova R. *Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension.* In: Chest, 2006; nr. 130, p. 326-333.
7. Sevenoaks M.I., Stokley R.A. *Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype?* In: Respir. Res., 2006, may 2; nr. 7, p. 1465-9921.
8. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. *Mortality in COPD: role of comorbidities.* In: Eur. Respir. J., 2006; nr. 28, p. 1245-1257.
9. Stahl E., Wadbo M., Bengtsson T. et al. *Health-related quality of life, symptoms, exercise capacity and lung function during treatment for moderate to severe COPD.* In: J. Drug assess., 2002; nr. 5, p. 81-94.

Rodica Bugai,

Tel: 0697-62166,

rodica_b2004@yahoo.com

SCHEME-STANDARD ȘI METODE NOI ÎN TRATAMENTUL COLITEI ULCEROASE

Svetlana ȚURCAN,

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

Summary

Standard regimens and new methods in treatment of ulcerative colitis

The article reflects current recommendations for management of ulcerative colitis. The main therapeutic directions and goals of treatment, classes of drugs used in the treatment of inflammatory bowel diseases, indications and contraindications to their administration are discussed in the work. Regimens for remission induction and maintenance therapy are presented separately. Among the methods of ulcerative colitis management non-pharmacological therapeutic methods, including recommendations for enteral and parenteral nutrition and possibility of an alternative therapy are analyzed.

Keywords: ulcerative colitis, enteral and parental nutrition.

Резюме

Стандартные схемы и новые методы лечения язвенного колита

Статья отражает современные рекомендации по ведению язвенного колита. В работе представлены основные терапевтические направления и цели лечения, подробно рассмотрены классы медикаментов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний кишечника, показания и противопоказания к их применению. Отдельно представлены схемы лечения для достижения ремиссии заболевания и тактика поддерживающей терапии. Среди методов лечения пациентов с язвенным колитом проанализированы рекомендации не медикаментозной терапии, в том числе рекомендации по энтеральному и парентеральному питанию больных и возможности альтернативной терапии.

Ключевые слова: язвенный колит, энтеральное и парентеральное питание.

Direcții terapeutice principale și clase de medicamente

Colita ulceroasă (CU) este o boală cronică, astfel scopul terapeutic nu constă în vindecarea completă, ci se axează pe asigurarea remisiunii de durată, stabile și a indicilor favorabili ai calității vieții pacientului [1]. Direcțiile terapeutice principale sunt:

- stopare rapidă a puseului de CU;
- prevenirea și tratamentul complicațiilor și a manifestărilor extraintestinale;

- tratament orientat spre menținerea remisiunii și prevenirea complicațiilor bolii;
- tratament chirurgical în caz de complicații cu pericol pentru viață sau în caz de ineficiență a tratamentului medicamentos.

Astfel, cura terapeutică se divizează în 2 etape: tratament orientat spre inducerea remisiunii și tratament de menținere.

Nutriție dietetică, enterală și parenterală

În CU are o mare importanță nutriția adecvată medicală enterală și, în caz de necesitate, parenterală. Pacienților cu forme moderate sau severe de CU le sunt caracteristice deficitul masei corporale, tulburările metabolice, care se dezvoltă în cazul deficitului de proteine, lipide, macro- și microelemente, intoleranța unui șir de carbohidrați, în special insuficiența de lactază, etc. Există câteva cauze de dezvoltare a malnutriției în colita ulceroasă. Pe de o parte, la bolnavi, împreună cu mucusul eliminat și în rezultatul diareii și hemoragiei, are loc pierderea mare cu scaunul a proteinelor, electroliților și microelementelor, îndeosebi pronunțată în scaunul multiplu fără fecale cu sânge și mucus. Acest fapt condiționează reducerea cantității de proteine de transport, ceea ce duce la perturbarea tranzitului de substanțe nutritive spre țesuturi. Pe de altă parte, inflamația acută și cea cronică cauzează modificarea metabolismului spre catabolism și, prin urmare, creșterea necesității organismului în energie și materiale de construcție. Cu toate acestea, destul de des la această categorie de pacienți se constată o scădere bruscă a poftei de mâncare până la anorexie. Pacienții deseori limitează conștient cantitatea ingestiei de alimente, deoarece creșterea conținutului intestinului gros provoacă agravarea sindromului dureros.

Conform conceptului modern al dietoterapiei, în cazul păstrării funcției tractului gastrointestinal se dă preferință **nutriției enterale**, principalele avantaje ale căreia sunt: modul fiziologic, reducerea riscului de apariție a tulburărilor metabolice și degenerative. Dieta de bază în CU activă este caracterizată printr-un conținut ridicat de proteine (2-2,2 g/kg greutate corporală), vitamine, minerale, precum și un conținut normal de grăsimi și carbohidrați. Se prevede prelucrarea produselor alimentare, care permite a proteja la maximum mucoasa intestinului și a încetini tranzitul produselor alimentare în intestin; se exclud produsele cu fibre vegetale brute, laptele, conservele, alimentele condimentate și cele sărate, băuturile alcoolice. Se recomandă alimentarea fracționată. Se indică bucate din pește și carne slabă (de vită, pui, curcan, iepure), fierte sau preparate la aburi, terciuri, cartofi, ouă, pâine uscată, nuci. Sunt excluse din

rație fructele și legumele crude, deoarece acestea contribuie la înțepirea diareii.

În cazuri grave, în perioada activității înalte a bolii nutriția enterală poate fi asigurată prin amestecuri nutritive complete: *Nutrizon*, *Peptamen*, *Modulen* etc. Diverse amestecuri nutritive pot fi administrate pe cale orală sau printr-un cateter nasogastral. În cele mai multe cazuri, amestecurile pentru alimentarea enterală nu trebuie să înlocuiască alimentarea pacientului în general, ci trebuie să servească drept sursă suplimentară de substanțe nutritive și energie. La recomandările Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN*), pacienților cu colită ulceroasă și deficiență nutrițională le este indicată alimentarea enterală suplimentară, cu valoare energetică de 500-600 kcal/zi [2].

La **nutriție parenterală** se recurge în cazuri extreme – de dilatare toxică a colonului, tulburări catabolice severe, în perioada preoperatorie. Se folosesc amestecurile de aminoacizi, electroliți, soluțiile-standard de glucoză, vitamine și minerale [3].

Tratament patogenetic

Medicația utilizată în tratamentul CU poate fi clasificată în 2 grupuri: terapia de bază și remediile suplimentare. Preparate de bază sunt: **acidul 5-aminosalicilic** (5-ASA) și corticosteroizii. Mecanismele antiinflamatorii ale 5-ASA nu sunt total studiate, însă se cunoaște că 5-ASA posedă următoarele efecte:

- inhibarea leucotrienelor, prostaglandinelor și a factorului activator al trombocitelor, care contribuie la migrarea neutrofilelor spre zona de inflamație;
- inhibarea expresiei antigenelor și a producerii de anticorpi de către B-limfocite;
- modificarea producerii și cuplării interleuchinei-1, interferonului și TNF;
- blocajul activității chemotactice a peptidelor bacteriene, utilizarea radicalilor de oxigen liberi;
- suprimarea permeabilității membranare exagerate.

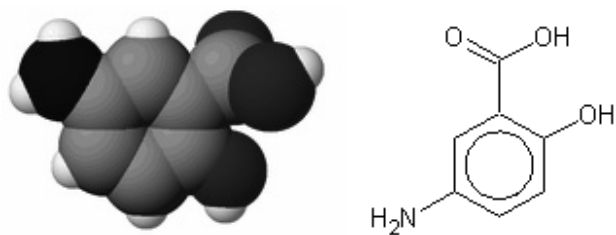
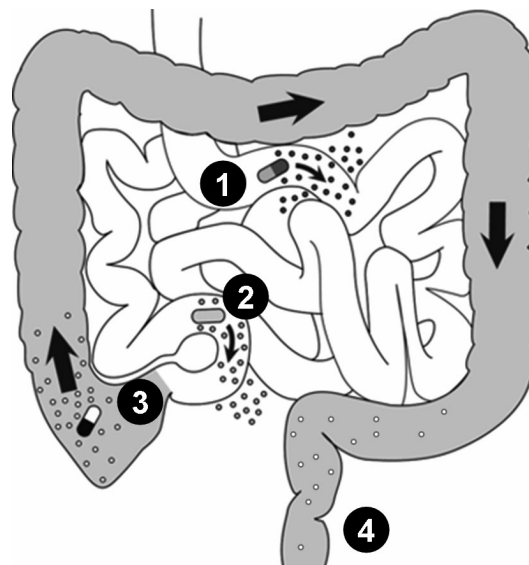


Figura 1. Modelul și formula moleculară de mesalazină

5-ASA se absoarbe bine din intestinul subțire, la nivelul mucoasei se transformă în metabolitul inactiv N-acetil-5-ASA, din acest motiv, în cazurile în

care substratul-țintă este localizat în colon, se cere cuplarea 5-ASA la un sistem adecvat „de transportare”. Preparatul de pionerat, **sulfasalazina**, sintetizată în 1942, este un compus azotat de sulfapiridină și 5-ASA. Microflora intestinală rupe legăturile chimice dintre aceste două substanțe și ambele se absorb în intestinul gros. A fost demonstrat, însă, că administrarea de durată a sulfasalazinei poate provoca efecte secundare (hepatotoxic, hemotoxic etc.), datorate componentei sulfapiridinice. Pentru a minimiza riscul efectelor secundare, au fost elaborate noi, sisteme de transport” al 5-ASA (ultimul a fost denumit **mesalazină**, figura 1), cu toate că sulfasalazina continuă să fie utilizată în practica clinică în tratamentul formelor medii și ușoare de CU, atunci când nu sunt necesare doze mare de preparat.

La „sistemele de transport” al 5-ASA la administrarea perorală (figura 2) se referă: sistemele ce eliberează treptat mesalazina (de ex., *Pentasa*® – microgranule cu înveliș de etilceluloză) și cele de eliberare pH-dependente (de ex., *Asacol*®, *Ipocol*®, al căror înveliș se dizolvă la un pH7, sau *Salofalk*®, *Mesasal*®, *Claversal*®, învelișul cărora se dizolvă la pH6) [4].



Notă: 1 – medicamente cu înveliș de etilceluloză ce eliberează treptat mesalazină (*Pentasa*®); 2 – preparate cu eliberare pH-dependență (*Asacol*®, *Ipocol*® – la pH7; *Salofalk*®, *Mesasal*®, *Claversal*® – la pH6); 3 – asocmpuși de 5-ASA ce eliberează 5-ASA la acțiunea microflorei colonului (*olsalazină* – *Dipentum*®, *balsalazidă* – *Colazal*®); 4 – medicamente cu acțiune locală (supozitoare și clistere).

Figura 2. Diferite forme de 5-ASA și locul lor de eliberare

Un sistem mai recent, denumit **sistem multi-matriceal**, combină proprietățile celor două sisteme anterioare de eliberare a mesalazinei (reprezentanți *Mezavant*®, *Lialda*®) [5]. Totodată, există și forme de mesalazină cu acțiune locală la nivelul rectului – su-

pozitoare și clistire. Diverse cercetări au demonstrat eficacitatea mesalazinei în formele active de CU [6]. Preparatul se administrează în doze de la 1 până la 4-6 g, în funcție de activitatea bolii. Atunci când se alege preparatul în cazuri concrete, se vor lua în considerație următoarele caracteristici ale medicamentului (toate medicamentele ce conțin mesalazină sunt la fel de active):

- modul de transportare către locul-țintă;
- comoditatea posologiei (numărul de prize depinde de viteza de eliberare: 3-4 ori/zi pentru Salofalk și 1 /zi pentru mesalazina multimatriceală);
- disponibilitatea și prețurile în farmacii.

Indiferent de forma de livrare, mesalazina este bine tolerată și, chiar dacă sursele de literatură menționează efecte secundare (diaree 3%, cefalee 2%, grețuri 2%, trombocitopenie <1% și altele mai rare), acestea sunt, ca frecvență, similare cu efectele secundare la placebo [7]. Administrarea de durată a mesalazinei poate avea acțiune nefrotică, din care motiv ureea și creatinina trebuie să fie monitorizate în dinamica tratamentului, în special la pacienții cu patologie renală. Derivatele 5-ACA sunt contraindicate bolnavilor cu intoleranță la salicilați și insuficiență renală.

Corticosteroizii posedă acțiune antiinflamatoare marcată în bolile inflamatoare intestinale (BII) și au fost recomandați în tratamentul de bază al formelor moderată și severă de activitate a bolii. În doze farmacologic active, corticosteroizii intervin atât în etapele inflamației intestinale, cât și în răspunsul imunologic. Mecanismul de acțiune al corticosteroizilor nu este pe deplin studiat, dar se cunoaște că preparatul se acumulează în țesutul conjunctiv și inhibă eliberarea acidului arahidonic, prevenind sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor responsabile de inflamație. Efectul imunomodulator al hormonilor steroizi se datorează și inhibării chemotaxisului. Acțiunea asupra fibrinolizei tisulare duce la oprirea sângerării.

Cei mai eficienți corticosteroizi în CU sunt prednisolonul și derivații lui. Dozele recomandate pentru inducerea remisiunii sunt 0,5-0,75 mg/kgc de prednisolon sau echivalente până la rezoluția simptomelor. În CU acute și în puseele severe, prednisolonul se administrează intravenos în doze mari (160 mg/zi și mai mult), cu trecere, în caz de eficiență, peste 5-7 zile la administrare perorală [8]. În formele cu grad moderat de activitate, tratamentul poate fi administrat inițial *per os*, în doze terapeutice medii (40-60 mg/zi). După obținerea efectului terapeutic, urmează reducerea treptată a dozelor în raport cu evoluția clinică, în medie cu 5-10 mg în 7-10 zile, până la 20 mg și 2,5-5 mg în 7-10 zile, de la 20 mg

până la întreruperea tratamentului. Este de dorit să fie obținută o remisie stabilă de 12-16 săptămâni, în condițiile sistării complete a prednisolonului (terapie de menținere cu mesalazină). În caz contrar, boala se consideră hormondependentă. Numeroasele efecte adverse ale corticosteroizilor limitează utilizarea acestora pe termen lung (*vezi tabelul*). Pentru terapia de menținere prednisolonul nu este recomandat [8]. Aproximativ 50% dintre pacienții cu CU severă, care au primit tratament cu corticosteroizi, dezvoltă forme corticodependente (recidive clinice la tentativele de întrerupere a tratamentului sau de reducere a dozelor) sau corticorezistente (persistența manifestărilor clinice în pofida tratamentului).

Efectele adverse ale corticosteroizilor

Organ/sistem	Manifestări clinice
Piele	Acnee, purpură, hirsutism
Sistemul cardiovascular	Hipertensiune, reținerea lichidului
Sistemul osteoarticular	Osteoporoză, osteonecroză, retard fizic la copii
Ochii	Cataractă, glaucom
Sistemul digestiv	Ulcere
Sistemul endocrin	Diabet, obezitate, sindromul Cushing, dismenoree
Deregări metabolice	Hiperglicemie, hipocaliemie, depresia funcției suprarenalelor
Sistemul imun	Infecții oportunistice, reactivarea tuberculozei, sepsis

Noii agenți corticoterapici au eficiență similar corticosteroizilor clasici, dar biodisponibilitate redusă, minimizând efectele adverse sistemice ale corticoterapiei în bolile inflamatoare intestinale. **Budesonide** este un agent corticoterapic potent, a cărui toxicitate sistemică este redusă prin metabolizarea hepatică rapidă, la prima trecere. Medicamentul este acoperit cu o membrană enterosolubilă ce îl face disponibil în aria de inflamație activă în ileon și colon. În trialuri clinice, doza de 9 mg/zi de budesonide a arătat eficiență similară dozei de 40-60 mg/zi de prednisolon în inducerea remisiunii CU, dar reducerea nivelului seric al cortizolului asigură minimizarea efectelor adverse sistemice. Totuși budesonide nu este recomandat pentru tratament de lungă durată, deoarece în caz de folosire a medicamentului mai mult de 12-16 săptămâni crește riscul de apariție a efectelor adverse.

Contraindicațiile la administrarea corticosteroizilor sunt: diabetul zaharat și hipertensiunea arterială slab controlate, osteoporoză pronunțată, ulcerul gastric și ulcerul duodenal, infecțiile acute.

În cazurile de ineficiență a tratamentului cu steroizi sau atunci când există contraindicații pentru terapia hormonală, se indică preparate **imunomodulatoare**. [9]. Reprezentanți de prima linie sunt tiopu-

rinele: **azatioprina** și **6-mercaptopurina**. Metabolitul activ al celor două medicamente este 6-tioguanina, care este încorporată în ribonucleotide, având un efect antiproliferativ asupra populației limfocitare mitotic active. Azatioprina și 6-mercaptopurina posedă și proprietăți antiinflamatoare și inhibă activitatea limfocitelor T-cototoxice și a T-killerilor naturali.

Terapia combinată, constituită din tiopurine și corticosteroizi, a demonstrat o eficiență înaltă în formele severe de CU [10]. În plus, analogii purinici permit reducerea dozei și, ulterior, suspendarea steroizilor la 60-70% dintre pacienții cu forme hormondependente. În acest context, indicații pentru administrarea tiopurinelor în CU sunt: rezistența la tratamentul corticosteroid, hormondependența și reapariția rapidă a pușelor de acutizare (până la 3 luni) după suspendarea prednisolonului. Azatioprina se administrează în doze de 2-2,5 mg/kg nictimeral, 6-mercaptopurina – în doze 1-1,5 mg/kg. Efectul antiinflamator al tiopurinelor se realizează prin mecanisme indirecte și este rezultatul modificării răspunsului imun, cu corecția dezechilibrului imunologic, deci efectul terapeutic va surveni în 10-12 săptămâni, iar durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 6 luni.

Aceste preparate posedă un număr relativ limitat de efecte adverse în comparație cu alte imunodepresante: febră, erupții cutanate, dezvoltarea pancreatitei acute, hepatotoxicitate, documentate foarte rar. Unul dintre cele mai severe efecte adverse este mielotoxicitatea (2-4%). Criterii cu valoare predictivă înaltă de apreciere a riscului de apariție a efectelor adverse încă nu au fost stabilite. Din acest motiv, este necesară monitorizarea riguroasă a pacienților, cu efectuarea examenului hematologic în sângele periferic pe întreaga perioadă de tratament cu imunodepresante. Alte efecte adverse sunt pancreatita (3%), reacțiile alergice (2%), complicațiile infecțioase (7%), inclusiv reactivarea tuberculozei.

Linia a doua de preparate este reprezentată de **metotrexat**, însă sunt prea puține dovezi (studii randomizate controlate) în favoarea acestui tratament. În plus, cercetarea randomizată placebo-controlată nu a demonstrat eficacitatea metotrexatului în doze mici – 12,5 mg/săptămână [11]. Unele surse recomandă tratament cu metotrexat în doze de 20-35 mg/săptămână pentru cazurile când tiopurinele nu pot fi administrate.

Inhibitorii calcinevrinei – ciclosporina și tacrolimusul – sunt preparate imunodepresante, acțiunea cărora se realizează prin inhibarea translocării nucleare a factorului de transcripție a limfocitelor T activate, urmată de suprimarea eliminării citochinelor proinflamatoare. Inhibitorii calcinevrinei se caracterizează prin atingerea rapidă a efectului terapeutic, iar administrarea ciclosporinei în monoterapie (2-4

mg/kg nictimeral intravenos) în CU cu activitate înaltă posedă eficacitate similară cu corticoterapia intravenoasă în doze mari de corticosteroizi și poate fi recomandată ca alternativă pacienților cu contraindicații la tratament hormonal (osteoporoză, diabet zaharat etc.) [12]. Ciclosporina și tacrolimusul posedă un șir de efecte adverse, dependente de doză (hipertensiune arterială, parestezii, tremor, cefalee, hepato- și nefrotoxicitate, hipomagneziemie, dereglarea metabolismului glucidic, infecții oportune etc.), din aceste considerente durata de administrare nu trebuie să depășească 3 luni. Tratamentul cu ciclosporină pe o perioadă de până la 3 luni se consideră o terapie temporară, un fel de „punte” terapeutică până la survenirea efectului tiopurinelor [8].

Pe parcursul ultimilor 10-15 ani, medicina practică s-a îmbogățit cu o nouă posibilitate de abordare terapeutică în tratamentul BII – utilizarea diverselor substanțe biologice cu acțiune asupra procesului inflamator. Această direcție nouă a fost denumită **terapie biologică**. În viziune modernă, bioterapia reprezintă utilizarea produșilor biologici nativi și/sau modificați genetic, extrași din sânge, și/sau analogii lor sintetizați [13]. Primul și cel mai bine studiat preparat biologic în tratamentul BII este **infliximabul**, care a fost inclus în practica medicală din anii '90 ai sec. XX. El reprezintă anticorpii monoclonali himerici față de factorul de necroză a tumorilor (TNF), care în mod specific se asociază cu acest factor în corpul bolnavului și blochează efectul ultimului, astfel reducând concentrația citochinelor proinflamatoare – substanțe-cheie în dezvoltarea inflamației în BII. Medicamentul este compus din 75% de proteine umane și 25% proteine de șoarece. Acțiunea infliximabului se dezvoltă relativ rapid: debutul efectului clinic se poate observa deja peste 1-2 săptămâni. Durata efectului este de până la 30 săptămâni după infuzia unică, cu toate acestea, peste 8-12 săptămâni concentrația de anticorpi în ser se reduce, de aceea se recomandă infuzii repetate pentru menținerea răspunsului clinic.

O trecere în revistă sistematică a publicațiilor în domeniul eficacității infliximabului în tratamentul CU refractare la corticoterapie și la tratament imunodepresiv arată că preparatul este eficient în inducerea remisiei clinice și endoscopice și contribuie la micșorarea frecvenței colonectomiilor în termene scurte [14]. Cele mai valoroase cercetări în domeniu – ACT1 și ACT2 – au demonstrat că infliximabul administrat intravenos în 3 infuzii consecutive în doza de 5 mg/kg (în puseu, după 2 și 6 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni) este eficient și contribuie la inducerea și menținerea remisiei la majoritatea bolnavilor cu refractaritate la corticoterapie și la tratament imunodepresiv.

Efectul secundar cel mai comun al infliximabului este acutizarea infecțiilor latente sau simptomatice. Din aceste considerente, tratamentul se inițiază după excluderea unei eventuale tuberculoze sau a altor infecții acute și cronice [8].

Certolizumabul și **adalimumabul**, de asemenea, sunt anticorpi către TNF- α . Infliximabul conține 25% de proteine de șoarece, iar în certolizumab procentul acestora este mai mic – 5-10%, iar proteinele preparatului adalimumab în totalitate sunt umane. Din aceste considerente, adalimumabul este biopreparatul cu cea mai redusă imunogenitate și cu cele mai puține efecte adverse. Pe parcursul ultimului deceniu au fost studiate și continuă cercetările la etapele preclinică și clinică ale unui număr mare de preparate biologice: **etanersept** și **onersept** – inhibitori ai receptorilor solubili către TNF- α , **visilizumab** – anticorpi către limfocitele T activate (anti-CD-3 anticorpi monoclonali), **alicaforfen** – oligonucleotide antisens, **basiliximab** și **daclizumab** – inhibitori CD25 și multe altele [15]. Cu toate că unele dintre aceste preparate biologice au manifestat eficacitate în caz de CU, sunt totuși necesare studii calitative pentru a fi recomandate în practica clinică.

Tratament simptomatic

Preparatele antidiareice în CU au o importanță secundară. Administrarea lor poate încetini evacuarea exudatului inflamator-purulent din intestin și poate mări riscul megacolonului toxic, de aceea, ele nu sunt indicate în recidivele severe. În cazul activității ușoare sau moderate a CU, preparatele antidiareice pot fi indicate în cure scurte ca remedii temporare – până la obținerea efectului clinic al medicamentelor antiinflamatoare de bază.

Loperamidul (Imodium[®], Lopedium[®]) este unul dintre cele mai eficiente preparate antidiareice simptomatice. El se referă la agoniștii μ -receptorilor opiacei, ceea ce determină capacitatea preparatului de a inhiba contracțiile propulsive rapide ale intestinului, duce la încetinirea tranzitului materiilor fecale, însoțit de micșorarea pasajului conținutului lichid al chimusului, și contribuie la majorarea absorbției apei și electroliților. Loperamidul sporește tonusul sfincterelor anale, contribuind la îmbunătățirea controlului actelor de defecație. În diaree doza inițială de loperamid pentru adulți constituie 2-4 mg (1-2 capsule), cu administrarea ulterioară a unei capsule după fiecare scaun lichid. Doza totală nu trebuie să depășească pe cea maximal admisă zilnic pentru adulți – 16 mg (8 capsule). Dacă scaunul este normal sau lipsește timp de 12 ore, tratamentul se anulează. Dacă diareea continuă timp de 2-3 zile, administrarea ulterioară a loperamidului se sistează.

În grupa preparatelor cu acțiuni predominant absorbantă și mucilaginoasă intră smecta, attapulgitul, enterodezul etc. **Smecta**[®] (silicat de aluminiu și de magneziu natural) se indică câte 3 g (1 pachetel) 3 ori/zi, cu 15-20 de minute înainte de masă, în formă de suspensie, dizolvând conținutul în 50 ml apă. Luând în considerație efectul absorbant al preparatului, smecta se administrează separat de alte medicamente, la un interval de câteva ore.

Attapulgitul (Neointestopanul[®]) reprezintă un amestec natural al hidraților silicatulului de magneziu și de aluminiu, care nu se absoarbe în tractul gastro-intestinal. Preparatul are activitate absorbantă înaltă și poate absorbi o cantitate de apă ce depășește de 8 ori masa substanței. Attapulgitul, de asemenea, leagă în intestin virusurile, bacteriile și toxinele acestora și are acțiune mucilaginoasă grație formării unei pelicule subțiri de protecție. Neointestopanul se indică adulților câte 4 pastile (fiecare câte 0,63g) după primul episod de scaun lichid, apoi câte 2 tablete după fiecare act de defecare, maxim până la 14 tablete pe zi. Durata administrării preparatului nu trebuie să depășească 2 zile.

Pentru **ameliorarea sindromului dureros** pot fi recomandate medicamente antispastice. Preparatele de alegere sunt antispasticele miotropice selective: **otilonium bromide**, **mebeverinum hidrohloridum**, **pinaverium bromide**. Alegerea optimă este **otilonium bromide** (bromura de otiloniu, *Spasmomen*[®]), efectul farmacologic al căruia este asociat cu blocarea selectivă a tranzitului ionilor de calciu prin membrana citoplasmatică și cu blocarea receptorilor de tahichinină și muscarină ai celulelor. Grație acestui mecanism, spasmomenul reduce tonul fibrelor mușchilor netezi ai intestinului, reducând frecvența și intensitatea peristaltismului. Spasmomenul practic nu se absoarbe (nu mai mult de 3-5%), de aceea nu are efecte sistemice și reacții adverse în cazul respectării regimului de dozare. Preparatul se administrează peroral, câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi.

Administrarea antispasticelor neurotrope (anticolinergice: atropină, scobutil, buscopan, beladonă) este limitată de un spectru larg de reacții adverse și contraindicații.

În CU sunt contraindicate preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (aspirină, ibuprofen, diclofenac etc.), care pot agrava decurgerea bolii.

În cazul existenței unor **tulburări metabolice**, se efectuează corecția lor medicamentoasă. În malnutriția severă se administrează amestecurile de aminoacizi, albumină, plasmă. În același timp, poate fi indicat retabolilul câte 100 mg o dată în 2 săptămâni intramuscular. Se indică parenteral vitamine, îndeosebi din grupele B și C. În cazul **perturbării echilibrului de apă și electroliți**, se indică admi-

nistrarea intravenoasă a preparatelor de potasiu și calciu.

În cazurile grave, pentru tratamentul **anemiei hipocrome** se folosesc parenteral preparate cu fier. Administrarea perorală a **preparatelor cu fier** poate intensifica diareea și sindromul dureros în CU, de aceea ele se utilizează strict la indicație (în caz de hiposideremie). La alegerea preparatului medicamentos medicul se va orienta după conținutul în el al fierului bivalent, care se absoarbe în intestin. Administrarea preparatelor cu fier în doze mari (300 mg pe zi) nu duce la sporirea absorbției ionilor de fier, însă provoacă o creștere semnificativă a numărului de efecte secundare.

Acidul ascorbic, cisteina, fructoza, incluse în componența formelor medicamentoase, intensifică absorbția fierului. Ținând cont de acest fapt, preparatele combinate care conțin acid folic, ca un component necesar pentru sinteza normală și maturarea eritrocitelor, și cianocobalamina, necesară pentru metabolismul normal al acidului folic, fiind un factor principal în formarea formei lui active, duc la creșterea semnificativă a sintezei hemoglobinei și cresc eficiența terapiei anemiei cu deficit de fier. Toate aceste criterii sunt satisfăcute de preparatul antianemic complex Ferro-folgamma®, care conține 100 mg de sulfat de fier, 100 mg de acid ascorbic, 10 mcg de cianocobalamina, 5 mg de acid folic. Trebuie de luat în considerație faptul că absorbția fierului poate fi redusă sub influența anumitor substanțe conținute în produsele alimentare (acid fosforic, săruri de calciu etc.), precum și administrarea simultană a mai multor medicamente (tetracilină, săruri de magneziu). Pentru a evita acest lucru, în preparatul Ferro-folgamma toate componentele active se află într-o membrană neutră specială, care asigură absorbția lor, în principal, în segmentul superior al intestinului subțire. Lipsa efectului iritant local asupra mucoasei gastrice contribuie la o toleranță bună.

În prezent, cu ajutorul tehnologiei moderne se fabrică preparate cu fier (Sorbifer-durules®, Fenules®), cu eliberare încetinită din ele a fierului, grație prezenței substanțelor inerte, din care prin porii fini pătrunde treptat fierul. Acest fapt asigură un efect prelungit de absorbție și reduce frecvența tulburărilor din partea tractului gastrointestinal.

Pentru **normalizarea stării psihologice** a bolnavilor, se recomandă diverse metode de psihoterapie. Corecția medicamentoasă se efectuează în funcție de prevalența unor sau altor tulburări. La pacienții cu anxietate severă sunt eficiente tranchilizantele minore – derivații benzodiazepinei: diazepam, metazepam, lorazepam etc.; în depresie – doze mici de antidepressive triciclice (amitriptilina) sau inhibi-

tori selectivi ai recaptării serotoninei (paroxetină); în cancerofobie – o combinație de tranchilizante și neuroleptice în doze mici.

Tratamentul sanatorial cu administrarea fizioterapiei, balneoterapiei etc. nu este recomandat bolnavilor cu colită ulceroasă.

Tratament chirurgical

La tratamentul chirurgical în CU se recurge în cazurile de ineficiență a metodelor conservative și în caz de dezvoltare a complicațiilor, cu pericol pentru viața pacientului (megacolon toxic, perforații, hemoragii masive). Deoarece CU este o maladie cu afectare difuză și progresivă a întregului colon, indiferent de localizarea leziunii de moment, „standardul de aur” al tratamentului chirurgical în prezent este proctocolonectomia totală, cu formarea anastomozei pauch-anale (figura 3) – metodă de „vindecare” a CU, care permite păstrarea calității vieții pacienților la un nivel satisfăcător [6].

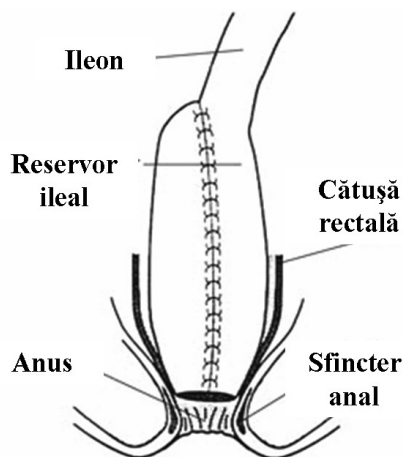


Figura 3. Anastomoză ileoanală pauch

Colproctectomia totală este asociată cu majorarea frecvenței complicațiilor și mortalitatea ridicată la bolnavii în stare inițială gravă. Operația de alegere în astfel de cazuri este rezecția subtotală a colonului, cu formarea ileostomiei și sigmoidostomiei [16]. În acest caz, în perioada postoperatorie se efectuează tratamentul intensiv al segmentului de colon – hormoni în microclisme și supozitoare, mesalazină locală, metronidazol, asanarea intestinului cu soluții antiseptice și astringente. În perioada postoperatorie îndepărtată, în termenele de la 6 luni până la 2 ani, se soluționează problema etapei a doua a intervenției chirurgicale. În absența recidivelor colitei ulceroase în rect se efectuează anastomoză ileorectală reconstructivă. Odată cu dezvoltarea continuă a inflamației și stricturii rectal, apare necesitatea înlăturării ei – prin rezecția abdomeno-anală a segmentelor rectului și colonului sigmoidian. Etapa reconstructivă, în acest caz, poate consta în formarea unui rezervor din intestinul

subțire, aplicarea anastomozei ileoanale cu ileostomă preventivă. Ileostoma preventivă se închide după vindecarea anastomozei peste 1 - 2 luni.

Metode de tratament de alternativă

În opinia experților, printre metodele care trebuie să fie studiate sunt: tratamentul cu helminți, cu heparină și leucocitoforeza [6]. A fost arătată eficacitatea tratamentului cu helminți al bolnavilor cu CU prin administrarea periodică (la fiecare 2 săptămâni) a *Trichuris suis* nepatogen pentru om: remisiunea CU ușoare și celei moderate se obține într-un procent mai mare de cazuri comparativ cu placebo [17]. Cu toate acestea, confirmarea rezultatelor și elaborarea schemelor optime de tratament vor fi posibile doar după efectuarea cercetărilor clinice ulterioare.

Savanții din Japonia au elaborat metode de tratament al CU, bazate pe noi concepte, printre care și leucocitafereza. Procedura constă din filtrarea extracorporală a leucocitelor prin sisteme speciale de absorbție (sfere celulozo-acetate Adacolumn® sau fibre polisterice Cellsorba®). În timpul unei intervenții se reușește filtrarea a 65-100% neutrofile, 55-100% monocite și 20-60% limfocite, care apoi se întorc în organism [18]. Cu toate că această metodă se folosește pe larg în clinicile din Japonia, costurile mari și lipsa dovezilor sunt factori limitanți pentru implementarea ei în Europa.

Aproximativ 50% din pacienții cu CU folosesc diverse metode de alternativă în calitate de tratament principal sau suplimentar: decocturi sau infuzii de plante, diverse adaosuri biologice, hidrocolonoterapie, metodele terapiei orientale și multe altele. Eficacitatea acestor terapii n-a fost confirmată din punct de vedere al medicinei, bazate pe dovezi, și ele nu pot fi recomandate drept alternativă la tratamentul patogenetic de bază, până când nu vor fi obținute dovezi ale eficienței lor [6]. În practica noastră am întâlnit pacienți care au „tratată” recidivele bolii cu miere de albine, soluție de amidon, suc de aloe, prin metode Ayurveda. Toți acești bolnavi, în cele din urmă, se adresau gastroenterologului din cauza înrăutățirii stării de sănătate și începeau sau reîncepeau terapia patogenetică de bază.

Scheme de tratament pentru obținerea remisiunii

În fiecare caz particular de boală se va decide asupra alegerii metodei optime de tratament conservativ și/sau chirurgical. Decizia tacticii terapeutice va depinde de gradul de activitate a CU și de extinderea procesului lezional. **În CU activă cu localizare rectală sau recto-sigmoidiană** sunt de preferat medicamentele cu mod de administrare per rectum. Mesalazina în supozitoare sau clistire cu doza de 1-2 g este preparatul de elecție în puseele

ușoare sau cu activitate moderată. Acest tratament asigură instalarea remisiunii la 50-80% din pacienți [6]. În colitele distale mesalazina administrată pe cale rectală este mai eficientă comparativ cu cea perorală, iar combinarea ambelor căi de administrare este cea mai indicată în caz de leziuni cu o extindere mai mare de 50 cm. În formele de CU active rezistente la monoterapia cu mesalazină se recomandă tratament combinat: corticosteroizi topici (beclometazon dipropionat în doza de 3 g), combinat cu mesalazină 2 g, ambele administrate rectal. Această tactică este mai eficientă comparativ cu monoterapia.

În puseele ușoare și cele cu activitate moderată ale **colitelor cu afectare pe stânga** se recomandă tratament combinat: administrare rectală și perorală a preparatelor din grupa aminosalicilatelor în doza sumară până la 2 g nictimeral, strategie cu eficiență superioară administrării medicamentului pe o singură cale [19]. Atunci când rectoragiile au o durată mai mare de 10-14 zile pe fond de tratament cu 5-ASA, șansele obținerii remisiunii sunt mai mici și se recomandă complementarea tratamentului cu corticosteroizi cu acțiune locală (budesonid, beclometazonă dipropionat).

Abordarea terapeutică a pacientului cu **forme extinse** și activitate ușoară sau moderată a CU este similară tacticii de tratament al CU de afectare stângă. Terapia se inițiază cu preparate introduse pe calea perorală și cea rectală (aminosalicilate cel puțin 3-4 g nictimeral). A fost demonstrat faptul că 4 g mesalazină (Pentasa®) perorală, combinată cu 1 g mesalazină introdusă rectal prin clistir, a dus la instalarea remisiunii la 8 săptămâni în 64% cazuri, pe când administrarea doar perorală a fost eficientă într-o proporție mai mică de cazuri – la 43% bolnavi [179]. Complementarea tratamentului cu corticosteroizi este oportună în caz de eșec terapeutic după 10-14 zile de terapie anterioară. În colitele extinse, preparate de elecție se consideră corticosteroizii sistemici, deoarece sunt mai eficienți în prevenirea evoluției severe, manifestărilor extraintestinale și a complicațiilor [20]. Se propune o schemă orientativă de tratament al CU extinse cu activitate moderată: prednisolon 40 mg/zi o săptămână, apoi 30 mg/zi o săptămână, mai apoi 20 mg/zi o lună, cu reducerea ulterioară treptată (câte 5 mg/săptămână) a dozei, până la sistarea completă a preparatului în 3 luni.

Formele severe de CU sunt indicații pentru spitalizare și tratament intensiv. Este necesară conlucrarea specialiștilor gastroenterolog și coloproctolog, deoarece necesitatea colonectomiei în primele săptămâni după debutul acut este de 20%, iar pentru puseele recurente – de 40% [6]. Terapia de bază în CU cu activitate înaltă include administrarea intravenoasă a corticosteroizilor sistemici (metilprednisolon 40-60 mg și mai mult), eficiența perfuziei

medicamentului este similară cu cea obținută prin introducerea în bolus a preparatului. Un tratament de alternativă pentru cazurile de ineficiență sau cu contraindicații la doze mari de corticosteroizi este terapia cu ciclosporină sau infliximab, în modul descris în compartimentul precedent. O serie de măsuri terapeutice, adițional tratamentului de bază, sunt valoroase în CU severe:

- alimentație curativă (enterală și/sau parenterală);
- normalizarea echilibrului acidobazic și celui electrolitic (hipopotasiemia și hipomagnezie-mia pot contribui la dezvoltarea megacolonului toxic);
- heparinoterapia (scade riscul trombemboliilor);
- antibioticoterapia (în caz de infecții asociate);
- transfuzii de sânge și derivați și alte măsuri de tratament intensiv (la indicații).

Lipsa efectului după 4-7 zile de tratament intensiv impune soluționarea necesității efectuării colonectomiei.

Scheme de tratament pentru menținerea remisiunii

Atingerea remisiunii clinice a bolii este urmată de tratamentul de menținere. Scopul acestuia este menținerea remisiunii clinice și endoscopice fără terapia hormonală. Tratamentul de menținere este recomandat tuturor pacienților cu CU, indiferent de activitatea puseului precedent și de extinderea procesului lezional. Această abordare rezultă din faptul că 43% și 76% bolnavi după instalarea remisiunii fac pusee recurente, respectiv după 6 și 12 luni de placebo, iar pe fundalul tratamentului de menținere – în 29% și, respectiv, 38% cazuri [21]. Regimul terapiei de menținere este determinat de extinderea procesului și de activitatea puseului precedent, de metoda terapeutică prin care s-a obținut remisiunea, de frecvența acutizărilor, de caracterul tratamentelor de menținere anterioare și de alți factori (spre exemplu, de disponibilitatea medicamentelor).

După inducerea remisiunii pe fundal de preparate 5-ASA și/sau corticosteroizi, tratamentul de menținere se va efectua cu sulfasalazină sau mesalazină [6]. Doza minimală eficientă este de 1-2 g mesalazină peroral. În CU distale, în administrare rectală doza sumară de mesalazină necesară menținerii remisiunii poate fi mai mică – 3 g pe săptămână în supozitoare. Formele extinse de boală necesită introducerea preparatului pe cale perorală în combinație cu cea rectală, însă a fost arătată scăderea compleanței pacientului. Eficacitatea superioară a posologiilor de administrare o dată pe zi, comparativ cu cele fracționate, de asemenea, poate fi explicată prin rolul compleanței pacientului la tratament.

Necesitatea administrării preparatelor hormonale, în scopul menținerii remisiunii, în doze mari de 10 mg/zi pe o durată mai mare de 3 luni, sau în orice doză pe o durată mai mare de 6 luni, este calificată ca hormonodependență [6]. Utilizarea de durată a corticosteroizilor trebuie evitată din cauza spectrului mare de efecte secundare. Din acest motiv, se recomandă ca pacienții cu forme hormonodependente să fie transferați la tratament imunomodulator. Preparate de elecție sunt azatioprina și 6-mercaptopurina în doze de 1,5-2,0 mg/kg nictimeral. Dacă remisiunea se datorează terapiei cu infliximab, atunci și terapia de menținere recomandată este în favoarea infliximabului – administrare intravenoasă în doze 5 mg/kg o dată la 8 săptămâni.

Având în vedere importanța patogenetică a dereglărilor florei intestinale în CU, s-a presupus eficacitatea probioticelor în menținerea remisiunii, însă sunt necesare studii ulterioare în acest domeniu.

Un domeniu mai puțin studiat, cu puține dovezi, este durata tratamentului de menținere. Se consideră dovedită eficacitatea terapiei de menținere de 6 și 12 luni. Nesoluționată rămâne problema duratei tratamentului de menținere cu tiopurine. În practica clinică există tendința de a evita hormonodependența, dar nu există unanimitate privind dependența de imunomodulatoare. În prezent se consideră necesară menținerea remisiunii, inclusiv cu administrarea tiopurinelor, deoarece această tactică previne progresarea maladiei și dezvoltarea complicațiilor [22].

Bibliografie

1. Dignass A. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis*. In: J. Crohn's Colitis, 2012, nr. 6(10), p. 965-990.
2. Lochs H., Dejong F., Hammargvist X. et al. *ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology*. In: Clin. Nutr., 2006; nr. 25(2), p. 260-274.
3. Van Gossum A., Cabre E., Hebuterne X. et al. *ESPEN Guidelines on Parenteral nutrition: Gastroenterology*. In: Clin. Nutr., 2009; nr. 28(4), p. 415-427.
4. Sandborn W.J., Hanauer S.B. *Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2003; nr. 17, p. 29-42.
5. Desreumaux P., Ghosh S. *Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid-new evidence*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2006; nr. 24(Suppl. 1), p. 2-9.
6. Sutherland L., MacDonald J.K. *Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2006; nr. 2, p. CD000543.
7. Loftus Jr. E.V., Kane S.V., Bjorkman D. *Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2004; nr. 19, p. 179-189.

8. Dignass A. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management.* In: J. Crohn's Colitis, 2012, nr. 6(10), p. 991-1030.
9. Sandborn W. *State-of-the-art: immunosuppression and biologic therapy.* In: Dig. Dis., 2010; nr. 28, p. 536-542.
10. Travis S., Stange E., Lemann M. et al. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management.* In: J. Crohn's Colitis, 2008; nr. 2, p. 24-62.
11. Oren R., Arber N., Odes S. et al. *Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial.* In: Gastroenterology, 1996; nr. 110, p. 1416-1421.
12. Sharkey L., Bredin F., Nightingale A. et al. *The use of Cyclosporin A in acute steroid-refractory ulcerative colitis: long term outcomes.* In: J. Crohn's Colitis, 2011; nr. 5(2), p. 91-94.
13. Hanauer S.B., Rutgeerts P., Clark M. et al. *AGA institute consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease.* In: Gastroenterology, 2007; nr. 133, p. 312-339.
14. Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K. *Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis.* In: Cochrane Database Syst. Rev., 2006; nr. 3, p. CD005112.
15. Hanauer S. *The role of biologics in ulcerative colitis.* In: Dig. Dis., 2010; nr. 28, p. 497-500.
16. Hotineanu V., Timiș T., Bendelic V., Paliu L. *Patologia chirurgicală a colonului.* În: Hotineanu V. Chirurgie: curs selectiv. Ch.: CEP Medicina, 2008, p. 606-668.
17. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. et al. *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial.* In: Gastroenterol., 2005; nr. 128, p. 825-832.
18. Sandborn W.J. *Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease.* In: Inflamm. Bowel Dis., 2006; nr. 12 (Suppl. 1), p. S15-21.
19. Regueiro M., Loftus Jr. E.V., Steinhart A.H., Cohen R.D. *Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials.* In: Inflamm. Bowel Dis., 2006; nr. 12, p. 979-994.
20. Marteau P., Probert C.S., Lindgren S. et al. *Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study.* In: Gut, 2005; nr. 54, p. 960-965.
21. Su C., Lewis J.D., Goldberg B., Brensinger C., Lichtenstein G.R. *A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis.* In: Gastroenterology, 2007; nr. 132, p. 516-526.
22. Higgins P.D.R. *New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis.* In: Dig. Dis., 2010; nr. 28, p. 483-489.

Svetlana Turcan, dr. med,
 conferențiar cercetător,
 Laboratorul Gastroenterologie,
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
 Tel.: 403519, 205539; mob. 079436554
 E-mail: veisa@mail.ru

SECONDARY INTESTINAL INFECTION AND ANTIBACTERIAL TREATMENT IN ULCERATIVE COLITIS

**Svetlana TURCAN¹, Silvia BARCA²,
 Liudmila TOFAN-SCUTARU,**

¹The State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu” from Republic of Moldova;

²Republican Clinical Hospital from Republic of Moldova

Summary

Secondary intestinal infection and antibacterial treatment in ulcerative colitis

The aim of the study was to evaluate the role of the short-term treatment with ciprofloxacin and metronidazole in the remission induction and maintenance in moderate and severe ulcerative colitis complicated with secondary intestinal infection. In the prospective study 156 patients with moderate and severe ulcerative colitis were included. The signs of the secondary intestinal infection were observed in 47 patients (30.1%). These patients were randomized in two groups. Ciprofloxacin (1000 mg/day, 10 days) and metronidazole (1500 mg/day, 10 days) were administered to a treatment group (25 patients). Introduction of ciprofloxacin and metronidazole in the standard treatment schemes in patients with signs of a secondary intestinal infection resulted in a relative decrease of relapse risk on 72%. Ten-day antibacterial therapy with ciprofloxacin and metronidazole is an effective and safe method of treatment of the secondary intestinal infection in patients with ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, complications, secondary infection, treatment, antibiotics.

Резюме

Антибиотерапия неспецифического язвенного колита у больных с признаками вторичной кишечной инфекции

Целью настоящего исследования было изучение эффективности короткого курса комбинированной антибиотикотерапии ципрофлоксацином и метронидазолом при среднетяжелом и тяжелом обострении неспецифического язвенного колита (НЯК) у больных с признаками вторичной кишечной инфекции.

Исследование являлось открытым проспективным рандомизированным неконтролируемым и включало 156 больных НЯК в стадии обострения среднетяжелой и тяжелой степени. 47 больных (30,1%) с признаками вторичной кишечной инфекции были рандомизированы в две группы. Группа лечения (25 больных), наряду с базисной терапией, получала ципрофлоксацин (1000 мг/день) и метронидазол (1500 мг/день) в течение 10 дней. Введение ципрофлоксацина и метронидазола в стандартные схемы лечения среднетяжелого и тяжелого обострения НЯК у больных с признаками вторичной кишечной инфекции приводит к относительному сни-

жению риска обострений на 72%. Десятидневный курс комбинированной антибактериальной терапии ципрофлоксацином и метронидазолом является эффективным и безопасным методом лечения вторичной кишечной инфекции при неспецифическом язвенном колите.

Ключевые слова: язвенный колит, осложнения, вторичная инфекция, лечение, антибиотики.

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology with predominance of genetically determined autoimmune mechanisms in pathogenesis. Pathogenetic role of obligate and / or opportunistic intestinal microorganisms, which can be triggers of the disease appearance and exacerbation, is actively discussed in recent years [1, 2, 7, 8].

Information about the role and importance of antibiotic therapy in ulcerative colitis is rather contradictory. Antibacterial drugs are not included in the standard schemes for remission induction and maintenance UC, recommended by European and American guidelines [11, 14]. However, physician often prescribe a short course of antibiotics for severe and moderate exacerbations of the disease. The aim of this treatment is the suppression of the opportunistic intestinal pathogens and the prevention of possible infection. Standardized approach to such treatment does not exist.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the short-term treatment with ciprofloxacin and metronidazole in the remission induction and maintenance in moderate and severe ulcerative colitis complicated with secondary intestinal infection.

Material and methods

In the prospective comparative clinical trial were included 156 patients with UC: 63 men (40.4%) and 93 women (59.6%), aged between 16 and 77 years, the average age – 40.91 ± 12.48 years.

Detection in fecal mass of pathogens (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium* etc.) or opportunistic flora in high titers (more than 10^5 – 10^7) was considered as a sign of secondary intestinal infection (SII). Patients diagnosed with secondary infection and / or with overgrowth of opportunistic flora were randomized into two groups. The first group was treated with mesalazine, prednisolone, ciprofloxacin and metronidazole (treatment group – TG). The second group received standard treatment with prednisolone and mesalazine (control group – CG). Ciprofloxacin was administered at a dose of 500 mg twice daily and metronidazole – 500 mg three times a day for 10 days.

All patients in this study were treated with prednisone at a dose of 40–60 mg in the first ten days, 30–40 mg in the next 2 weeks with a further gradual reduction of the dose of 5 mg per week and complete withdrawal of the drug after 9–12 weeks of treatment. Mesalazine was administered at a dose of 3–4 grams per day and, in the case of distal lesions, was recommended combined treatment: 2–3 g *per os* and 1 g *per rectum*. After achieving of clinical remission, usually in 4–8 weeks, patients passed to maintenance therapy of mesalazine, 2 g.

The disease activity was determined at the 1-st, 10-th and 30-th days. The disease evolution, number of exacerbations and complications were followed for 12 months.

Statistical analysis was performed using the χ^2 or Fisher's exact test, depending on the number of patients in groups. The absolute and relative risk reduction as the difference of the events between the treatment and control groups was calculated. T-test was used to compare continuous variables in the study groups, the Pearson correlation coefficient - for the analysis of relationships between the different indicators. Statistical significance was calculated for all the results and the level of p less than 0.05 was considered significant.

Results

SII symptoms were detected in 47 patients (30.1%). More extent intestinal lesions were characteristic for patients with SII signs. For example, the frequency of subtotal and total colitis was 34.04% and 19.26%, respectively, but this trend is not significant ($p = 0.071$). The mean Truelove & Witts activity indices were significantly higher in patients with SII ($p < 0.001$).

The most important laboratory parameters of SII, according to our study, were leukocytosis with a left shift and increased ESR. Increasing of ESR, in general, correlated with the Truelove & Witts activity index ($r = 0.59$; $p < 0.001$). At the same time, the level of leukocytes and neutrophils has no clear dependence on the degree of disease activity: the Pearson correlation coefficients between the Truelove & Witts activity index and the level of leukocyte / neutrophil were 0.2 / 0.22. Additionally, the number of patients with leukocytosis and / or with a left shift of leukocytes formula was significantly higher in the patients with SII, $p < 0.001$. Probably, leukocytosis, neutrocytosis, increased number of immature leucocytes in the peripheral blood reflects not so much the level of activity of ulcerative colitis as the presence of SII caused by pathogenic and / or opportunistic flora.

Other indicators of the general inflammatory syndrome (platelet count, the level of α_2 -, γ -globulin and C-reactive protein) were not significantly different in the comparison groups.

Combination antibiotic therapy was performed in 25 patients (TG) from the 47 patients with ILL, and 22 patients constituted a control group (CG). The treatment and control groups did not differ by sex, age, disease duration, localization and activity. The groups did not differ initially on the basic parameters of the clinical and biochemical blood tests, also.

Patient's status improved significantly in both TG and CG groups as a result of the treatment (table 1).

Table 1

Ulcerative colitis activity and some laboratory parameters in the treatment and control groups after 10 and 30 days of observation

Characteristics	10 days			30 days		
	Treatment group (n=25)	Control group (n=22)	p	Treatment group (n=24)	Control group (n=22)	p
Truelove & Witts activity index	3,56 ± 1,92	5,09 ± 3,21	= 0,05 ¹	2,38 ± 1,25	4,73 ± 2,41	= 0,000 ¹
Number of patients with Truelove & Witts activity index:						
≥ 11 (severe activity)	0	1 (4,5%)	n ²	0	0	= 0,000 ²
6-10 (moderate activity)	2 (8,0%)	5 (22,7%)		0	6 (27,3%)	
3-5 (mild activity)	12 (48,0%)	10 (45,5%)		5 (20,8%)	12 (54,5%)	
≤ 2 (remission)	11 (44,0%)	6 (27,3%)		19 (79,2%)	4 (18,2%)	
Number of patients with:						
leukocytosis (>9×10 ⁹ /mm ³)	8 (32,0%)	9 (40,9%)	n ²	0	6 (27,3%)	= 0,008 ³
left shift of leukocytes formula (>6%)	8 (32,0%)	11 (50,0%)	n ²	0	12 (54,5%)	= 0,000 ³
thrombocytosis (>320×10 ³ /mm ³)	8 (32,0%)	3 (13,6%)	n ³	3 (12,5%)	5 (22,7%)	n ³
ESR >10 men and >15 women	14 (56,0%)	9 (40,9%)	n ²	0	6 (27,3%)	= 0,008 ³

n = not significant; ¹ = T-test; ² = χ² test; ³ = Fisher's exact test

More significant results were achieved in the TG: modified Truelove & Witts activity index decreased to 3.56 ± 1.92 in the TG and to 5.09 ± 3.21 – in the CG after 10 days of treatment (p = 0.05). There were no patients with severe activity, there were 2 patients (8.0%) with moderate activity, and 11 patients (44.0%) were in clinical remission after 10 days of treatment in the TG. At the same time, the CG had six patients (27.2%) with severe and moderate disease activity, and clinical remission was achieved in 6 patients only (27.3%). In this period of time there were no significant differences in the TG and CG by the number of blood leukocytes and by the number of patients with leukocytosis, thrombocytosis and increased ESR. Probably laboratory parameters normalized slower in comparison with clinical characteristics.

More significant differences were achieved after 30 days of treatment in the groups of comparison (table 2).

Table 2

12 months evolution of ulcerative colitis in the groups of comparison

	6 months			12 months		
	Treatment group (n=24)	Control group (n=22)	p	Treatment group (n=24)	Control group (n=22)	p
Remission	20 (83,3%)	9 (40,9%)	= 0,008 ¹	13 (54,2%)	0	= 0,000 ²
1 exacerbation	4 (16,7%)	4 (18,2%)	n ²	9 (37,5%)	4 (18,2%)	n ²
2 and more exacerbations	0	9 (40,9%)	= 0,000 ²	2 (8,3%)	18 (81,8%)	= 0,000 ²
Colectomy	0	0	n ²	0	2 (9,1%)	n ²

n = not significant; ¹ = χ² test; ² = Fisher's exact test

Modified Truelove & Witts activity index fell to 2.38 ± 1.25 in the TG and to 4.73 ± 2.41 – in the CG (p < 0.001). Severe or moderate degree of disease activity was not diagnosed in the TG, 19 patients (79.2%) achieved clinical remission. At the same time

in the CG, a moderate level of UC activity persisted in 6 patients (27.3%) and clinical remission was achieved in 4 patients only (18.2%) (p < 0.001). Patients with leukocytosis, leukocyte left shift or increased sedimentation rate were not in the TG at 30 days, whereas, in the CG, such patients constituted > 25% of cases, and leukocyte left shift was observed in 54.5% of patients. The average number of leukocytes in the treatment group was 6.15 ± 3.93 x 10⁹ / l, and in the control group – 9.43 ± 4.53 x 10⁹ / l (p < 0.01).

Thus, remission was achieved faster and in a larger number of patients in the TG in comparison with CG. Six patients (27.3%) from the CG were transferred to other treatment schemes in the absence of an adequate response after 30 days of observation.

The disease evolution over the next 12 months is presented in table 2. Further observation showed that 20 patients (83.3%) from the TG and only 9 (40.9%) from the

CG were in remission after 6 months of monitoring ($p < 0.005$). During the first 6 months of observation, no patient in the TG had more than one exacerbation, and no patient changed treatment regimen. At the same time, 9 patients in the CG had more than 1 exacerbation or have not achieved complete disease remission, which required the transfer to other treatment regimens (including the addition of antibiotics and parenteral corticosteroids).

Analysis of the results after 12 months of observation showed that in the TG remission persisted in 13 patients (54.2%), while in CG no one of patients was able to maintain remission for 12 months ($p < 0.001$). Most of the patients in the CG (81.8%) had 2 or more relapses, including 17 patients (77.3%) were transferred to other treatments. Only 2 patients with more than one exacerbation were in the treatment group during this observation period.

Thus, a much more favorable evolution of the disease is noted in the treatment group in comparison with the control group. Introduction of ciprofloxacin and metronidazole into standard treatment regimens of moderate and severe ulcerative colitis in patients with secondary intestinal infection leads to a relative risk reduction of exacerbations by 72% (table 3), and the relative risk of two or more exacerbations reduced by 89.9%.

Table 3

The absolute and relative exacerbations risk reduction in the treatment and control groups

	Absolute risk reduction	Relative risk reduction
Risk reduction of:		
1 exacerbation	42,4	72
2 and more exacerbations	73,5	89,9

Discussion

Modern literature data about the feasibility of antibiotics in UC treatment is rather contradictory. Antibiotics were used in the combined treatment of severe acute ulcerative colitis since the 70-80 years of the last century [5, 12]. However, further controlled studies have shown no additional effect from the introduction of a seven-day course of vancomycin in treatment regimen, a five-day course of metronidazole, a ten-day course of ciprofloxacin, [4, 6, 9]. This led to the fact that antibiotic therapy is not included in modern guidelines on the management of ulcerative colitis [11, 14]. "The consensus on the management of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region" refers to the necessity of introducing antibiotics in case of infectious complications [10]. Should be noted, that in the named studies, the antibacterial therapy was introduced in all cases of severe UC, regardless of the presence or absence

of SII. This fact has not yielded significant positive results, although in all these works there is a trend to a more favorable outcome in the case of antibiotic therapy introduction.

According to the literature data [3, 8] and the results of the present study, not all patients with moderate or severe exacerbation of ulcerative colitis have symptoms of SII (30.1%). Respectively, only this group of patients needs antibiotics. Severity of exacerbation in most patients, probably due to other causes, including autoimmune aggression and additional antibiotics is not effective in such cases.

Interesting study, carried out in the Nordic countries by Turunen U. et al [13], showed the effectiveness of a long six-month course of oral ciprofloxacin for the remission induction and maintenance in ulcerative colitis. More significant results were obtained after 3 months of treatment, and then the differences between the treatment and placebo groups decreased significantly. Perhaps the long-term treatment with antibiotics leads to permanent intestinal dysbiosis, which affects the future evolution of the disease.

Conclusions

1. Symptoms of secondary intestinal infection are quite common in moderate and severe ulcerative colitis (30.1%).
2. The typical laboratory signs of secondary intestinal infections are leukocytosis with a left shift and a significant increase of ESR.
3. Ten-day course of combined antibiotic therapy with ciprofloxacin and metronidazole is an effective and safe treatment for secondary intestinal infection, which allows to achieve remission in less time and to reduce significantly the risk of exacerbations.

Bibliography

1. Asakura H., Suzuki K., Kitahora T., Morizane T. *Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of crohn's disease and ulcerative colitis?* In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008, nr. 23, p. 1794-1801.
2. Cucchiara S., Iebba V., Conte M., Schippa S. *The microbiota in inflammatory bowel disease in different age groups.* In: Dig. Dis., 2009, nr. 27, p. 252-258.
3. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. *Clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis.* In: Gastroenterology, 2007, nr. 132, p. 763-786.
4. Dickinson R.J., O'Connor H.J., Pinder I. et al. *Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of ulcerative colitis.* In: Gut, 1985, nr. 26, p. 1380-1384.
5. Jarnerot G., Rolny P., Saulbergh-Gertzen H. *Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis.* In: Gastroenterology, 1985, nr. 89, p. 1005-1013.

6. Mantzaris G.J., Petraki E., Archavlis E. et al. *A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis*. In: Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2001, nr. 36, p. 971-974.
7. Marteau P., Chaput U. *Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders*. In: Dig. Dis., 2011, nr. 29, p. 166-171.
8. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A. et al. *Mechanisms of action of probiotics: recent advances*. In: Inflammatory Bowel Disease, 2009, nr. 15, p. 300-310.
9. Ohkusa T., Nomura T., Terai T. et al. *Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up*. In: Scand. J. Gastroenterol., 2005, nr. 40, p. 1334-1342.
10. Qin Ouyang, Rakesh Tandon, K.L. Goh et al. *Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region*. In: J. Gastroenterol. and Hepatol., 2006, nr. 21, p. 1772-1782.
11. Travis S., Stange E., Lemann M. et al. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management*. In: J. Crohn's Colitis, 2008, nr. 2, p. 24-62.
12. Truelove S., Jewell D. *Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis*. In: Lancet, 1974; nr. 1, p. 1067-1070.
13. Turunen U.M., Farkkila M., Hakala K. et al. *Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study*. In: Gastroenterology, 1998, nr. 115, p. 1072-1078.
14. *World Gastroenterology Organization Global Guideline: inflammatory bowel disease: a global perspective*. Munich (Germany): World Gastroenterology Organization, 2009, 23 p.

Svetlana Turcan,

Republic of Moldova, 2002, Chisinau,
str. Dorobanti 15
Tel. +373 79436554
veisa@mail.ru

РОЛЬ ПРО- И ПРЕБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ю. Я. КОЦАБА, Л. С. БАБИНЕЦ

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

Summary

Role of pro- and prebiotic drugs in complex rehabilitation patients with chronic pancreatitis

In this work is proved the expediency of including the drugs of synbiotic composition, especially a synbiotic Lactiale, in the complex scheme of treatment of chronic pancreatitis. The use of a complex program of correction with inclusion of synbiotic Lactiale significantly has improved the condition of the patients with chronic pancreatitis according to the indicators of clinical symptoms by 47,4%, normalized microflora of the colon and increased the quality of life of patients by 60,1%.

Keywords: *chronic pancreatitis, bowel dysbiosis, synbiotic.*

Резюме

В работе доказана целесообразность включения в комплексную схему лечения хронического панкреатита препаратов синбиотического состава, в частности синбиотика Лактиале, поскольку такая схема улучшила клиническую симптоматику на 47,4%, нормализовала микрофлору толстой кишки и повышала качество жизни больных на 60,1%.

Ключевые слова: *хронический панкреатит, дисбиоз толстой кишки, синбиотик.*

Введение

Согласно Международной Марсельско-Римской классификации (1989 г.) хронический панкреатит (ХП) – это хроническое воспалительное повреждение ткани поджелудочной железы с деструкцией экзокринной паренхимы, ее атрофией, фиброзом и, по крайней мере, на поздних стадиях, деструкцией эндокринной паренхимы. Заболевание имеет фазно-прогрессирующее течение с периодическими приступами острого панкреатита, ответственного за рецидивирующую боль, которая нередко является единственным клиническим синдромом [3, 5].

ХП – одно из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Заболеваемость ХП в разных странах Европы составляет от 4 до 8 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность – 250–500 больных на 100 тыс. населения. Через 10 лет после постанов-

ки диагноза ХП примерно 25,0% пациентов вынуждены оставлять свою профессиональную деятельность или становятся инвалидами. Смертность от ХП в течение 10 лет составляет 30,0%, 20 лет – 50,0%. Также отмечается определённая зависимость частоты ХП от социально-экономического уровня страны. Самый высокий уровень заболеваемости отмечают как в бедных странах, что связано с недостаточным питанием, так и в высокоразвитых – из-за повышенного употребления жиров животного происхождения и алкоголя. Частота ХП среди других заболеваний органов пищеварения составляет 6,0–9,0% и имеет тенденцию к росту [4].

Цель работы – определить изменения показателей качества жизни (КЖ), клинических симптомов и отклонения в бактериограммах фекальных масс у больных ХП. Оценить их динамику под влиянием различных программ коррекции.

Материалы и методы

Объектом исследования стало 46 больных ХП в фазе ремиссии или нестойкой ремиссии, которые лечились в дневном стационаре и гастроэнтерологическом отделении Тернопольской городской больницы № 2. Возраст больных – от 18 до 69 лет. Среди них было 26 женщин и 20 мужчин. Верификацию диагноза проводили согласно рабочей классификации ХП, предложенной Я.С. Циммерманом с дополнениями Н.Б. Губергриц.

Для оценки КЖ использовали два опросника: SF-36 – для изучения всех компонентов КЖ (состоит из 36 вопросов, которые объединяются в 8 шкал, каждая из них оценивается от 0 до 100 баллов, и чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья) и GSRS, используемый для оценки КЖ больных желудочно-кишечными заболеваниями (состоит из 15 пунктов, которые объединяются в 5 шкал; низкие показатели соответствуют слабой симптоматике

и соответственно высшему КЖ) [2]. Исследования копрокультуры на дисбиоз толстой кишки (ДБК) проводили по методике Р.Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской (1977). Степень тяжести ДБК устанавливали согласно общепринятой классификации (Г.И. Кузнецова, 1975; И.Б. Куваева, К.С. Ладо, 1991) [1].

Пациентов разделили на две группы: 1-я (21 больной) получала общепринятую схему лечения, которая включала соблюдение диеты № 5п по Певзнеру, отказ от употребления алкоголя и табакокурения, применение регуляторов моторики органов пищеварения – спазмолитиков (но-шпа 0,04 по 2 таб. 2 р/д) и / или прокинетики (мотилиум 0,01 по 1 таб. 3 р/д), блокаторов H2-рецепторов (квamatел 0,02 вечером) и/или ингибиторов протонной помпы (проксиум 0,04 утром) и ферментов (креон 25000 по 1 кап. 3 р/д). Все средства назначались «по требованию», так как больные находились в фазе ремиссии или нестойкой ремиссии [6]. 2-я группа (25 человек), дополнительно к общепринятой схеме лечения, получала синбиотик Лактиале по 2 капсулы в день после основного приема пищи в течение 4 недель.

Результаты и их обсуждение

Проведённые клинические исследования выявили наличие у больных следующих синдромов: болевой – у 80,9% больных 1-й группы и у 84,0% пациентов 2-ой группы, астено-невротический – у 71,4% и в 80,0%, диспепсический – у 85,7% и у 100%, анемический – у 61,9% и в 68,0%, гиповитаминозы – у 80,9% и в 84 0% и стеаторея – у 66,7% и у 76,0% соответственно.

Результаты оценки КЖ по шкалам опросника GSRS все имели достаточно высокие значения, что отражало снижение КЖ. Было также установлено снижение показателей КЖ преимущественно по компонентам физического здоровья опросника SF-36 (см. таблицу).

Динамика показателей качества жизни (в баллах) под влиянием разных программ терапии

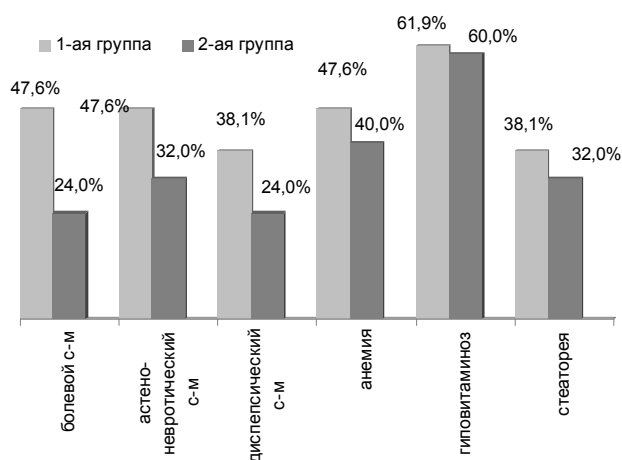
Показатели	1-ая группа		2-ая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Опросник GSRS				
Абдоминальная боль	8,0±1,32	6,7±1,11	9,9±0,84	5,1±0,48**
Гастральный рефлюкс	12,2±1,16	7,8±0,89*	12,7±1,11	6,4±0,73**
Диарея	9,2±1,79	7,6±1,41	12,8±1,55	5,3±0,52**
Запор	7,2±1,72	5,0±0,94	9,9±1,55	5,4±0,64**
Диспепсия	15,4±1,46	9,4±1,01*	17,4±1,17	7,3±0,68**
Опросник SF-36				
Ролевое функционирование	37,0±3,29	45,4±2,83*	32,9±3,48	53,2±2,67**
Физическое функционирование	28,0±0	41,4±1,30*	21,0±1,17	47,6±2,04**
Интенсивность боли	29,8±2,62	39,4±2,15*	28,9±2,06	44,4±1,98**
Общее состояние здоровья	40,1±2,25	43,4±2,19	37,8±2,43	53,6±2,19**
<i>Примечание: * – достоверность данных после лечения относительно таких до лечения в 1-ой группе; ** – достоверность данных после лечения относительно таких до лечения во 2-ой группе.</i>				

При оценке бакпосева копрокультуры – среди больных 1-й группы выявлено у 47,6% – ДБК I ст., у 19,0% – ДБК II ст. У 33,4% пациентов дисбиотических изменений не наблюдалось. У обследуемых 2-ой группы установили наличие у 48,0% – ДБК I ст., у 20,0% – ДБК II ст., у 12,0% – ДБК III ст., у 20,0% показатели были в пределах нормы. Таким образом, данные обеих групп были сопоставимы с несколько более глубокими проявлениями ДБК во 2-ой группе.

После проведенного лечения по разным программам коррекции наблюдалась положительная динамика по параметрам КЖ, клинических синдромов и по показателям бакпосева копрокультуры в обеих группах. Однако результаты в группе с включением синбиотика Лактиале были достоверно лучше, чем такие в 1-й группе.

Результаты лечения по параметрам клинической симптоматики приведены на представленной ниже диаграмме. Клинические синдромы у обследуемых больных после проведенного курса лечения стали наблюдаться реже: среди больных 1-й группы в среднем на 27,9%, а среди пациентов 2-ой – на 47,4%.

Результаты лечения разными программами терапии по параметрам клинической симптоматики



Результаты показателей КЖ по опроснику GSRS после проведенного лечения свидетельствуют, что параметры КЖ у больных 2-ой группы достоверно улучшились в среднем на 7,2 балла относительно 2,8 баллов в 1-ой группе.

По данным оценки шкал SF-36, улучшение КЖ у больных ХП составило 63,8% под влиянием программы с включением синбиотика Лактиале и 24,6% под влиянием общепринятой схемы лечения.

Результаты бакпосева кала показали, что у пациентов 1-ой группы, хотя и наметилась по-

ложительная тенденция, но еще у 38,1% больных обнаружили ДБК I ст., у 14,3% – ДБК II ст., у 47,6% показатели соответствовали норме. А у больных 2-ой группы кишечная флора практически восстановилась, только у 24,0% пациентов наблюдался ДБК I ст.

Выводы

1. При хроническом панкреатите установили достоверное ухудшение качества жизни больных ХП по параметрам опросников GSRS и SF-36. Наличие дисбиоза толстой кишки у этих больных ухудшала клиническую симптоматику.

2. Применение комплексной программы коррекции с включением синбиотика Лактиале достоверно улучшило состояние пациентов с хроническим панкреатитом по параметрам клинической симптоматики на 47,4%, нормализовало микрофлору толстой кишки и повысило качество жизни этих больных на 60,1%.

Библиография

1. Бабинець Л.С., Гаврилюк Д.В. Дисбактеріоз кишечника як предиктор ускладнення клінічного перебігу хронічного панкреатиту. В: Український мед. альманах, № 5, 2005, с. 11-13.
2. Бримкулов Н.Н., Сенкевич Н.Ю., Калиева А.Д. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни. В: Центрально-азиатский медицинский журнал, 1998, № 4-5, с. 236–241.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство. Под ред В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной, М.: GEOTAR Медиа, 2008, 704 с.
4. Губергриц Н.Б. Хронический панкреатит: лечение. В: Лікування та діагностика, 2003, № 1, с. 47–58.
5. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., Мирзоева Л.А. и др. Хронический панкреатит. Харьков, 2004, 112 с.
6. Наказ МОЗ України від 13 червня 2005р. №271 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».

Бабинець Лилия Степановна – др мед. наук, проф., зав. кафедрой первичной медико-санитарной помощи и семейной медицины ТГМУ им. И.Я. Горбачевского; 46022, г. Тернополь, ул. Довженко, 3А / 1, тел. (8-035-2-) 52-97-00, тел. моб. 067-352-07-43, e-mail: lilyanet@tut.by

Коцаба Юлия Ярославовна – клин. ординатор кафедры первичной медико-санитарной помощи и семейной медицины ТГМУ им. И.Я. Горбачевского; 46009 г. Тернополь, ул. Н. Яремчука 25/31, тел. моб. 098-622-60-92, e-mail: kotsaba2010@mail.ru

ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ALE SINDROMULUI HEPATORENAL ÎN CIROZA HEPATICĂ AVANSATĂ

Ion ARTENI², Ion ȚÎBÎRNĂ¹, Ghenadie BEZU¹,

¹ Catedra Medicină Internă nr. 3 a
USMF „Nicolae Testemițanu”;

² IMSP Spitalul clinic municipal nr. 1

Summary

Clinical-paraclinical aspects of the hepatorenal syndrome in advanced hepatic cirrhosis

The analyse of study had confirmed the presence of hepatorenal syndrome (HRS) in 14% of 730 advanced hepatic cirrhosis of cases, which were hospitalized in therapy sections of Municipal Clinical Hospital number 1 from Chisinau city. HRS type I was detected in 14% of cases, HRS type II in 86% cases, being fitted in adequate type of renal dysfunctions, according to International Ascites Club. The precipitant factors as: intempensiv treatment with diuretics, paracentesis in undue volumes, the bacterial infections including spontaneous bacterial peritonitis, superior gastrointestinal hemorrhage, had a high contribution in the evolution of HRS.

Keywords: hepatorenal syndrome, precipitant factors, hepatic cirrhosis.

Резюме

Клинико-параклинические аспекты гепаторенального синдрома у больных с некомпенсированным циррозом печени

Анализ проведенных исследований констатировал присутствие гепаторенального синдрома (ГРС) в 14,0% случаев из 730 больных с некомпенсированным циррозом печени, госпитализированных в терапевтические отделения ПМСУ Муниципальной клинической больницы № 1. ГРС 1-го типа был зарегистрирован в 14,0% случаев, ГРС 2-го типа – в 86,0% случаев и соответствовал изменениям ренальных дисфункций, согласно критериям International Ascites Club. Провоцирующие факторы как: интенсивное лечение диуретиками, парацентез в больших количествах, бактериальные инфекции, включительно спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта имели особую значимость в развитии гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, цирроз печени, провоцирующие факторы.

Introducere

Sindromul hepatorenal (SHR) este considerat o formă de insuficiență renală „funcțională”, teoretic

reversibilă, fără nici o cauză specifică, care apare în stadiile finale la pacienții cu ciroză hepatică avansată, ascită și insuficiență hepatică sau alte boli hepatice [5]. Pacienții cu ciroză hepatică avansată, în circa 80,0% din cazuri, prezintă o scădere a perfuziei renale cu anormalități importante în circulația arterială, activarea substanțelor endogene vasoactive, fiind predispuși la apariția SHR [4, 5]. În literatura de specialitate din ultimii ani se întâlnesc tot mai multe publicații privitor la etiopatogeneza și tratamentul sindromului hepatorenal, posibil în legătură cu letalitatea sporită prin dezvoltarea acestei complicații severe înregistrate într-un număr mai mare la pacienții cirofici, dar fiind mai puțin reflectată în studiile de profil din Republica Moldova.

Material și metode

Studiul retrospectiv a fost realizat pe 730 de pacienți cu ciroză hepatică, spitalizați în secțiile de boli interne ale IMSP SCM nr. 1, în perioada 2005-2009. Datele clinico-paraclinice au fost preluate din foaia clinică de observație a bolnavului de staționar, inclusiv: istoricul bolii, examenul fizic, analizele clinico-biochimice, serice, ecografia organelor interne și a rinichilor. Toți pacienții au fost supuși examenului endoscopic, în vederea diagnosticării prezenței varicelor esofagiene, care a fost confirmată în toate cazurile.

Diagnosticul clinic definitiv de ciroză hepatică a fost stabilit în conformitate cu scorurile prognostice Child-Pugh, constatându-se: scorul Child-Pugh „B” – la 59 pacienți; scorul Child-Pugh „C” – la 42 pacienți. Din numărul total de bolnavi internați cu ciroză hepatică, sindromul hepatorenal a fost identificat la 101 pacienți, ceea ce constituie 14,0%. La pacienții examinați au fost excluse alte cauze producătoare de insuficiență renală acută (glomerulopatii cronice, șoc toxico-infecțios, pierderi de lichide, terapie sau expunere la substanțe nefrotice etc.). Pacienții au fost analizați și încadrați în tipul adecvat de disfuncție renală conform criteriilor International Ascites Club. Diagnosticul de sindrom hepatorenal a fost stabilit după următoarele criterii:

Criterii majore:

- Creșterea creatininei și ureei serice;
- Absența altor cauze producătoare de insuficiență renală acută;
- Lipsă de răspuns la diuretice sau creșterea volumiei;
- Ecografic – rinichi cu aspect normal.

criterii minore:

- Diuzera sub 300 ml/zi;
- Natremie sub 130 mEq/l.

Rezultate și discuții

Majoritatea pacienților incluși în studiu prezentau date clinice și paraclinice caracteristice unei ciroze hepatice severe decompensate, cu ascită, hipotensiune arterială, oligoanurie. Boala hepatică de bază a fost ciroza hepatică de etiologie diversă: virală – 48 (48,0%) cazuri; etanolică – 8 (8,0%) cazuri; de etiologie neidentificată – 44 (44,0%) cazuri. La pacienții examinați s-au constatat modificări ale creatininei și ureei serice în sensul creșterii acestora peste limitele normei, care au confirmat prezența disfuncției renale. În funcție de severitatea disfuncției renale pacienții au fost divizați în 2 loturi: I lot cu creatinina serică crescută >2,5 mg/dl, ureea serică >15 mmol/l în 14 (13,5%) cazuri – caracteristice pentru SHR tip I; lotul II: creatinina serică 1,0-2,5 mg/dl și ureea serică 8,3-15 mmol/l în 87(86,5%) cazuri – caracteristice pentru SHR tip II. Cantitatea de sodium seric la toți pacienții din studiu a fost sub limitele parametrilor normali <132 mmol/l. Monitorizarea diurezei timp de 24 de ore a înregistrat cantități reduse de urină – 300-500 ml, fapt ce a confirmat prezența oligoanuriei. La bolnavii cu nivelul creatininei și ureei serice mult mai crescut de 2,5 mg/dl au fost stabilite tulburări severe de coagulare (protrombina a fost înregistrată la cifrele 40,0-30,0 și mai joase), decompensarea acută a cirozei hepatice, dezvoltarea rapidă a oligoanuriei.

Tratamentul cu diuretice administrat acestor pacienți frecvent devenea refractar, având un pronostic nefavorabil. Astfel, tipul I de SHR a evoluat într-o formă acută, caracterizată prin deteriorarea rapidă și spontană a funcției hepatice și celei renale, instalarea rapidă a manifestărilor clinice severe ale cirozei hepatice, evoluției progresive; persistența oligoanuriei și lipsa de răspuns la tratament. Au fost identificați posibili factori precipitanți, implicați în apariția disfuncției renale: tratamentul intempensiv cu diuretice – 27 cazuri; paracenteza în volume exagerate – 14 cazuri; hemoragia digestivă – 17; diverse infecții bacteriene (inclusiv peritonita bacteriană spontană) – 21 cazuri; factori neidentificați – 22 cazuri. Factorii precipitanți menționați au fost identificați la majoritatea pacienților (78,0 %) din ambele loturi (vezi tabelul).

Factorii precipitanți, identificați în apariția disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică examinați

Factorul precipitant identificat	SHR tip I (14 pacienți)	SHR tip II (87 pacienți)	Total 101 pacienți
Tratament intempensiv cu diuretice	6	21	27
Paracenteza în volume exagerate (> 5,0 l.)	2	12	14

Infecții bacteriene inclusiv peritonita bacteriană spontană	3	18	21
Hemoragie digestivă superioară	2	15	17
Factori neidentificați	1	21	22

Conform datelor din literatura de specialitate, cele mai multe discuții privind SHR vizează factorii precipitanți ai acestui sindrom [3, 6, 9]. În studiul nostru, la majoritatea pacienților SHR s-a instalat în rezultatul prezenței unuia dintre factorii precipitanți menționați în tabel. Tratamentul cu doze crescute de preparate diuretice bolnavilor respectivi a fost impus din motivul medicației refractare la preparatele diuretice administrate și dezvoltarea continuă a stării de oligoanurie. Analiza cazurilor incluse în studiu a determinat existența unor rezerve în aplicarea tratamentului la acești bolnavi. Astfel, considerăm oportună inițierea unui tratament foarte echilibrat, cu corecția aportului volemic cu infuzii calitative plasmă/nativă, albumină în cantități suficiente și doze optime de diuretice la pacienți cu ciroză hepatică decompensată, în scopul obținerii unor rezultate pozitive, fie neînsemnate la început.

O rezervă în prevenirea SHR este considerată paracenteza, efectuată frecvent de către medici pacienților cu ascită tensionată, cu extragerea unui volum exagerat de lichid ascitic (> 5-6l) în timpul unei proceduri, neținându-se cont de consecințele severe ce se pot dezvolta în continuare, inclusiv SHR.

Unii autori sugerează ideea că unul dintre factorii precipitanți cerți este peritonita bacteriană spontană, fapt constatat la pacienții din studiul nostru numai în 15,0% din cazuri [2, 7]. Colonizarea în special a intestinului gros, probabil și a vaselor limfatice și a celor venoase din teritoriul splanhnic, cu bacterii justifică supoziția despre peritonita bacteriană spontană ca factor precipitant principal [2, 8]. Acesta ar fi un argument de bază ce ar impune efectuarea mai frecventă, conform indicațiilor medicale, a puncției cavității abdominale, cu prelevarea lichidului ascitic în scopul examinării clinico-bacteriologice, indicând un tratament antibacterian la necesitate.

Astfel, SHR (tipurile I și II) apare frecvent în evoluția cirozei hepatice, în mod caracteristic la pacienții cu tratament intempensiv cu diuretice, paracenteză în volume exagerate, infecții bacteriene, hemoragie digestivă superioară și este considerat o formă a disfuncției circulatorii renale. Supraviețuirea pacienților cu SHR tip II este inferioară celei constatate la pacienții cirofici fără disfuncție renală, dar superioară celei asociate cu SHR tip I, fapt constatat și în studiul nostru. Letalitatea prin ciroză hepatică asociată cu SHR tip I a fost mai crescută și a constituit 85,0%, comparativ cu numărul cazurilor de deces printre

pacienții cu ciroză hepatică asociată cu SHR tip II, care a constituit 15,0 %.

Stabilirea formei clinice de SHR (SHR tip I sau SHR tip II) are o mare importanță în conduita pacientului, dat fiind faptul că severitatea, pronosticul și supraviețuirea diferă la cele 2 entități.

Concluzii

1. Sindromul hepatorenal a fost identificat în 14,0% cazuri din numărul total de pacienți (730) spitalizați cu ciroză hepatică avansată.

2. Factorii precipitanți ca: tratamentul excesiv cu diuretice, infecțiile bacteriene, paracenteza în volume exagerate și hemoragia digestivă superioară au avut o contribuție importantă în dezvoltarea SHR la pacienții cu ciroză hepatică.

3. Ureea și creatinina serică crescute în ciroza hepatică avansată, în absența altor cauze de insuficiență renală acută, pot fi considerate unele dintre principalele criterii de diagnostic al SHR.

4. SHR tip I a fost înregistrat în 14,0% cazuri (SHR tip II – în 86,0%), cu nivelul letalității mai sporite, fiind asociat cu un pronostic nefavorabil.

5. Evaluarea obligatorie a funcției renale și stabilirea formei clinice de SHR la pacienții cu ciroză hepatică avansată sunt deosebit de importante pentru deciziile terapeutice și pentru prognostic.

Bibliografie

1. Arroyo V., Fernandez J., Gines P. *Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome*. In: Sem. Liver Dis., 2008; nr. 28, p. 81-95.
2. Arroyo V., Terra C., Gines P. *Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome*. In: J. Hepatol., 2007; nr. 46, p. 935-946.
3. Brensing K.A., Textor J., Perz J. et al. *Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study*. In: Gut, 2000; nr. 47, p. 288-295.
4. Cardenas A., Gines P. *Hepatorenal syndrome*. In: Clin. Liver Dis., 2006; nr. 10, p. 371-385.
5. Covași E. *Sindromul hepatorenal. Actualități în definiție, patogeneză, diagnostic și tratament*. În: Clujul Medical, 2009; nr. 82; p. 320-324.
6. Gines P., Guevara M., Arroyo V., Rodes J. *Hepatorenal syndrome*. In: Lancet, 2003; nr. 362, p. 1819-1827.
7. Grigorescu M. *Tratat de hepatologie*. București, 2004; p. 157-190.
8. Halimi C., Bonnard P., Bernard B. et al. *Effect of terlipressin (Glypressin (R)) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2002; nr. 14, p. 153-158.
9. Ruiz del Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: Hepatology, 2005; nr. 42, p. 439-447.

Ion Arteni,

069372347, i.arteni@mednet.md

MODIFICĂRI IMUNOLOGICE ÎN HEPATITA CRONICĂ ALCOOLICĂ

Elina BERLIBA,

Disciplina Gastroenterologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Immunologic changes in the alcoholic chronic hepatitis

Alcoholic liver disease is the most prevalent cause of advanced liver disease in Europe. Immunologic anomalies have an essential role in the alcoholic liver pathogenesis and would explain the alcoholic liver progress in spite of ceasing the alcohol consumption. This study had as an aim to research the specific features of the immunologic status in patients with chronic hepatitis of alcoholic genesis. In the study were included 64 patients: 34 with chronic hepatitis of alcoholic genesis and 30 with viral chronic hepatitis. The essential immunologic changes are characterized by the increase of IgA, T-active lymphocytes, the decrease of T-total in alcoholic chronic hepatitis and growing of IgG, of the immunoregulator index, reducing T-theofelinsensible in viral chronic hepatitis C.

Keywords: Alcoholic hepatitis, immunologic changes.

Резюме

Иммунологические изменения при хроническом алкогольном гепатите

Алкогольная болезнь печени является наиболее распространенной причиной поражения печени в Европе. Иммунологические нарушения играют определенную роль в патогенезе алкогольной болезни печени и это объясняет прогрессирование болезни, несмотря на прекращение потребления алкоголя. Целью исследования было изучить особенности иммунного статуса у больных с хроническим гепатитом алкогольного генеза. В исследование было включено 64 пациентов: 34 с хроническим алкогольным гепатитом и 30 с вирусным гепатитом. Иммунологические изменения характеризуются увеличением IgA, T-активных лимфоцитов, снижением T-общих лимфоцитов у больных с алкогольным гепатитом и увеличением IgG, снижением T-теофиллинчувствительных лимфоцитов при хроническом гепатите C.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, иммунологические изменения

Introducere

În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%) [20]. Mecanismele imunologice au fost invocate pentru a explica progresarea ficatului alcoolic în pofida sistării consumului de alcool [4, 5]. Există unii indici că alcoolul ar acționa ca un imunomodulator și că mecanismul imunologic ar contribui la patogenia ficatului alcoolic. Cu toate acestea, Buligescu L.

(1999) susține că nu există dovezi pertinente privind efectele alcoolului în dezordinile imunologice [2]. Unii autori sugerează ideea că modificările imunologice esențiale la bolnavii cu boală hepatică alcoolică (BHA) sunt condiționate atât de influența directă a alcoolului, cât și de alți factori, inclusiv infecția cu virusuri hepatotrope [14].

Dereglările imunității umorale se manifestă prin creșterea nivelului imunoglobulinelor serice, predominant IgA, și depunerea lor pe pereții sinusoidelor hepatice [6, 15]. Se înregistrează o creștere policlonală a IgA fixate pe hialinul alcoolic, demonstrând că IgA conține autoanticorpi contra antigenului hialin [9]. Proteina de șoc caloric este imunogenă și poate fi indusă de hipoxie, de TNF alfa și de alcool. Anticorpii contra acestei proteine cu greutate moleculară de 65 kD de tip IgA se corelează semnificativ cu hepatita alcoolică și au o semnificație importantă în autoîntreținerea hepatitei alcoolice [2]. Intervenția unui mecanism imunologic este atestat și de marea incidență a autoanticorpilor la pacienții cu boala alcoolică a ficatului – antinucleari și antimușchi neted; anticorpi împotriva unor neoantigene derivate din hialinul alcoolic și complexe proteină-acetaldehid [19].

Cercetările efectuate au demonstrat că hialinul alcoolic servește ca neoantigen și ar fi responsabil de hiperreactivitatea limfocitelor pacienților cu hepatopatie alcoolică [8, 9]. Modificarea răspunsului imun celular se manifestă prin prezența limfocitelor citotoxice circulante la pacienții cu hepatită alcoolică acută. Se determină sechestrarea limfocitelor CD4 și CD8 în infiltratul inflamator din țesutul hepatic, de asemenea etalarea antigenelor leucocitare umane de clasa I (HLA clasa I) pe hepatocite. Produsele interacțiunii metabolizilor etanolului și structurilor celulare posibil dețin rolul de antigen-țintă în cazul dat. Aceasta se dovedește prin corelarea cantității de complexe proteină-acetaldehidă în biopsatul hepatic cu indicii de activitate a maladiei [14]. Există dovezi că limfocitele T circulante din etilismul cronic sunt sensibilizate la extractul de ficat, la hialinul alcoolic, considerat drept neoantigen, la proteina lipospecifică, la alcool și la aldehydă acetică [5, 6]. Subpopulațiile limfocitului T sunt modificate atât în sângele periferic, cât și în infiltratul hepatic [10].

Studii recente au demonstrat rolul citokinelor în producerea ficatului alcoolic [1, 11]. Hepatita alcoolică a fost prima boală la care s-a determinat un nivel crescut al citokinelor proinflamatoare: interleukina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF), care participă la interacțiunea celulelor imunocompetente [12]. Totodată, hiperproducția de TNF și IL-8 (factorul de chemotaxie a neutrofilelor), stimulând producerea formelor active ale oxigenului și oxidului de azot, produc lezarea celulelor-țintă,

determinând tabloul insuficienței poliorganice în hepatita alcoolică acută [12, 18]. În stadiul cirotic citokinele numite sunt stimulate și de endotoxina bacteriană, pătrunderea căreia în sistemul circulant este majorată, datorită permeabilității mărite a peretelui intestinal [13].

Mai multe surse remarcă modificările imunologice umorale ce se manifestă prin creșterea nivelului imunoglobulinelor serice A, M, G, electiv crește IgA [3, 16, 19]. Se atestă o graduare a valorilor IgA serice în funcție de intensitatea impregnării etanolice [2]. IgA nu este direct majorată de consumul de alcool, dar reflectă patologia hepatică indusă de alcool. Unii autori decelează anticorpi către componentele nucleare și musculatura netedă, anticorpi împotriva unor „neoantigene” derivate din hialinul alcoolic și complexe proteină-acetaldehid [2, 4, 5]. Investigarea imunității celulare evidențiază un răspuns deprimat: limfocitele T din circulația periferică sunt scăzute; de asemenea, este redus raportul T helper/T supresoare [10].

Scopul studiului: cercetarea modificărilor imunologice la pacienții cu hepatită cronică alcoolică, în comparație cu bolnavii cu hepatită cronică virală C.

Material și metode

Cercetările au fost efectuate la 64 de pacienți care, în funcție de prezența sau absența consumului cronic de alcool, au fost repartizați în 2 loturi. I lot constă din 34 de pacienți, la care a fost apreciată prezența intoxicației cronice cu alcool și s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică de geneză alcoolică (HCA). Bărbații au constituit majoritatea în acest lot – 58,8% (20), vârsta medie a pacienților acestui grup fiind $48,6 \pm 1,7$ ani. Al II lot a fost alcătuit din 30 de persoane, neconsumatori de alcool, la care s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică virală C (HCV C). Persoanele de sex masculin au alcătuit 53,4% (16) în acest grup, femeile – 46,6% (14), vârsta medie fiind de $36,7 \pm 1,9$ ani. Ca lot-martor au servit 20 de persoane sănătoase – 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără consum de alcool, în absența patologiei hepatice sau gastrointestinale.

Toți subiecții incluși în studiu au fost testați pentru aprecierea intoxicației alcoolice cronice, utilizând complexul de teste: chestionarul CAGE, harta semnelor obiective ale consumului de alcool (testul Le Go) și aprecierea sindromului de postintoxicare etilică (elaborată de Огурцов П., Покровский А. 2001). De asemenea, toți pacienții au fost examinați clinic, s-au efectuat investigațiile de laborator conform sindroamelor care reflectă afectarea hepatică, examene instrumentale – ecografia abdominală, scintigrafia hepatică, FGDS. Pentru evaluarea hepatitei virale s-au determinat markerii serici ai infecțiilor

virale B, D și C prin metoda imuno-enzimatică. Au fost investigați indicii utili pentru atestarea consumului de etanol – γ -glutamyltranspeptidaza, transferina carbohidrat deficientă, alcooldehidrogenaza. Examenul imunologic a inclus testarea imunității celulare (indicii relativi și absoluți ai limfocitelor T-totale (T-tot), T-teofelinrezistente (T-tfr), T-teofelinsensibile (T-tfs), T-active, B limfocitele, indicele imunoreglator (IR)) și indicilor statusului imun umoral (IgA, IgM, IgG, CIC).

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic, semnificația valorilor medii a fost estimată după criteriul Student.

Rezultate și discuții

Testarea markerilor statusului imun la pacienții cu hepatită cronică alcoolică a demonstrat un șir de modificări imunologice, comparativ cu indicii lotului-martor și ai pacienților cu HCV C. Cei mai informativi, în sensul detectării perturbărilor răspunsului imun, la pacienții cu HCA s-au dovedit a fi IgA ($4,67 \pm 0,27$ g/l) ($p < 0,001$), IgM ($2,02 \pm 0,14$ g/l) ($p < 0,001$), IgG ($17,54 \pm 0,69$ g/l) ($p < 0,001$) (tabelul 1), valorile cărora s-au dovedit a fi semnificativ crescute față de datele respective din lotul-martor. De notat că nivelul IgA a depășit de 1,9 ori cifra respectivă a indivizilor sănătoși, totodată fiind veridic majorat și față de pacienții cu HCV C ($2,7 \pm 0,21$ g/l; $p < 0,001$). În imunitatea umorală a bolnavilor cu HCV C s-a constatat creșterea IgM ($1,92 \pm 0,11$ g/l) ($p < 0,001$) și IgG ($28,71 \pm 10,26$ g/l) ($p < 0,001$) (tabelul 1), comparativ cu valorile respective ale lotului-martor. Valoarea IgG s-a stabilit esențial crescută, în comparație cu HCA ($p < 0,01$).

Valoarea CIC nu a depășit semnificativ indicele respectiv al persoanelor sănătoase, atât la pacienții cu HCA ($90,5 \pm 21,1$ UDO), cât și la cei cu HCV ($69,9 \pm 10,7$ UDO).

Evaluarea imunității celulare a demonstrat o diminuare a limfocitelor T-totale – $0,77 \pm 0,07 \times 10^9/l$ ($49,33 \pm 1,56\%$) ($p < 0,05$) (tabelul 2) și creșterea celor T-active – $0,63 \pm 0,06 \times 10^9/l$ ($42,67 \pm 2,6\%$) ($p < 0,01$) în HCA, comparativ cu indicii similari ai subiecților lotului-martor. Indicele imunoreglator (IR) a constituit $2,98 \pm 0,3$, nedeviind veridic de la valoarea normală. La pacienții cu HCV C studiul imunității celulare a relevat creșterea numărului limfocitelor T-active – $0,72 \pm 0,07 \times 10^9/l$ ($41,33 \pm 3,04\%$) (tabelul 2), comparativ cu cel al persoanelor lotului-martor ($p < 0,01$). S-a constatat o tendință în scăderea limfocitelor T-teofilinsensibile (tfs) – $0,17 \pm 0,04 \times 10^9/l$ ($9,14 \pm 1,79\%$) ($p < 0,01$) și creșterea indicelui imunoreglator $4,87 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) față de valorile similare la persoanele sănătoase. Indicele imunoreglator s-a determinat veridic majorat și față de indicele corespunzător al pacienților cu HCA ($p < 0,01$).

Tabelul 1

Indicii imunității umorale la pacienții cu HCA și HCV C

Indicii	Lotul-martor – I (n=20)	HCA – II (n=34)	HCV – III (n=30)
Ig A (g/l)	$2,45 \pm 0,10$	$4,67 \pm 0,27^{***}$	$2,71 \pm 0,21^{###}$
Ig M (g/l)	$0,81 \pm 0,04$	$2,02 \pm 0,14^{***}$	$1,92 \pm 0,11^{***}$
Ig G (g/l)	$10,66 \pm 0,31$	$17,54 \pm 0,69^{***}$	$28,71 \pm 10,2^{***###}$
CIC (UDO)	$94 \pm 8,36$	$90,5 \pm 21,11$	$69,9 \pm 10,73^*$

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul-martor; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază.

Tabelul 2

Indicii imunității celulare la pacienții cu HCA și HCV C

Indicii	Lotul-martor – I (n=20)	HCA – II (n=34)	HCV – III (n=30)
T-totale ($\times 10^9/l$)	$1,05 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,07^*$	$0,92 \pm 0,07$
T-totale (%)	$55,98 \pm 2,31$	$49,33 \pm 1,56^*$	$51,57 \pm 2,62$
T-active ($\times 10^9/l$)	$0,52 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,06^{***}$	$0,72 \pm 0,07^{***}$
T-active (%)	$28,26 \pm 1,02$	$42,67 \pm 2,60^{***}$	$41,33 \pm 3,04^{***}$
T-tfr ($\times 10^9/l$)	$0,71 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,06$
T-tfr (%)	$44,19 \pm 2,97$	$40,17 \pm 2,50$	$44,62 \pm 2,31$
T-tfs ($\times 10^9/l$)	$0,27 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,04^{***}$
T-tfs (%)	$16,64 \pm 1,39$	$13,50 \pm 2,03$	$9,14 \pm 1,79^{***}$
IR	$2,65 \pm 0,3$	$2,98 \pm 0,3$	$4,87 \pm 0,4^{**}$
B-limf. ($\times 10^9/l$)	$0,40 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,05$
B limfocite (%)	$23,01 \pm 1,7$	$28,3 \pm 2,43$	$26,3 \pm 3,36$

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul-martor; indicele imunoreglator – $P_{II-III} p < 0,01$; $P_{III-IV} p < 0,05$.

Rolul mecanismului imun în patogenia bolii cronice de ficat, îndeosebi de etiologie virală, este astăzi bine dovedit [3, 4, 8]. Se crede că hepatocitul lezat de diverși factori agresivi (virali, ecologici, pesticide, alcool etc.) devine antigenic și reacțiile autoimune contribuie la perturbarea leziunilor [3, 16]. În ceea ce privește rolul alcoolului, nu se cunoaște dacă evoluția spre ciroză a ficatului alcoolic se datorează numai continuării efectelor nocive ale alcoolului sau intervine și un răspuns imun față de un antigen hepatospecific. Hepatita alcoolică continuă să evolueze în profida sistării alcoolului și administrării unei diete corespunzătoare [9].

Multiple studii sugerează că hialinul alcoolic este responsabil de hiperactivitatea imunologică a limfocitelor sensibilizate în hepatita alcoolică [4, 5, 19]. Conform opiniei lui Buligescu L. (1999), în ficatul alcoolic nu există modificări în proporția limfocitelor B și autoanticorpii tisulari lipsesc [2]. Se înregistrează o creștere policlonală a imunoglobulinelor. IgA separat și purificat se fixează pe hialinul alcoolic, demonstrând că IgA conține autoanticorpi contra antigenului hialin [7]. Aceștia sunt probabil

elaborați de imunocitele din infiltratele hepatice și contribuie la lezarea ficatului [14, 15]. Majoritatea autorilor remarcă creșterea predominantă a IgA în hepatopatia etilică [3, 6, 12, 18, 19]. Хазанов А. (2003) evidențiază creșterea conținutului de IgA în ser la 60-70% persoane, cu impregnare alcoolică prelungită în doze toxice [17]. A. Trifan și C. Stanciu (2004) relevă faptul că concentrația IgA este moderat crescută la circa 30% din cei cu afectare hepatică medie și are valori mai mari de peste 3 ori decât normalul la circa 60% din cei cu hepatită alcoolică severă; IgA rămâne crescută câteva luni după stoparea consumului de alcool [12]. Referitor la mecanismul acestei creșteri se emite ipoteza originii lor intestinale: tulburare în bariera intestinală cu producție și secreție crescută de IgA [5, 7].

Analizând datele imunității în studiul nostru, apreciem schimbări prezente atât în sistemul imun umoral, cât și în cel celular. Testarea indicilor imunității umorale la pacienții cu hepatite cronice a relevat creșterea veridică a IgA în HCA ($p < 0,001$), comparativ cu HCV C. Totodată, nivelul IgG s-a dovedit semnificativ crescut la pacienții cu hepatită cronică virală versus pacienții cu HCA ($p < 0,01$). Kuntz E. (2002) remarcă importanța raportului IgA/IgG în facilitarea diagnosticului diferențial, totodată menționând faptul că creșterea IgA nu este condiționată de consumul de alcool, ci de leziunile hepatice induse de alcool [8].

În ceea ce privește IgM și globulinele serice, valorile lor au fost înalte în toate grupurile, comparativ cu subiecții sănătoși, dar nu s-au determinat diferențe ale acestor indici între loturile de cercetare. Sh. Sherlock (1999) atribuie hipergamaglobulinemia moderată din ficatul alcoolic stimulării nespecifice a sistemului reticulo-endotelial [19]. Evaluarea imunității celulare la pacienții cu HCA a demonstrat atât o diminuare a limfocitelor T-totale, creșterea T-active, cât și tendința în scăderea T-teofilinsensibile comparativ cu indicii similari ai subiecților din lotul-martor. La pacienții cu HCV C se observă atât creșterea limfocitelor T-active și scăderea T-teofilinsensibile față de lotul-martor, cât și tendința în scăderea limfocitelor T-totale. Cercetările efectuate anterior privind evoluția hepatitelor cronice virale, la fel, relevă în HCV C tensionarea imunității umorale, manifestată prin creșterea tuturor claselor de imunoglobuline, îndeosebi IgM și IgG, precum și o imunodeficiență T celulară prezentă prin numărul scăzut al limfocitelor T-tot și T-tfs [3].

Determinarea limfocitelor T și B în sânge la pacienții cu leziune hepatică etanolică a indicat o scădere semnificativă a limfocitelor T față de subiecții-martori sau alcoolici fără afecțiune hepatică [16,

18]. S-a demonstrat existența unui deficit al limfocitelor supresoare din sângele periferic la pacienții cu hepatopatie alcoolică activă; un defect al acestor celule s-a constatat și în răspunsul față de hialinul alcoolic. Restaurarea funcției celulelor T supresoare s-a constatat la acești pacienți după ameliorarea clinică [10]. Deficitul reversibil al activității celulelor T supresoare din hepatita alcoolică activă poate fi atribuit unui mecanism nespecific asociat bolii de bază: malnutriția (care alterează imunitatea celulară și cea umorală) sau acțiunea directă a alcoolului și/sau metaboliților săi.

Studiile citate sugerează că anomaliile imunologice joacă un rol esențial în patogenia hepatitei cronice alcoolice. Nici alcoolul și nici anomaliile nutriționale singure nu pot să explice aglomerarea hialinului [8, 9]. Acumularea hialinului este urmată de o reacție inflamatoare, care interferează cu procese de citotoxicitate și chemotaxie. Încercând o sinteză a bogatului material factual acumulat în ultimele decenii referitor la modul de producere a leziunilor hepatice alcoolice, se pot desprinde două momente patogenice esențiale: cel inițiator, determinat de hepatotoxicitatea etanolului și a metaboliților săi, urmat, inconstant, de întreținerea și progresiunea leziunilor prin intervenția mecanismelor imune [4, 8, 9, 19].

Concluzii

1. Perturbările imune umorale la pacienții cu hepatită cronică de geneză alcoolică se caracterizează prin nivel crescut al IgA, pe când în hepatita cronică virală C s-a constatat majorarea IgG.

2. Modificările imunității celulare se deosebesc prin reducerea limfocitelor T-totale și creșterea limfocitelor T-active la pacienții cu hepatită cronică indusă de alcool.

3. În HCV C limfocitele T-teofilinsensibile sunt semnificativ scăzute, iar indicele imunoreglator veridic crescut, comparativ cu HCA.

Bibliografie

1. Bautista AP. *Impact of alcohol on the ability of Kupffer cells to produce chemokines and its role in alcoholic liver disease*. In: Journal of Gastroenterology Hepatology, 2000, vol. 15, № 4, p. 349-356.
2. Buligescu L. *Ficatul și alcoolul*. În: *Tratat de hepatogastroenterologie*, vol. II, București, 1999, p. 348-383.
3. Dumbrava V. et al. *Bazele Hepatologiei*. În: *Boala hepatică alcoolică*, Chișinău, 2011, p. 281-301.
4. French SW. *Mechanisms of alcoholic liver injury*. In: *Canad. J. Gastroenterol.*, 2000, vol. 14, p. 327-332.
5. Israel Y., Oregó H., Niemela O. *Immune responses to alcohol metabolites: pathogenic and diagnostic implications*. In: *Seminars in liver disease*, 1988, vol. 8, p. 81-90.

6. Klassen L.W., Tuma D., Sorrell M.F. *Immune mechanism of alcohol-induced liver disease*. In: *Hepatology*, 1995, vol. 22, p. 355.
7. Koskinas J., Kenna J.G., Bird G.L. et al. *Immunoglobulin A antibody to a 200 kilodalton cytosolic acetaldehyde adduct in alcoholic hepatitis*. In: *Gastroenterology*, 1992, vol. 103, p. 1060-1067.
8. Kuntz E., Kuntz H.D. *Alcohol-induced liver damage*. In: *Hepatology: Principles and Practise*. Heidelberg Germany, 2002, p. 470-488.
9. Lieber C.S. *Alcoholic liver disease. New insights in pathogenesis lead to new treatments*. In: *J. Hepatol.*, 2000, vol. 32, suppl. 1, p. 113-128.
10. Mutchnick M.G., Cohen I.A., Elta G.H. *Persistent immune deficiency in patients with alcoholic hepatitis*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 1990, vol. 85, p. 428-434.
11. Neuman M.G. *Cytokines – central factors in alcoholic liver disease*. *Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury*. In: *Alcohol and Health*, 2003, vol. 27 (4), p. 307-317.
12. Trifan A., Carol Stanciu. *Alcoolul și ficatul*. În: M. Grigorescu. *Tratat de hepatologie*, București, 2004, p. 487-507.
13. Wheeler M.D. *Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease*. *Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury*. In: *Alcohol and Health*, 2003, vol. 27 (4), p. 291-300.
14. Буеверов А.О. *Алкогольная болезнь печени. В: Болезни печени и желчевыводящих путей*. Под ред. В. Т. Ивашкина, 2002, с. 102-112.
15. Маевская М.В., Буеверов А.О. *Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени*. В: *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2003, № 6, с. 65-68.
16. Подымова С.Д. *Алкогольная болезнь печени: механизмы прогрессирования, патогенетическая терапия*. В: *Лечащий врач*, 2001, № 05-06, с. 18-23.
17. Хазанов А.И. *Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени*. В: *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2003, № 2, с. 13-20.
18. Харченко Н.В., Родонежская Е.В. *Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени*. В: *Сучасна гастроэнтерология*, 2004, № 4 (18), с. 5-12.
19. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и жёлчных путей*. Пер. с англ. Под ред. Апросиной З., Мухина Н., Москва, 1999, с. 440-462.
20. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease*. In: *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 57.

Elina Berliba, dr. med., asistent universitar,
 Clinica medicală nr. 4,
 disciplina Gastroenterologie,
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Testemițanu 13/2, ap. 50
 Tel: +37322791243; mob. +37379689636
 E-mail: alina_berliba@yahoo.com

PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

**Elina BERLIBA¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹,
 Liudmila TOFAN-SCUTARU¹, Ana POPESCU²,**

¹ Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
 Medicină Internă, USMF „N. Testemițanu”;

² Catedra Neurologie, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Clinical evolutive issues in autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver; of unknown cause, characterized by the presence of interface hepatitis and portal plasma cell infiltration on histologic examination, elevated gammaglobulin levels and autoantibodies. Autoimmune hepatitis reflects a complex interaction between triggering factors, autoantigens, genetic predispositions, and immunoregulatory networks. Immune serum markers frequently are present, and the disease often is associated with other autoimmune diseases. The study aimed to research the clinical and laboratory features of autoimmune hepatitis and evaluation of immunosuppressive therapy in these patients.

Keywords: autoimmune hepatitis, autoantibodies, immunosuppressive therapy.

Резюме

Клинические эволюционные особенности аутоиммунного гепатита

Аутоиммунный гепатит (АГ) — хроническое воспалительное заболевание печени невыясненной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител. Аутоиммунный гепатит отражает сложное взаимодействие между провоцирующими факторами, аутоантигенами, генетической предрасположенностью и иммунорегуляторными механизмами. Аутоиммунные маркеры часто присутствуют в крови и болезнь сопровождается другими аутоиммунными заболеваниями. Целью исследования было изучить клинические и лабораторные особенности аутоиммунного гепатита и эффективность иммуносупрессивной терапии у таких пациентов.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, иммуносупрессивная терапия

Introducere

Hepatita autoimună (HAI) reprezintă o afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută, cauzată de atacul imun necontrolat îndreptat asupra hepatocitelor, ca urmare a pierderii toleranței imune pentru antigenele hepatice proprii, caracterizată prin inflamație periportală și infiltrat

plasmocitar la examenul histologic. Maladia se manifestă prin semne clinice hepatice și extrahepatice, hipergamaglobulinemie, prezență de autoanticorpi, cu răspuns favorabil la imunosupresoare în majoritatea cazurilor [3, 5]. Frecvența hepatitei autoimune printre afecțiunile hepatice cronice variază de la 11% la 23% [2]. Hepatita autoimună constituie 6% dintre indicațiile pentru transplant hepatic în SUA și 3% în Europa [11].

În populația caucaziană incidența hepatitei autoimune tip 1 este estimată la 0,1-1,9 cazuri la 100000 populație în an. Incidența bolii în Europa și în America de Nord este de la 50 până la 200 cazuri la 1 mil. de populație. Prevalența maladiei este de 17 cazuri la 100000 de persoane, înregistrându-se mai frecvent în grupurile etnice nord-europene și cauziene cu genotipurile HLA-DR3 și HLA-DR4 [4, 7].

Anomaliile imunogenetice asociate cu manifestările și severitatea hepatitei autoimune diferă în raport cu aria geografică. Astfel, haplotipul HLA B8 DR3, asociat cu severitatea afecțiunii, este frecvent întâlnit în populația albă nord-vest europeană, nord-americană și australiană, în timp ce populația japoneză se caracterizează prin asocierea cu haplotipul HLA B54 DR4 și cu debutul la vârste mai înaintate.

Se determină preponderent la persoanele de sex feminin (70-80%), raportul femei/bărbați fiind de 4/1-10/1, incidența maximă este situată între 10 și 30 de ani și între 45 și 70 de ani [2].

În Republica Moldova a crescut, în ultimii 5 ani, numărul persoanelor care suferă de patologia hepatică autoimună. Cel mai grav este faptul că această maladie atacă în special persoanele tinere, apte de muncă, ceea ce determină scăderea atât a nivelului calității vieții acestor persoane, cât și a nivelului economic al țării, cauzat de invalidizarea frecventă a acestor pacienți.

Etiologia HAI nu este cunoscută. Se presupune ca factori declanșatori virusurile sau alți agenți din mediul exterior: bacterii, toxine, medicamente (interferon, minociclină, alpha metildopa, oxiphenisatin, nitrofurantoin, acid tienilic) [5, 8]. În faza inițială, ca răspuns la pătrunderea virusului sau a altui agent declanșator în organism, se observă creșterea sintezei unui șir de citochine și a gamainterferonului, care intensifică expresia HLA clasa I și induce expresia HLA a clasei a II-a pe hepatocite. Hepatocitele, la rândul lor, capătă proprietatea de a funcționa ca celule antigen prezentatoare [4, 19], astfel urmând distrugerea hepatocitului.

Diagnosticul de hepatită autoimună poate fi stabilit numai după excluderea patologiei hepatice de altă etiologie, cum ar fi: virală, colestatică, boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa1-antitrip-

sină, steatohepatita nonalcoolică, boala hepatică alcoolică sau indusă medicamentos. Există 2 tipuri de hepatită autoimună: HAI tip I, mai frecventă la adulți și care se asociază cu prezența anticorpilor antinucleari, și HAI tip II, prezentă la copii și adolescenți și care se asociază cu anticorpii antimicrosomali hepato-renali [10, 14].

Scopul studiului: cercetarea unor aspecte clinico-paraclinice ale funcției hepatice la pacienții cu patologie hepatică autoimună și evaluarea pacienților cu hepatită autoimună după tratamentul imunosupresor.

Material și metode

În lotul de studiu au fost examinați 52 de pacienți cu patologie hepatică cronică din diferite localități ale republicii: 65,4% (34) femei și 34,6% (18) bărbați, dintre care 51,9% (27) cu vârsta sub 40 de ani, iar 48,1% (25) – peste 40 de ani, vârsta medie a alcătuit $40,5 \pm 1,6$ ani.

În funcție de etiologie, pacienții cu patologie hepatică cronică au fost repartizați în următoarele loturi: 42,3% (22) pacienți la care s-a stabilit diagnosticul de hepatită autoimună (HAI); 57,7% (30) pacienți cu hepatită cronică de etiologie virală (HCV).

Lotul-martor (I) a fost alcătuit din 20 de persoane practic sănătoase – 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice sau gastrointestinale. În scopul stabilirii diagnosticului de hepatită cronică, s-a efectuat un complex de cercetări clinice, de laborator și instrumentale.

Particularitatea acestui studiu constă în determinarea anticorpilor specifici, care indică procesul autoimun: anticorpii antinucleari (ANA), anticorpii antimicrosomali hepato-renali (anti-LKM1), anti-antigenul solubil hepatic (SLA), autoanticorpi anti-antigen specific ficat / pancreas (LP), anticorpii antimitocondriali (AMA), ANCA (anticitoplasmă neutrofilică), AFL (anticorpi antifosfolipidici), ACL (anticorpi anticardioliipidici).

Rezultatele cercetărilor clinice au fost prelucrate logic și statistic, conform unui program special.

Rezultate și discuții

Hepatita autoimună a fost stabilită la 42,3% (22) pacienți, înregistrându-se mai frecvent la femei – 90,9% (20) decât la bărbați 9,09% (2). La pacienții cu HAI vârsta medie a constituit $45 \pm 1,7$ ani, au predominat persoanele cu vârstă peste 40 de ani – 63,6% (14). Analiza rezultatelor clinice a atestat prezența mai frecventă a următoarelor sindroame: hepatomegalia, depistată la 72,7% (16) pacienți; sindromul asteno-vegetativ – 100% (22); dispeptic – 77,2% (17);

sindromul dolo – 63,6% (1); splenomegalia – 68,1% (15). Într-un număr mai redus de cazuri s-a înregistrat sindromul articular – 31,8% (7), icterul sclerotegegmentar – 31,8% (7), edemele – 18,1% (4). De notat că la pacienții acestui grup a fost prezent sindromul endocrin – 22,7% (5), pierdere ponderală – 22,7% (5), sindromul anemic – 27,7% (6) – manifestări care nu s-au depistat la pacienții cu hepatită cronică virală.

Cercetarea minuțioasă a pacienților a relevat prezența maladiilor concomitente, dintre care au prevalat tiroidita autoimună – 31,8% (7), pancreatita cronică – 63,6% (14), boala de reflux gastroesofagian – 27,7% (6). La 3 (13,6%) bolnavi hepatita autoimună s-a asociat cu ciroza biliară primitivă.

Analiza comparativă a aminotransferazelor în toate loturile de pacienți cu hepatită cronică a scos în evidență valori mai crescute ale ALT în HAI ($p < 0,05$), comparativ cu hepatita cronică virală (tabelul 1). Activitatea AST a fost mai majorată în HAI versus HCV ($p < 0,001$). În hepatita autoimună s-au determinat valori ale ALT de 7,6 ori mai crescute versus control și valori ale AST de 7,5 ori mai ridicate versus control, ceea ce corespunde cu datele din literatură.

Modificările sindromului colestatic s-au dovedit a fi moderat crescute în ambele grupuri de pacienți, însă mai exprimate în grupul cu hepatita autoimună, comparativ cu HCV, și s-au manifestat prin majorarea bilirubinei totale și fracției conjugate, fosfatazei alcaline, nivelului γ -GTP.

Confruntarea indicilor ce reflectă sindromul hepatodepresiv la pacienții cu HAI a relevat reducerea semnificativă a tuturor parametrilor acestui sindrom. Cele mai scăzute valori ale indicilor protrombinei și albuminelor s-au constatat în lotul pacienților cu HAI, ceea ce denotă alterarea mai gravă a funcției de sinteză hepatică la bolnavii cu HAI, comparativ cu HCV (tabelul 1).

Tabelul 1

Indicii	Lotul-martor – I (n=20)	HAI – II (n=22)	HCV – III (n=30)	P _{II-III}
ALT U/l	24,76±1,3	189±33,3***	111,68±13,6	p<0,05
AST U/l	19,42±1,3	146,6±27,2***	76,65±7,91	p<0,001
Protrombina (%)	86,6±0,7	77,2±3,12**	89,7±2,99	P<0,01
Proteina totală (g/l)	75,2±0,4	73,07±2,09	78,5±1,60	P<0,05
Albumina (g/l)	50,9±1,6	34,33±1,52***	44,9±1,40	P<0,001
Bilirubina totală (mcmmol/l)	11,48±1,0	54,18±16,56*	20,41±2,5	p<0,05
Bilirubina conjugată (mcmmol/l)	1,04±0,40	10,93±9,80*	5,73±1,17	p>0,05
Fosfataza alcalină (U/l)	172,0±7,68	350,9±33,5***	231,2±28,8	P<0,01
γ -GTP (U/l)	29,16±2,45	82,1±13,0***	68,9±6,44	p>0,05

Notă: * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferența dintre lotul I și lotul II.

Compararea markerilor sindromului imunoinflamator a evidențiat creșterea veridică a limfocitelor ($p < 0,01$) în toate loturile; nivel concludent majorat al nesegmentatelor în HAI, comparativ cu HCV ($p < 0,01$): VSH mai accelerat la pacienții cu HAI ($p < 0,001$). În HAI nivelul complexelor imunocirculante (CIC) s-a determinat crescut iar în HCV – moderat scăzut, ceea ce pledează în favoarea faptului că în HAI predomină sindromul imunoinflamator.

Ig G s-a depistat crescută în ambele grupuri de pacienți, însă în HAI nivelul IgG s-a determinat veridic mai înalt atât versus lotul-martor ($p < 0,001$), cât și vs HCV ($p < 0,01$).

Modificările parametrilor imunității celulare se deosebesc prin reducerea limfocitelor T-totale ($p < 0,01$) și T-active la pacienții cu HAI ($p < 0,001$).

Rezultatele prezentate relevă majorarea veridică a dimensiunilor ficatului la pacienții cu HAI ($p < 0,05$), comparativ cu grupul cu HCV. Modificările scintigrafice sunt mai pronunțate în HAI, comparativ cu HCV. Splenomegalia este mai evidentă la pacienții cu HAI față de cei cu HCV.

Tabelul 2

Indici	Lotul-martor I	HAI – II	HCV – III	P _{II-III}
Ig A (g/l)	2,45±0,10	4,09±0,29***	2,71±0,21	p<0,001
Ig M (g/l)	0,81±0,04	3,14±0,16***	1,92±0,11	P<0,001
Ig G (g/l)	10,66±0,31	29,69±2,22***	23,71±10,2	p<0,01
CIC (UDO)	94±8,36	324,0,5±59,66***	69,9±10,73	p<0,001

Notă: * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferența dintre lotul I și lotul II.

Pentru confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună, am determinat markerii autoimuni. Cel mai frecvent s-au depistat anticorpii antinucleari (ANA), care au fost prezenți la 54,5% dintre pacienți, și anticorpii anti-LKM (anticorpi microsomiali anti-ficat/rinichi), determinați la 40% din pacienții examinați. Anticorpii antimitocondriali (AMA) s-au apreciat în 31,2%, iar anticorpii antifosfolipidici și anticardiolipidici s-au determinat aproximativ în 28% cazuri. Nivelul înalt al crioglobulinelor s-a depistat la 75% din pacienții examinați.

Tratamentul pacienților cu hepatită autoimună

Medicația principală în tratamentul HAI este terapia imunosupresivă [16]. Tratamentul imunosupresiv corect administrat reduce morbiditatea și prelungește supraviețuirea. Mortalitatea se micșorează în decurs de 5 ani de la 50% până la 20%, iar frecvența remisiunilor induse medicamentos atinge

65-80% [15, 18]. A fost demonstrată supraviețuirea la 10 ani în 90% cazuri la pacienții precirofici sub influența terapiei cu glucocorticosteroizi. Indicațiile pentru tratamentul imunosupresiv sunt individuale pentru fiecare pacient și pot fi absolute, relative sau abținere de la tratament [8, 10, 20].

Tratamentul imunosupresiv poate fi realizat prin monoterapie cu prednisolon sau terapie combinată (prednisolon și azatioprină). Ambele scheme de tratament sunt la fel de eficiente: supraviețuirea timp de 5 și 10 ani pe fundalul imunosupresiei adecvate a constituit 94% și 90% coresponsător.

Eficacitatea tratamentului este evaluată prin monitorizarea simptomelor clinice (astenie fizică, artralgi, anorexie) și a răspunsului biochimic (ALT, AST, bilirubină și fracțiile ei, concentrație a gamaglobulinelor etc.). Testele de laborator se vor efectua după 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, iar ulterior – la fiecare 3 luni. Durata medie a tratamentului imunosupresiv este de 2-3 ani, dar deseori este oportună continuarea unei doze mici de menținere. Stoparea terapiei imunosupresive este efectuată în caz de remisiune, de eșuare a tratamentului, răspuns incomplet sau efecte toxice pronunțate la medicament.

Pacienților cu hepatită autoimună studiată li s-a administrat tratament cu prednisolon.

Analiza comparativă a sindroamelor clinice și a manifestărilor acestora la pacienții monitorizați în acest lot a demonstrat o ameliorare clinică și paraclinică după tratament: manifestările sindromului asteno-vegetativ au dispărut la 27% (6) pacienți, la 73% (16) din bolnavi micșorându-se în intensitate după tratament. Ameliorarea sindromului dolor abdominal am constatat-o la 30,6% (7) bolnavi, semnalând reducerea lui de la 62,6% (14) până la 32% (7) postcurativ; involuția fenomenelor dispeptice s-a determinat la 14,2% (4) pacienți, totodată la 63% (15) bolnavi au persistat și după tratamentul efectuat. La pacienții medicați în program tradițional icterul a dispărut în 22,8% (4) cazuri, atestându-se la finele tratamentului la 3 (18%) bolnavi.

Tabelul 3

Indici	Inițial	După tratament
ALT (U/l)	189±33,28***	74±25,86
AST (U/l)	146,65±27,21***	64±29,73
Bilirubina totală (mcmol/l)	54,18±16,56*	31,14±14,42
Bilirubina neconjugată (mcmol/l)	26,59±9,80*	19,12±7,85
Proteina totală (g/l)	73,07±2,09	76,21±3,04
Albumina (g/l)	34,33±1,52**	48,52±1,34
Indicele protrombinic (%)	77,2±3,12	80,1±3,62

Notă: * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferența dintre indicii biochimici inițial și după tratament.

Ficatul a revenit la dimensiuni normale la 4 (18%) pacienți, în 55% (12) cazuri s-a constatat micșorarea dimensiunilor ficatului. Dimensiunile splinei s-au normalizat la 8 (36%) pacienți.

Terapia imunosupresivă a influențat benefic atât evoluția sindroamelor clinice, cât și a parametrilor biochimici la pacienții cu HAI (tabelul 3). În urma tratamentului imunosupresor, s-a determinat o ameliorare a sindroamelor citolitic și colestatic. Valorile ALT s-au micșorat de 2,5 ori, cele ale AST – de 2,3 ori.

La fel, am determinat o scădere vădită a nivelului bilirubinei totale (de 1,6 ori), precum și a fracției ei neconjugate (de 1,3 ori). Tratamentul complex, de asemenea, a influențat pozitiv evoluția sindromului hepatopriv. S-a constatat creșterea veridică a protrombinei ($p < 0,05$) și majorarea albuminei ($p < 0,01$). Conform surselor bibliografice, tratamentul trebuie continuat până la atingerea remisiunii/eșecului terapeutic/răspunsului incomplet sau apariția toxicității medicamentose [5, 7, 18].

Concluzii

1. În tabloul clinic al pacienților cu hepatită autoimună predomină sindromul asteno-vegetativ, sindromul dispeptic, hepatomegalia și splenomegalia versus tabloul pacienților cu hepatită cronică virală, la care aceste manifestări au o pondere mai mică. La fel, au fost prezente și sindroamele: articular, endocrin, edemele și icterul, manifestări ce nu s-au determinat la bolnavii cu hepatită cronică virală. Perturbările clinice sunt mai severe în hepatita autoimună versus hepatita cronică virală.

2. La pacienții cu hepatită autoimună s-a constatat veridic mai pronunțat sindromul citolitic și hepatopriv, comparativ cu hepatita cronică virală.

3. Modificările imunologice umorale esențiale se caracterizează prin creșterea IgG și CIC la bolnavii cu hepatită autoimună versus pacienții cu hepatită cronică virală. La fel, s-a determinat o creștere semnificativă a nivelului limfocitelor T-tfr și o diminuare a limfocitelor T-tfs, comparativ cu lotul-martor.

4. Cercetarea markerilor autoimuni la pacienții cu hepatită autoimună a relevat predominarea nivelului crescut al anticorpilor antinucleari (54,5%), anti-LKM (43%), anti-ANCA, anticorpi antifosfolipidici, anticorpi anticardioliipidici (aprox. 30%), ceea ce a contribuit la argumentarea diagnosticului.

5. Tratamentul imunosupresiv cu prednisolon al pacienților cu hepatită autoimună a exercitat un efect benefic în evoluția sindroamelor clinice, a markerilor de citoliză (reducerea veridică a activității ALT, AST) și de coleastăz (micșorarea nivelului γ -GT, bilirubinei totale) și ameliorarea indicilor sindromului hepatopriv.

Bibliografie

1. Bittencourt P.L., Farias A.Q., Porta G. *Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2008, nr. 42(3), p. 300-305.
2. Czaja A.J. *Autoimmune hepatitis in Sleisenger and Fordtran's*. In: Gastrointestinal and Liver diseases, 8-th edition. Saunders ELSEVIER, Philadelphia, 2006, p. 1869-1884.
3. Czaja A.J. *Autoimmune liver disease*. In: Curr. Opin. Gastroenterol., 2008; nr. 24(3), p. 298-305.
4. *Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis*. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
5. Dumbrava V. *Bazele hepatologiei. Hepatita autoimună*. În: Berliba E., Dumbrava V., Lupașco Iu. Volumul II. Chișinău, 2010, p. 6-36.
6. Grigorescu Mircea. *Hepatitele autoimune*. În: Tratat de hepatologie. București, 2004, p. 539-553.
7. Ishibashi H., Komori A., Shimoda S. *Guidelines for therapy of autoimmune liver disease*. In: Semin. Liver Dis., 2007, nr. 27(2), p. 214-226.
8. Larsen F.S. *Treatment of patients with severe autoimmune hepatitis*. In: Minerva Gastroenterol. Dietol., 2008; nr. 54(1), p. 57-63.
9. Lohse A.W., Hennes E. *Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis*. In: Hepatol. Res., 2007, nr. 37 (3), p. 509.
10. Rrawitt E.L. *Clinical features and management of autoimmune hepatitis*. In: World J. Gastroenterol., 2008, vol. 14, p. 3301-3305.
11. Soloway R.D., Hewlett A.T. *The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review*. In: Ann. Hepatol., 2007, nr. 6(4), p. 204-207.
12. Stanciu Carol. *Boli cronice hepatice, ghid de diagnostic și tratament*. În: Hepatitele autoimune. Diculescu M. și coaut. Iași: Editura Junimea, 2008, p. 9-20.
13. Takahashi H. *Current topics relating to autoimmune hepatitis diagnosis and therapy*. In: Hepatol. Res., 2007, nr. 37 (3), p. 510-514.
14. Wolf C. David. *Autoimmune Hepatitis*. In: Dig. Dis. Sci., 2009, nr. 54, p. 2519-2522.
15. Буеверов А.О., Долмагамбетова Е.С. *Аутоиммунный гепатит с аномальновысоким уровнем сывороточного альфафетопротейна*. В: РЖГГК, 2010, т. XX, № 1, с. 69-74.

Elina Berliba, dr. med., asistent universitar,
Clinica Medicală nr. 4,
disciplina Gastroenterologie,
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. Testemițanu 13/2, ap. 50
Tel. +37322791243, mob. +37379689636
E-mail: alina_berliba@yahoo.com

REZULTATE ȘI DISCUȚII PRIVIND EVALUAREA MIJLOACELOR DE DIAGNOSTIC ȘI PREDICȚIE A STĂRII DE SĂNĂTATE A PACIENTULUI CIROTIC SPLENECTOMIZAT

Vladimir CAZACOV,

Catedra 2 Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The Results and Discussion regarding the Diagnostic, Evaluation and Health State Prediction in Postsplenectomy Cirrhotic Patients

In this article is presented the news related to treatment and diagnostic approaches of the portal hypersplenism that nowadays represents an actual problem of health. Understanding of the pathogenesis, diagnosis and treatment of portal hypertension has drastically changed during the last years, but it continues to be a frequent cause of morbidity and mortality. This fact is due to the distressful increasing of its prevalence. A better prognosis is possible only by elucidating the mechanism which produced the dysfunction hemodynamic portal and by promoting an aggressive therapeutic approach.

Keywords: splenectomy, portal hypertension, cirrhosis.

Резюме

Результаты и обсуждения методов диагностики и прогноза состояния больных циррозом печени после спленэктомии

В этой статье проанализирован материал хирургического лечения 334 больных циррозом печени, которым выполнена азигопортальная деваскуляризация и спленэктомия. Представлены лечебно-диагностические подходы для оценки эффективности проведенного лечения, представляющие собой актуальную проблему здоровья, параметры и протокол диспансерного наблюдения. Применение предложенного периоперационного алгоритма реабилитации больных циррозом печени после спленэктомии улучшает результаты лечения, способствует раннему выявлению и лечению возникших послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: спленэктомия, портальная гипертензия, цирроз печени.

Introducere

Bolile hepatice cronice duc, în cele mai multe cazuri, la limitarea sau pierderea temporară a capacității de muncă, cu importante consecințe economice atât la nivelul societății, cât și al individului [2, 3, 5, 6, 8]. Această stare poate fi reversibilă prin mijloace terapeutice actuale, printr-un regim de viață adecvat, dar în unele cazuri afectează ireversibil capacitatea de muncă și posibilitatea celor afectați de a duce o viață cu independență economică și socială [1, 4, 7, 9].

Atitudinea practică față de un bolnav cu tară hepatică și splenopatie portală, în stadiul actual al dezvoltării tehnicii chirurgicale și progreselor din anestezie și terapia intensivă, s-a schimbat de la un intervenționism absolut către o conduită mai electivă, cele mai multe cazuri fiind ținute sub observație clinică și imagistică și operate doar cu indicații bine precizate [2-5, 10]. Chirurgia, fiind o parte integrantă a acestei strategii terapeutice, constituie o provocare pentru medicul-chirurg, hepatolog și gastroenterolog. În pofida resurselor profilactice de care dispune practica medicală la ora actuală, riscul asociat actului chirurgical însumează indici de morbiditate și mortalitate crescuți, înregistrați postoperator. Din aceste considerente, estimarea riscului chirurgical, monitorizarea eficientă a acestuia, diagnosticul și tratamentul complicațiilor postoperatorii, cu deducerea unor algoritmi terapeutici optimizați, sunt dezideratele majore ale actului chirurgical modern și responsabil. Actualmente încă nu sunt elaborați algoritmi pregătirii preoperatorii și reabilitării postoperatorii a pacienților hepatici operați.

Materiale și metode

Cazuistica studiată în această lucrare cuprinde 361 de pacienți, 258 din ei splenectomizați, care și-au pierdut capacitatea de muncă ca urmare a unei boli hepatice cronice, aflați în evidența Departamentului chirurgie hepatobiliopancreatică și hepatologie a Spitalului Clinic Republican. Pentru monitorizarea acestor pacienți din punct de vedere clinic, biologic și imagistic, pentru aprecierea eficienței metodei de tratament aplicate și pentru diagnosticarea complicațiilor, precum și pentru aprecierea calității vieții lor, am elaborat un ansamblu de parametri de supraveghere a pacientului hepatic operat (tabelul 1).

Tabelul 1

Parametrii de supraveghere evolutivă postoperatorie, la distanță, la intervale variate de timp a pacientului hepatic splenectomizat

	Metoda de explorare	Frecvența examinării semestriale în primul an	Evaluarea
I	Examen fizic clinic	Semestrial în I an, fiecare 6 luni, următorul an și apoi anual sau la nevoie	Gradul de compensare a suferinței hepatice (scor Child)
II	Studiile de laborator: hemograma+ trombocite, probe hepatice, examen sindromal	Fiecare 3 luni în I an, apoi anual sau la necesitate	Bilanț complet hepatic, evaluare sindromală
III	Control ecografic intermitent (eco-dopplerografie)	Semestrial în I an, apoi anual următorii 2 ani	Modificările hemodinamice portale, permeabilitatea APC
IV	Evaluarea terapiei endoscopice	Fiecare 6 luni în primul an și apoi anual <ul style="list-style-type: none"> • fără varice: screening EDS la 2 ani / repede decompensări • varice mici: risc redus → supraveghere → screening EDS la 2 ani / repede decompensări → β-blocante; risc ↑ Child A/B sau EDS-sporturi → β-blocante • varice mari: → β-blocante - tolerate → continuă β-blocante - netolerate → ligaturare EDS → supraveghere după ligaturare la 6 luni → ligaturare EDS → supraveghere după ligaturare la 6 luni – terapia combinată β-blocant + ligaturare nu ↓ suplimentar riscul primei hemoragii comparativ cu ligaturare variceală izolată - se pot adăuga nitriții la β-blocant, dar nu ei singuri → agravează vasodilatația splanchnică – β-blocante neselective: propranolol, nadolol - monitorizare → scăderea AV cu 25% sau TA – 90 mmHg 	Monitorizarea pacientului după LEVE, urmărirea evoluției VEG în timp, LEVE repetat la necesitate, confirmarea GPHH, UGDH
V	Examen tomografic computer. spiral. în faza duală	Fiecare 24 de luni; În caz de suspiciune la carcinom hepatocelular, fiecare 6 luni timp de 2 ani	Modificările morfologice hepatice
VI	Scintigrafia hepatică	Anual sau la necesitate	Starea funcțională hepatică

După cum se poate observa în tabelul 1, investigarea pacientului aflat în perioada postoperatorie tardivă trebuie să cuprindă o gamă largă de metode imagistice, dar ultrasonografia este frecvent indicată ca explorare de prima linie, datorită accesibilității.

Elaborarea unor modele de analiză a permis identificarea profilului pacientului cu șanse de răspuns la terapie și, în consecință, de reabilitare a capacității de muncă. Aceasta creează premise pentru identificarea pacienților la care ne putem aștepta să obținem rezultate bune datorită respectării programului de recuperare. Complexitatea cazurilor studiate, rechemarea bolnavilor la control au avut un dublu rol: de evaluare

a rezultatelor intervenției chirurgicale și a gradului de recuperare, dar și de consult hepatologic și de rețuș al tratamentului prescris la externare, obiective la care se mai adaugă, în cazul bolnavilor cu comorbidități, și evaluarea gradului de compensare a suferințelor medicale, asociate în cadrul eșantionului de bolnavi selectați pentru analiza prospectivă. Pacienții au fost examinați cu ocazia fiecărui control (la fiecare 6 luni în primii 2 ani și apoi anual sau la nevoie), iar bilanțul biologic și/ sau imagistic a fost efectuat semestrial sau anual, în funcție de ritmicitatea impusă de protocolul de supraveghere. La acestea s-au adăugat unele internări ale pacienților cauzate de recăderea semnelor/simptomelor, de apariția complicațiilor în evoluția bolii hepatice sau de reexaminări cerute de comisiile de expertiză a muncii. Din acest punct de vedere, studiul prezent are prioritate națională, în literatura de specialitate consultată neîntâlnind nici un studiu de amploare asemănător.

Întrucât în literatura de specialitate nu există un consens în ceea ce privește protocolul de urmărire a pacienților hepatici după efectuarea intervențiilor chirurgicale în hipertensiunea portală asociată cu splenopatii, ne-am propus să folosim în fundamentarea studiului nostru un protocol elaborat și validat în Clinica nr. 2 Chirurgie și nr. 4 Terapie, care cuprinde programul de investigații, tratamente și reevaluări ce trebuie respectat la externarea din spital a bolnavilor hepatici operați (tabelul 2).

Tabelul 2

Protocolul de urmărire a bolnavului cirotic splenectomizat

<p>I. Evaluarea clinică a bolnavului cirotic</p> <p>1. <i>Statusul nutrițional</i></p> <p>2. <i>Dimensiunile ficatului și splinei</i></p> <p>3. <i>Tipul ascitei</i></p> <p>-Gradul 1 (ușoară)</p> <p>-Gradul 2 (moderată)</p> <p>-Gradul 3 (în tensiune)</p> <p>4. <i>Edemele (prezente sau nu)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Localizate • Generalizate <p>5. <i>Semne cutaneo-mucoase și endocrine</i></p> <p>6. <i>Complicații ale ascitei</i> (hernie ombilicală, semne de encefalopatie hepatoportă)</p> <p>II. Determinarea modificărilor hematologice</p> <p>-hemograma: hematii, leucocite, trombocite, CIC</p> <p>-biopsia măduvei osoase</p> <p>-hipersplenism (ușor, moderat, sever)</p> <p>III. Evaluarea de laborator a funcției hepatice</p> <p>1. <i>Sindromul de insuficiență hepatică</i></p> <p>-albumina serică (g/l)</p>	<p>-timpul de protrombină</p> <p>-hipersplenism (ușor, moderat, sever)</p> <p>-hematii</p> <p>-leucocite</p> <p>-trombocite</p> <p>-CIC</p> <p>2. <i>Sindromul bilioexcretor</i></p> <p>-bilirubina serică (mkmol/l)</p> <p>-enzime de eliminare (FA, 5-NT, LAP)</p> <p>3. <i>Sindromul de hepatocitoliză</i></p> <p>-GPT (ALAT)</p> <p>-GOT (ASAT)</p> <p>4. <i>Sindromul mezenchimal</i></p> <p>-electroforeza (gama globuline)</p> <p>-imunoelectroforeza</p> <p>-teste de imunitate umorală (C3, Coombs, AAN, FR, crioglobuline)</p> <p>5. <i>Teste virusologice</i></p> <p>-Antigen Hbs</p> <p>-Anticorp AVHC</p> <p>IV. Evaluarea imagistică a ficatului, căilor biliare și a sistemului port</p> <p>1. <i>ecografia + eco-Doppler</i></p> <p>-ficat, căi biliare</p> <p>-sistem port-VP</p>	<p>-VS</p> <p>-VMS</p> <p>-Lichid de ascită sau lichid pleural</p> <p>2. <i>Explorare endoscopică a esofagului și stomacului</i> pentru aprecierea prezenței varicelor esogastrice, grad risc de ruptură și a gastropatiei portohipertensive, profilactic sclerozarea sau ligaturarea varicelor esofagiene (obligatoriu pentru gradele II-III)</p> <p>3. <i>Scintigrama hepato-splenică</i></p> <p>4. <i>Tomografia computerizată</i> (suspecii de neoplasm primitiv hepatic).</p> <p>5. PBN – nu este necesar în prezența ascitei</p> <p>V. Analiza lichidului de ascită</p> <ul style="list-style-type: none"> - biochimie, - citologie, - bacteriologie <p>VI. Evaluarea prognosticului vital și celui funcțional hepatic (scorul C-Turcotte)</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa Child A, B, C
--	---	---

Informațiile rezultate din observațiile clinice, paraclinice și imagistice au fost consemnate într-o bază de date, fiind apoi prelucrate statistic pentru lotul studiat atât din punct de vedere transversal (incidența și prevalența factorilor și evenimentelor studiate), cât și din punct de vedere al semnificației statistice a diverselor asocieri de factori suspecti ce vor avea importanță de prognostic în tratamentul multimodal al pacienților hepatici operați pentru hipertensiune portală asociată cu splenopatie. E de menționat însă că pentru interpretarea corectă a rezultatelor explorării imagistice și endoscopice, medicul trebuie să fie familiarizat cu detaliile tehnice ale intervențiilor chirurgicale și cu particularitățile procedurii practicate la pacientul examinat, precum și cu modificările anatomice și fiziologice complexe induse de intervenția chirurgicală, în vederea identificării aspectelor patologice. În general, decizia clinică în fața acestor pacienți totdeauna rămâne dificilă; consultul interdisciplinar stabilește atitudinea: alături de supraviețuire, creșterea calității vieții acestor pacienți devine un parametru important luat obligatoriu în calcul atunci când se proiectează strategia terapeutică.

Rezultate și discuții

Analiza rezultatelor evoluției postoperatorii pe termen lung a inclus studiul stării somatice a pacienților din eșantionul cercetat, a eventualelor complicații evolutive ale bolii hepatice cronice și a celor secundare intervențiilor chirurgicale practicate. Pentru o definiție cât mai corectă a evoluției bolii hepatice la distanță, de la 1 la 5 ani, am analizat rezultatele examinării pacienților din lotul chirurgical, externăți din Clinică (n=258), comparându-le cu cele ale pacienților din lotul terapeutic (n=103), care s-au prezentat la control.

O parte dintre pacienți nu s-au prezentat la controalele regulate, ci doar atunci când au apărut complicații ale bolii hepatice sau legate de intervenția chirurgicală efectuată, fie pentru a se prezenta la comisia de validare a capacității de muncă; 129 de pacienți din lotul total de 501 (56 din lotul chirurgical și 73 din lotul terapeutic) nu au răspuns solicitărilor noastre, necunoscându-se evoluția lor la distanță. Protocolul de urmărire a pacienților din cazistica inclusă în studiu a impus monitorizarea interdisciplinară a acestora din punct de vedere clinic, biologic și imagistic, pentru aprecierea eficienței metodei de tratament aplicate și diagnosticarea complicațiilor evolutive bolii hepatice sau gestului chirurgical practicat. Controlul a fost la un interval de timp similar în cele două loturi. În urma evaluării transversale a lotului chirurgical vs lotul terapeutic, în intervalul de timp studiat, am obținut următoarele rezultate:

- Totalul bolnavilor operați 325 (100%) vs 176 (100%) LT (lot terapeutic)
- Decese în perioada timpurie postoperatorie – 11 (3,38%)
- Bolnavi revăzuți prin contacte sau prin corespondență, LC (lot chirurgical) – 258 (79,4%) VS 103 (58,5%) LT
- Pacienții pierduți din studiu, LC – 56 (17,2%) VS 73 (41,4%) LT.

Pe parcursul perioadei de studiu, au fost documentate răspunsurile pe termen lung și am constatat următoarele evenimente:

- **Rezultate bune:** convertirea pacientului în clasa funcțională superioară Child, micșorarea sau dispariția VE dilatate; lipsa trombocitopeniei, hemoragiei variceale, insuficienței hepatocelulare și encefalopatiei portale; apt de muncă; letalitatea peste 5 ani prin IHR pe fondul progresării CH.

- **Rezultate satisfăcătoare:** stabilizarea stării generale a pacientului, fără trecerea în clasa superioară funcțională Child, gradul VE nu s-a schimbat; lipsa HDV; IHR, Ep și trombocitopenie controlată prin medicație; incapacitate parțială sau totală de muncă; letalitate prin IHR pe parcursul 1-5 ani postoperator.
- **Rezultate nesatisfăcătoare:** în principiu, incapacitatea totală de muncă, pacienți cu sechele hemoragice, decompensarea funcțională parenchimatosa, sechele letale peste un an de externare.

În seria noastră de pacienți rezultatele la distanță, la un an (și peste), existând date de la unii pacienți după 10 ani, au fost diferite, în funcție de stadiul evolutiv al bolii hepatice, de modalitatea de tratament, de volumul intervenției chirurgicale practicate și limita de supraveghere (tabelul 4).

Tabelul 4

Distribuția cazurilor în funcție de răspunsul la tratament

Rezultate	Lot chirurgical = 258					Lot terapeutic = 103				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Durata observației (ani)										
Rezultate bune	153	130	103	101	92	19	11	7	6	6
Rezultate satisfăcătoare	85	97	102	97	82	32	24	17	16	18
Rezultate nesatisfăcătoare	15	18	31	33	47	44	51	53	43	30
Total	253	245	236	231	221	95	86	77	65	54
Decese	5	8	9	5	10	8	9	9	12	11

Rezultatele tardive au fost concordate cu stadiul evolutiv al bolii și durata evaluării în timp a pacienților monitorizați. Studiul clinic a relevat că peste 52% dintre pacienții monitorizați în primii trei ani, care au beneficiat de intervenție chirurgicală, au avut evoluție clinică relativ simplă, tradusă prin rezultate bune și satisfăcătoare, considerate de noi ca impact pozitiv al DVA+ SPL practicate. Comparând rezultatele la distanță în funcție de evoluția clinică a pacienților din lotul terapeutic în perioada analizată post-tratament, se observă că procentul cazurilor cu rezultate bune și satisfăcătoare este mult inferior comparativ cu lotul chirurgical – 38,6% vs 52%, respectiv ($P < 0,05$). În cei trei ani de monitorizare a cazurilor chirurgicale s-a înregistrat o rată a deceselor de 8,5% vs monitorizarea cazurilor terapeutice – 25,2%, după cum urmează:

- 1,9% (5 cazuri) dintre pacienți au decedat în primul an după intervenția chirurgicală vs 8 cazuri (7,76%) de deces în lotul terapeutic
- 3,2% (8 cazuri) au decedat în al doilea an după operație, comparativ cu 9 cazuri (9,5%) în lotul terapeutic
- 3,7%, nouă pacienți au decedat după trei ani postoperator vs 9 cazuri (10,5%) lot terapeutic.

În raport cu anii luați în considerație, în perioada monitorizată rata cazurilor letale, raportată la numărul de cazuri înregistrate în lotul terapeutic, prezintă valori mult mai mari, 8/9/9 cazuri de deces respectiv în primul,

al doilea și al treilea an – postterapeutic. Analizând numărul de decese din perioada studiată, se observă tendința crescătoare a letalității – situație asemănătoare pentru ambele loturi studiate, interpretată de noi ca rezultat al evoluției progresive a bolii hepatice cronice. În acest lot sunt remarcate și valori semnificativ mai mari ale complicațiilor apărute pe parcursul evoluției bolii hepatice: citopenii severe (45 cazuri), episoade hemoragice cutaneomucoase în cadrul CID (8 cazuri), hemoragii ale tractului digestiv superior (25 cazuri), vasculită autoimună (2 cazuri), hepatocarcinom (2 cazuri), insuficiență hepatorenală (34 cazuri) – treisprezece din ele ireversibile, soldate cu deces. În ceea ce privește datele globale, la cei 5 ani când monitorizarea s-a încheiat, procentul cazurilor letale din totalul pacienților analizați este net mai mare la pacienții din lotul terapeutic, constituind 47,6% (49 cazuri din totalul celor 103) vs lotul chirurgical – 14,3% (37 cazuri din lotul total de 258 cazuri), respectiv.

Toți parametrii biochimici investigați au suferit modificări în funcție de evoluția bolii hepatice, lipsa sau prezența complicațiilor evolutive, eficacitatea tratamentului hepatotrop și a intervențiilor chirurgicale practicate. Dacă analizăm comparativ profilul funcțional hepatic prezentat sindromal în loturile studiate, se observă că ponderea sindromului citolitic, hipersplenic și celui hepatodepresiv este mult mai mare în lotul terapeutic și diferă larg de la un an la altul, demonstrând alterarea mai gravă a stării funcționale hepatice la pacienții din acest lot.

În pofida faptului că post-terapeutic sindroamele analizate se prezentau în formă ușoară și mai rar în forma medie-gravă, incidența acestora vorbește despre un procentaj global înalt al pacienților (peste 52%) examinările biochimice ale cărora au relevat valori sub limita normală, fapt care justifică necesitatea măsurilor de recuperare și tratament complex hepatotrop la distanță. În majoritatea cazurilor – 78% lotul chirurgical și 89% lotul terapeutic – am atestat combinația a două și mai multe sindroame, la 78 pacienți atestându-se combinația a 3 sindroame care indicau alterarea funcției hepatice. În relație cu tratamentul, rezultatele au evidențiat faptul că în cazul lotului terapeutic gamaglobulinele sunt semnificativ mai mari, comparativ cu cele înregistrate în cazul pacienților din lotul chirurgical. Trebuie de menționat, însă, că analiza statistică a variabilelor biochimice ale pacienților din lotul chirurgical a indicat o diferență pozitivă semnificativă statistic doar pentru albumina serică ($p = 0,001$) și protrombină.

În final, propunem aplicarea în practică a unui algoritm de supraveghere evolutivă a pacientului splenectomizat vizând depistarea în stadiul timpuriu a complicațiilor evolutive, supravegherea cărora are rezultate benefice (ameliorarea stării pacientului).

Concluzii

1. Supraviețuirea pacientului cirotic este limitată de evoluția naturală a bolii, dictată de insuficiența hepatocelulară, de posibilitățile și efectele tratamentelor farmacologice și/sau chirurgicale.

2. Recuperarea funcțională a pacientului cu tară hepatică splenectomizat este o etapă ce decurge mai lent și cu mare dificultate.

3. În cazul studiului nostru, rezultatele obținute sunt în favoarea conceptului că, prin introducerea pacienților cu ciroză în programele de screening, se pot obține beneficii în ceea ce privește diagnosticul complicațiilor evolutive ale bolii hepatice și intervenției chirurgicale practicate, când acestea pot fi tratate prin metode curative, ameliorând astfel supraviețuirea și calitatea vieții.

Bibliografie

1. Buligescu L. *Tratat de hepatogastroenterologie*. 1999, p. 489-494.
2. Dumbravă V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
3. Ghidirim Gh, Misin I., Gagauz I., Zastavnitchi Gh. *Deconectarea azygo-portală transabdominală în tratamentul flebectaziilor esofagiene și gastrice*. În: *Arta Medica*, nr. 2 (35), 2009, p. 3-7.
4. Hotineanu V., Cazacov V. *Sindromul hipertensiunii portale. Indicații metodice*. Chișinău, 2002.
5. Moicean A.D. *Trombocitemia esențială. Trombocitoza secundară și trombocitemia familială*. București, 2007, p. 92.
6. Iovanescu L.C., Zaharie S.I., Biciusa V. *Implicațiile terapeutice ale unor stări patologice asociate cirozei hepatice*. În: *Craiova Medicală*, 2007, nr. 2, vol. 9, p. 89.
7. Santa Carmen-Simona, Santa A. *Ultrasonografia în hipertensiunea portală*. În: *Sibiul Medical*, vol. 18, nr. 3, 2007, p. 8-10.
8. Амбарцумян Л.П. *Особенности послеоперационной реабилитации больных циррозом печени и портальной гипертензией*. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. Москва, 2009.
9. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. *Стратегии лечения цирроза печени*. В: *Клиницист*, № 4, 2006, с. 68-73.
10. Рачковский М.И. *Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии*. Автореф. дисс. д.м.н., Томск, 2009.

Vladimir Cazacov, conferențiar universitar,
Catedra 2 Chirurgie,
USMF „N. Testemițanu”,
Chișinău, str. Testemițanu 13/2,
tel: mod: 069143363
Email: cazacov1@yahoo.com

ABDOMEN MĂRIT ÎN VOLUM DE GENEZĂ NECLARĂ (PREZENTARE DE CAZ)

Elena CHIRVAS¹, Gheorghe HAREA¹,
Liudmila TOFAN-SCUTARU²,

Maria COJUHARI³, Vera ONU², Sergiu UNGUREANU⁴,

¹Laboratorul Gastroenterologie, USMF „N. Testemițanu”;

²Departamentul Medicină Internă, disciplina
Gastroenterologie, USMF „N. Testemițanu”;

³IMSP Spitalul Clinic Republican;

⁴Catedra Chirurgie, Facultatea de Educație Continuă în
Medicină și Farmacie, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Abdominal swelling with an unknown etiology (clinical case)

In clinical practice, hepatologist frequently encounter patients with abdominal swelling. Typically, this is caused by the accumulation of fluid in the abdomen, most frequently (> 80%) as a manifestation of decompensated cirrhosis. Still, there are other, extrahepatic diseases, occurring with abdominal swelling. Sometimes it's the giant ovarian cysts, and the process of diagnosis can be difficult. Instrumental non-invasive examination methods are not always sufficiently informative, and surgical methods may be needed (laparoscopy, laparotomy). The article presents a clinical case of a patient with abdominal swelling caused by a huge ovarian cyst with a breakthrough content in the abdominal cavity. The combined pathology, controversial clinical data have made the process of diagnosis quite difficult, and the final diagnosis was made only at laparotomy.

Keywords: hepatic cirrhosis, tumor of pelvic organs, abdominal swelling.

Резюме

Патологическое увеличение объема живота неясного происхождения

В клинической практике врача-гепатолога достаточно часто встречаются больные с патологическим увеличением объема живота. Как правило, это вызвано накоплением жидкости в брюшной полости, чаще всего (>80% случаев) как проявление декомпенсированного цирроза печени. Все-таки встречаются и другие, внепеченочные заболевания, протекающие с патологическим увеличением объема живота. Иногда это кисты яичника огромных размеров, и процесс установления диагноза бывает достаточно сложным. Инструментальные неинвазивные методы обследования не всегда являются достаточно информативными и возникает необходимость в хирургическом вмешательстве (лапароскопия или лапаротомия). В статье представлен клинический случай больной с патологическим увеличением объема живота, вызванным огромной кистой яичника с прорывом содержимого в брюшной полости. Сочетанная патология, спорные клинические данные сделали процесс установления диагноза достаточно

трудным, а окончательный диагноз был поставлен только при лапаротомии.

Ключевые слова: цирроз печени, опухоль органов малого таза, увеличение объема живота.

Introducere

Prezentăm un caz clinic de mărire a abdomenului în volum de geneză neidentificată. Se descriu etapele evaluării de diagnostic a unei paciente cu chist ovarian gigant. Datele clinice și paraclinice controversate au făcut dificilă stabilirea diagnosticului. Mărirea patologică a abdomenului în volum a necesitat efectuarea diagnosticului diferențial cu un șir de maladii, una dintre ele fiind ciroza hepatică, deoarece mărire abdomenului în volum este o manifestare frecventă a cirozei hepatice decompensate, simptomul fiind cauzat de acumularea lichidului liber în cavitatea abdominală. Conform datelor literaturii [*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18 th Edition, 2012], în mai mult de 80% din cazuri cauza ascitei este ciroza hepatică. Totuși, uneori se întâlnesc și alte patologii, nehepatice, ce decurg cu mărire a abdomenului în volum. Uneori acestea pot fi chisturile ovariene gigante, iar investigațiile instrumentale nu tot timpul sunt de ajutor în stabilirea diagnosticului exact, fiind necesare examinări suplimentare, până la intervenție chirurgicală de diagnostic (laparoscopie sau laparotomie).

Pacienta M., cu vârsta de 65 de ani, domiciliată în raionul Călărași, de profesie învățătoare, la moment este pensionară, a fost internată la data de 22 martie 2013 în secția de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, în mod programat.

La internare prezenta următoarele *acuze*: mărire evidentă a abdomenului în volum, durere surdă continuă sub formă de centură în etajul superior al abdomenului, cu accentuare postprandială, meteorism postprandial, discomfort abdominal, dispnee la efort fizic neînsemnat, palpitații, tuse uscată.

Anamneza bolii: se consideră bolnavă din vara anului 2012, de când a observat mărire treptată în volum a abdomenului. Până în februarie 2013, pacienta nu s-a adresat medicului cu această problemă. La data de 05.02.2013, se adresează la Spitalul Asociației Curativ-Sanatoriale și de Recuperare a Cancelariei de Stat a Republicii Moldova, fiind spitalizată în secția Hepatogastroenterologie. Au fost efectuate următoarele investigații:

- *analiza generală a sângelui*: viteza de sedimentare a hematiilor mărită – 42 mm/h, în rest – fără modificări patologice;
- *analiza biochimică serică* (indicele protrombinei, nivelul ALT, AST, bilirubinei) – în limitele normei, exceptând elevarea nivelului colesterolului – 6 mmol/l;

- *ultrasonografia organelor abdominale* (02.02.2013). Concluzie: formațiune abdominală încapsulată, spațiul de la ficat până la vezica urinară cu conținut dens, caracteristic pentru chistom (?), alveococ (?), limfom (?), lipoză (?). Pe flancul stâng conturul formațiunii neclar, ascită locală și anse intestinale comprimabile. Pancreasul, vezica biliară, splina nu se vizualizează;
- *irigoscopia* (7.02.2013). Concluzie: fără particularități;
- *radiografia cutiei toracice* (6.02.2013). Pneu-moscleroză bilaterală bazală. Semne de stază pulmonară gr. I cu edeme pleurointerlobare pe dreapta. Cord mărit evident pe stânga. Talia accentuată. Aorta indurată, derulată. În sinusul costodiafragmal pe dreapta – aderențe mici;
- *electrocardiograma* (6.02.2013). Fibrilație atrială – 100-166 b/min. Axa electrică a cordului deviată la stânga. Tulburări de conducere prin ramul drept. Bloc de ram stâng anterior. Schimbări difuze în miocard.

Se externează cu diagnosticul: tumora peritoneului (?) Cardiopatie ischemică. Fibrilație atrială. Hipertensiune arterială gr. II, risc adițional înalt. Insuficiență cardiacă II (NYHA), cu următoarele recomandări: tab. digoxina 0,25 mg 1-2 tab./zi, tab. bisogamma 5 mg/zi, tab. diroton 5 mg/zi, tab. cardiomagnil 75 mg/zi, tab. verospiron 50 mg/zi, tab. furosemid 40 mg x 2 ori/săpt.

S-a recomandat efectuarea tomografiei computerizate a abdomenului cu contrast, pentru concretizarea diagnosticului.

La data de 11 martie 2013, s-a efectuat ambulatoriu tomografia computerizată a abdomenului cu contrast. Protocolul investigației: „Ficatul – micșorat în dimensiuni. Structura parenchimului omogenă. Densitatea țesutului intact al ficatului +57 UH (N 50-70 UH). Se determină calcinate unice parenchimatose mici. Ducturile intrahepatice nu sunt dilatate. Vezica biliară – fără schimbări. Pancreasul: distrofia lipidică a pancreasului, topografia, dimensiunile, forma fără schimbări. Țesutul pancreatic fără particularități. Ductul Wirsung nu e dilatat. Rinichii – situații obișnuite, dimensiunile, forma și structura fără schimbări. Sistemul colector nu e dilatat. Suprarenalele – dimensiunile și forma obișnuite. Splina – structura omogenă, dimensiuni obișnuite. În cavitatea abdominală se evidențiază lichid ascitic în cantitate mare. După introducerea substanței de contrast *lopamiro-370* – 50 ml i/v – imagistic formațiuni de volum în organele abdominale nu se determină. Concluzie: ascită pronunțată. Formațiuni de volum în organele abdominale nu se determină.”

Pacienta este trimisă la Spitalul Clinic Republican pentru precizarea diagnosticului și tratament.

Anamneza vieții: contact cu bolnavii de tuberculoză, hepatite virale acute – neagă, anamneza eredocolaterală – neagravată, fiziologică – fără particularități esențiale, antecedente patologice: se află la evidență de 7-8 ani la medicul de familie cu diagnosticul „cardiopatie ischemică. Fibrilație atrială. Hipertensiune arterială gr. II, risc adițional înalt. Insuficiență cardiacă II (NYHA); alergologice – neagă, toxice (alcool, tutun, noxe profesionale) – neaga, condiții de viață – satisfăcătoare.

Examenul general. Starea generală a pacientei – de gravitate medie. Tegumentele și mucoasele roze, curate. Tipul constituțional – hiperstenic, hiperponderal: masa – 112 kg; înălțimea – 1,69 cm, IMC = 39,2 kg/m². Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Sistemul muscular și cel osteoarticular – fără particularități. Abdomenul evident mărit în volum. Edeme ușoare pe gambe.

Sistemul respirator: percutor – sunet clar pulmonar bilateral. Auscultativ – murmur vezicular diminuat, bazal bilateral, respirație înăsprită difuz. FR – 18 respirații/min.

Sistemul cardiovascular: percutor – limitele relative ale cordului deplasate spre stânga. Auscultativ – zgomotele cardiace aritmice, diminuate, de diferită intensitate, tahicardice. FCC = 166 b/min. Pulsul = 150 b/min. Deficit de puls = 16. TA = 120/80 mm Hg

Sistemul digestiv: limba ușor saburată, cu depuneri albicioase, umedă. Abdomenul evident mărit în volum, tensionat, indolor la palpare. Ficatul și splina dificil de palpat din cauza țesutului adipos subcutan în exces dezvoltat și lichidului din cavitatea abdominală. Palpator se face impresia prezenței lichidului liber în cavitatea abdominală în volum mare, dar semnul „valului” – neconcludent. Simptomul de iritare peritoneală – negativ. Scaun semiformat, cu frecvența de 2-3 ori/zi (imediat după mese).

Diagnosticul prezumptiv: formațiune de volum a cavității abdominale (?) Tumora peritoneului (?) Ascită de etiologie neclară (?) Hepatită cronică de etiologie neclară (cardiogenă (?) virală (?)), activitate minimală (?). Steatoză hepatică non-alcoolică. Colecistită cronică acalculoasă. Pancreatită cronică recidivantă în acutizare, cu dereglarea funcției exocrine a pancreasului. Gastrită cronică. Cardiopatie ischemică. Fibrilație atrială tahisistolică. Hipertensiune arterială gr. II, risc adițional înalt. IC II – III (NYHA). Obezitate gr. II – III. Sindrom metabolic. Bronșita cronică în acutizare. IR gr. II.

Investigații de laborator și instrumentale:

- Analiza generală de sânge: hemoglobina – 118 g/l, eritrocitele – 3,98x10¹², indicele de culoare – 0,96, hematocritul – 34%, trombocitele – 397x10⁹/l, leucocite – 6,8x10⁹/l, nesegmentate – 3%, segmentate – 75%, limfocite – 10%,

monocite – 12%, viteza de sedimentare a hematocitelor – 55 mm/h.

- Analiza biochimică a sângelui: proteina totală – 67 g/l, albumina – 36 g/l, bilirubina totală – 18 mkmol/l, ALT – 22 u/l, AST – 16 u/l, alfa-amilaza – 21 u/l, lipaza – 22,9 u/l, ureea – 3,6 mmol/l, creatinina – 111 mkmol/l, K^+ – ,6 mmol/l, Na^+ – 140 mmol/l, Fe^{2+} – 8,8 mkmol/l, feritina – 83,1 ng/ml, acidul uric – 0,302 mmol/l, glucoza – 4 mmol/l.
- Lipidograma: colesterol – 4,8 mmol/l, trigliceride – 0,9 mmol/l, HDL – 1,03 mmol/l, LDL – 3,59 mmol/l.
- Coagulograma: protrombina după Quick – 87%, timpul de tromboplastină parțial activat – 29 sec., fibrinogenul – 3,8 g/l.
- Markerii hepatici virali: HBsAg – negativ, Anti-HBcor sumar – pozitiv, Anti-HDV – negativ; Anti-HCV – negativ.
- Markerii oncologici: s-a indicat alfa-fetoproteina, dar nu s-a efectuat (nu era reactiv), CA 19-9 – 56,1 U/ml (norma <30), CA 125 – 46,3 U/ml (norma <40).
- Examinarea serului sanguin la Anti-echinococ IgG – negativă.
- Radioscopia esofagului, stomacului: esofagul liber. Stomacul pe gol conține lichid. Spațiul retrogastral lărgit. Bulbul duodenal obișnuit. Duodenul derulat, excitat, stazat. Concluzie: gastroduodenită. Duodenostază. Semne indirecte de pancreatită.
- Examenul secretului din organele urogenitale (27.03.2012): epitelii – cantitate mare; leucocite – 1-2c/v, microflora – bacilli, trichomonade nu s-au depistat; gonococi nu s-au depistat; levuri – prezente.
- Coprograma: consistența – solid, forma – format, culoarea – cafeniu. Examenul microscopic: fibre musculare cu evidențiere – cantități mici, fibre musculare fără evidențiere – cantități mici, celuloză vegetală digestibilă – cantități mari, amidon intra- și extracelular – cantități mari.
- Scintigrafia ficatului. Rezumat: imaginea ficatului se contrastează clar, forma tipică, marită moderat din contul lobului stâng. Acumularea preparatului radiofarmaceutic e satisfăcătoare, repartizată moderat difuz, inegală. Imaginea splinei de dimensiuni normale, cu acumulare neînsemnată de preparat radiofarmaceutic în ea. Concluzie: leziuni difuz moderate ale ficatului.
- Eco-abdominal: ficatul – contur net, regulat, parenchim omogen, ecogenitatea difuz crescută. Lob stâng – 8,59 cm; lob caudat – 4,51 cm; lob drept – 11,98 cm, Căile biliare intrahepatice nu sunt dilatate. Luminozitatea hepatică absentă, desenul vascular păstrat, contrast hepatorenal

absent, atenuare posterioară absentă. Diametrul venei porte la confluență – 1,02 cm, în hilul hepatic – 0,66 cm; diametrul venei splenice la confluență – 0,6 cm, în hilul splenic – 0,43 cm; diametrul venei cave inferioare – 1,55 cm; diametrul venei hepatice – 0,5 cm. Colecistul: 7,11 x 2,51 cm, forma periformă, pereții – 0,51 cm, căile biliare principale – 0,3 cm. Pancreasul: capul – 3,03 cm, corpul – 1,89 cm, coada nu se vizualizează, contur estompat, neregulat, neomogen, ecogenitate difuză crescută. Splina – 9,86 x 4,05 cm. Rinichiul drept – 13,82 x 6,49 cm, indicele parenchimului renal – 2,13 cm. Sistemul calice – bazinet 1:2:1, dedublat, polul superior la 3,08 cm plasat de la marginea diafragmului. Rinichiul stâng – 12,11 x 6,37 cm. Indicele parenchimului renal – 2,15 cm, Sistemul calice – bazinet 1:2:1, polul superior cu 4,68 cm amplasat de linia de la nivelul diafragmei. Vezica urinară – goală. Colecții lichidiene – lichid liber în cavitatea abdominală în cantitate mare, multiple aderențe. Concluzie: hepatomegalie pe contul lobului stâng, contur regulat, net. Vezica biliară – pereții îngroșați. Pancreasul mărit în dimensiuni, neomogen, hiperecogen. Ptoză renală bilaterală. Sistemul calice – bazinet dedublat pe dreapta. Lichid liber în cavitatea abdominală, în cantitate mare. Lichidul este intersectat de multiple septe fine, probabil aderențe în cavitatea abdominală.

- Eco-cordului. Concluzie: dilatarea pronunțată a atriului stâng, atriului drept, moderată a ventriculului drept. Hipertrofie concentrică a miocardului ventriculului stâng. Funcția de pompă a ventriculului stâng e ușor diminuată. Hipertensiune pulmonară ușoară. Insuficiența valvei mitrale gr. I – II, valvei tricuspide gr. I – II.
- Radioscopia cutiei toracice. Concluzie: pneumoscleroză difuză. Bronșită cronică. Sinusurile pleurale libere. Diafragma netă. Aortocardioscleroză.

S-a efectuat laparocenteza de diagnostic ecoghidată, au fost extrase din cavitatea abdominală, cu mare dificultate, doar 5 ml de lichid gelatinos, galben, care a fost supus cercetărilor de laborator:

- Examenul general al lichidului aspirat: cantitatea – 1,0 ml, culoare galbenă; slab tulbure; reacția Rivalta – pozitivă; proteina – nu este posibil de apreciat; densitatea relativă – neapreciabilă (puțin lichid). Citoza: leucocitele, eritrocitele – nu a fost posibil de apreciat din cauza consistenței gelatinoase a lichidului. Examenul microscopic: eritrocite: 15 – 20 c/v, leucocite: 1-2 c/v, din ele: neutrofile – 46%, limfocite – 54%. Celule mezo-teliale – cantitate moderată. Celule atipice – nu

s-au depistat. Examenul bacteriologic – negativ. Examenul la bacilul Koch – negativ.

Luând în considerație faptul că datele examinărilor de laborator și instrumentale nu erau în favoarea unei patologii hepatice decompensate și, în special, dat fiind caracterul gelatinos al lichidului extras din cavitatea abdominală, a fost presupusă prezența unei formațiuni de volum în cavitatea abdominală sau a unei tumori producătoare de mucină a peritoneului. Pentru precizarea diagnosticului prin laparoscopie sau laparotomie de diagnostic și stabilire a tacticii de tratament, bolnava a fost transferată în secția de chirurgie generală a IMSP SCR, cu diagnosticul clinic: formațiune de volum a cavității abdominale (?) Tumora peritoneului (?) (Pseudomixom ?). Hepatită cronică de etiologie neclară, activitate minimală. Infecție ocultă cu VHB. Colecistită cronică acalculoasă în acutizare. Pancreatită cronică recidivantă în acutizare, cu dereglarea funcției exocrine a pancreasului. Gastrită cronică. Duodenită cronică. Cardiopatie ischemică. Fibrilație atrială forma tahisistolică. Hipertensiune arterială gr. II, risc adițional înalt. Insuficiență cardiacă II – III (NYHA). Obezitate gr. II – III. Sindrom metabolic. Bronșită cronică în acutizare. Pneumoscleroză. Insuficiență respiratorie gr. II.

La data de 2.04.2013, se efectuează intervenția chirurgicală. Intraoperator se apreciază chist gigant al cavității peritoneale, care ocupă zona mezo- și hipogastrică, cu pereții flacși edemațiați, la revizia căruia s-a depistat o perforație din partea flancului stâng abdominal, limitată, din care se elimină lichid gelatinos. În cavitatea abdominală se determină aproximativ 15 l de lichid gelatinos. Mobilizarea chistului ovarian cu anexele din dreapta, punctul de pornire din ovarul drept, chistectomie cu tubovarectomie pe dreapta, cu sanarea și drenarea cavității peritoneale.

Investigația patologo-histologică № 6705 din 02.04.2013. Macroscopic: chist gigant cu d = 30 cm, pe secțiune amintește peretele unui chist cu conținut gelatinos. 3 fragmente de țesut de culoare roz-cenușie cu zone de imbibitiție hemoragică. Analiza histologică: capsula chistului fibros cu edem și inflamație cronică nespecifică. Din apendicele epiploic – fragment de țesut fibros-adipos, cu inflamație acută purulentă.

Diagnosticul postoperator: chist ovarian gigant, erupt în cavitatea peritoneală (limitat).

Discuții

Cazul clinic relatat prezintă interes medical prin dificultatea stabilirii diagnosticului. Având în față o pacientă cu abdomenul mărit în volum, inițial ne gândim cel mai des la prezența unei maladii hepatice, și anume la ciroza hepatică. Lichidul din cavitatea abdominală descris la examenul ultrasonografic și

tomografia computerizată abdominală cu contrast ca lichid ascitic este în favoarea cirozei hepatice, dar, totodată, indicii biochimici din ser (indicele protrombinic, nivelul albuminei, bilirubinei, ALT, AST, GGTP, FA) nemodificați, absența hipersplenismului, splenomegaliei și varicelor esofagiene, diametrul venei porte și venei lienale în limitele normei infirmă o posibilă ciroză hepatică.

Ultrasonografia cavității abdominale, efectuată pentru prima dată, a relevat date de formațiune abdominală incapsulată, spațiul de la ficat până la vezica urinară cu conținut dens, caracteristic pentru chistom, alveococ, limfom sau lipoză. Pe flancul stâng conturul formațiunii neclar, ascită locală și anse intestinale comprimate. Tomografia computerizată abdominală cu contrast efectuată ulterior nu a vizualizat date de formațiune de volum, ci a relevat numai simptome de ascită pronunțată, ceea ce a contrazis datele ultrasonografice.

Extragerea lichidului gelatinos din cavitatea abdominală, rezultatele ultrasonografiei abdominale repetate (lichid liber în cavitatea abdominală, în cantitate mare, lichidul despărțit de multiple septe fine, aderențe în cavitatea abdominală) ne-au reorientat spre prezența unei posibile tumori a cavității abdominale, și anume tumori producătoare de mucină (pseudomixom). Intervenția chirurgicală efectuată ulterior a confirmat prezența tumorii, a unui chist ovarian gigant. Discrepanța datelor clinice, ultrasonografice, tomografice și de laborator (nivelul markerului oncologic CA-125 neînsemnat majorat) a făcut dificilă stabilirea diagnosticului, intervenția chirurgicală în cazul dat fiind unica metodă de diagnoză și tratament.

Existența mai multor patologii asociate la pacientă (digestive, cardiace, pulmonare) au făcut și mai dificilă stabilirea diagnosticului clinic: chist ovarian gigant, erupt în cavitatea peritoneală (limitat.) Anexita cronică bilaterală. Colpita cronică. Hepatită cronică de etiologie virală B, faza HBsAg negativă, activitate minimală. Infecție ocultă cu VHB. Colecistită cronică acalculoasă în acutizare. Pancreatită cronică recidivantă în acutizare, cu dereglarea funcției exocrine a pancreasului. Gastrită cronică. Duodenită cronică. Cardiopatie ischemică. Fibrilație atrială forma tahisistolică. Hipertensiune arterială gr. II, risc adițional înalt. Insuficiență cardiacă II – III (NYHA). Obezitate gr. II – III. Sindrom metabolic. Bronșită cronică simplă în acutizare. Pneumoscleroză. Insuficiență respiratorie gr. II.

Concluzii

Sub masca unui abdomen mărit în volum pot să se ascundă un șir de maladii, fiind necesară efectuarea diagnosticului diferențial complex între ciroza hepatică, proces neoplazic al oganelor cavității abdominale

și pelviene, obezitate, sarcină etc. Examenul medical atent și minuțios, completat cu investigații instrumentale de calitate, contribuie la stabilirea timpurie a diagnosticului, la aprecierea tacticii de tratament, asigurând un prognostic favorabil al bolii.

Elena Chirvas, cercetător științific,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF „N. Testemițanu”,
Chișinău, str. N. Testemițanu, 39
Tel.: 022205539; mob.: 079414945
E-mail: helenau.76@mail.ru

MODIFICĂRILE ANTITROMBINEI III ȘI PROTEINEI C LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

**Lucia COBÎLTEAN¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹,
Nicolae PROCA¹, Maria COJUHARI²,**

¹Catedra Boli Interne, disciplina Gastroenterologie,
USMF „N. Testemițanu”;

²IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Modification of antithrombin III and protein C in patients with liver cirrhosis

We have studied 116 patients with liver cirrhosis in different stages of the disease. There were 61 men and 55 women with mean age 50,3±0,7. These patients were divided into 3 groups depending on the Child-Pugh classification and 3 groups depending on the treatment. We have to measured and compared antithrombin III and protein C values in different groups. The parameters were compared between patient groups and healthy controls. There were registered significant differences of antithrombin III and protein C parameters between groups depending on the stage of disease and some differences depending on the treatment.

Keywords: liver cirrhosis, antithrombin III, protein C.

Резюме

Изменения антитромбина III и протеина C у пациентов с циррозом печени

Было обследовано 116 больных с циррозом печени на разных стадиях заболевания, 55 женщин и 61 мужчин, средний возраст 50,3±0,7 лет. Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от классификации цирроза по Child-Pugh и в зависимости от лечения также было обследовано три группы. Мы определили значения антитромбина III и протеина C у обследуемых больных. Были выявлены значительные статистические различия в обследуемых группах по сравнению с группой контроля и обнаружены некоторые изменения в зависимости от назначенного лечения.

Ключевые слова: цирроз печени, антитромбин III, протеин C.

Introducere

Pentru menținerea hemostazei normale este importantă optimizarea echilibrului dintre stimulatoarii și inhibitorii procesului de coagulare. Calitatea acestui proces în mare măsură depinde de funcția hepatică, deoarece majoritatea factorilor de coagulare sunt sintetizați de celulele parenchimale ale ficatului, iar sistemul reticuloendotelial hepatic joacă un rol important în asigurarea clearance-ului și activității acestor produse. Gradul modificărilor în sistemul de coagulare depinde de nivelul afectării funcției hepatice. Patologiile hepatocelulare acute sau cronice pot cauza scăderea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K: protrombina; factorii VII, IX, X, precum și proteinele C și S, pe când unii parametri se pot menține în limitele normei timp îndelungat. Pacienții cu insuficiență hepatică uneori pot manifesta și insuficiența întregului spectru al factorilor de coagulare, cu dezvoltarea ulterioară a coagulării intravasculare diseminate [14].

Patologiile hepatice sunt pe larg răspândite pe întreg globul pământesc și în ultimele decenii există o tendință de creștere evidentă a nivelului afectării în populație. Cele mai frecvente cauze de afectare a ficatului sunt virusurile cu tropism față de celula hepatică, precum și alcoolul. Este în creștere numărul persoanelor infectate cu virusurile B și C, astfel crescând și numărul pacienților cirofici cu această etiologie. Influența alcoolului asupra ficatului este știută încă de pe timpul lui Vesalius (sec. XVI), iar mai târziu a fost demonstrată prin studii anatomo-clinice. Este determinat că printre persoanele care fac abuz sistematic de alcool, frecvența cirozei hepatice este de 7 ori mai mare decât la nebăutori [1; 2].

Anticoagulanții fiziologici sunt factori importanți în menținerea homeostazei sistemului de coagulare. La pacienții cu afecțiuni hepatice are loc modificarea acestor parametri, deoarece ei sunt sintetizați de către ficat.

Antitrombina (AT) III este sintetizată de ficat, dar o parte se mai sintetizează în megacariocite și endoteliu. În patologiile hepatice acute, de obicei, antitrombina III este în limitele normei [4]. În ciroza hepatică nivelul AT III poate fi redus datorită la doi factori: posibil, din cauza reducerii sintezei și a alterării fluxului transcapilar [3].

Proteina C (PC) este un anticoagulant care, de asemenea, este sintetizat de ficat și depinde de concentrația vitaminei K. Acest indice poate fi scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, dar normalizarea lui are loc practic odată cu cea a indicelui protrombinic [7; 12].

Este interesant studiul parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică, precum și aprecierea lor în funcție de stadiul bolii. De asemenea, ne-am propus studiul acestor indici în funcție de tratamentul aplicat, pentru a aprecia gradul de influență a tratamentului inițiat asupra parametrilor anticoagulanților fiziologici.

Scopul studiului: aprecierea parametrilor antitrombinei III și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul bolii, precum și estimarea lor conform cu tratamentul aplicat.

Sarcinile studiului:

- Determinarea nivelului antitrombinei III la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.
- Determinarea proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică în diferite stadii ale bolii.
- Aprecierea parametrilor antitrombinei III după tratamentul aplicat.
- Estimarea valorilor proteinei C în funcție de tratamentul aplicat.

Material și metode

Lotul de studiu a fost alcătuit de 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii, care s-au internat consecutiv în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican. Au fost excluși din studiu pacienții cu splenectomie și cei cu tromboză a venei splenice sau lienale. Sarcinile stabilite au fost aplicate la 61 de bărbați și 55 de femei cu vârsta medie de $50,3 \pm 0,7$ ani.

Lotul-martor a fost reprezentat de 25 de persoane practic sănătoase, în lipsa unei patologii acute sau cronice hepatice în anamneză sau a unei oarecare patologii cronice.

Au fost investigate sindroamele de bază în cadrul CH: citolitic (ALT, AST), de colestază (fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic); markerilor virusurilor hepatice: HBsAg, anti-HBsAg, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei. La pacienții cu abuz de alcool în anamneză, în scopul confirmării acestui viciu, a fost aplicată anchetarea conform chestionarului CAGE.

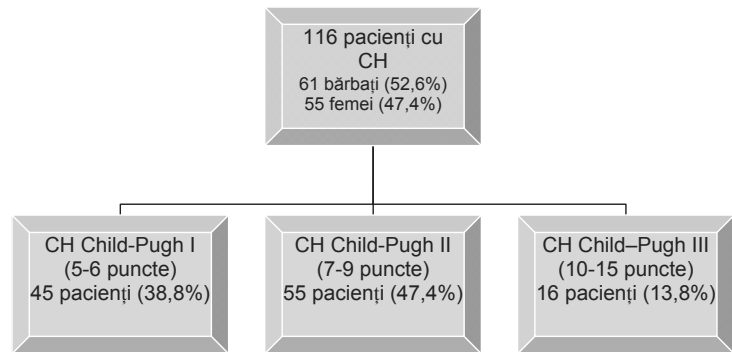
Investigațiile: ecografia organelor cavității abdominale, eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și a stomacului, scintigrafia hepatică au fost efectuate în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh.

Anticoagulanții fiziologici: antitrombina III a fost apreciată folosind testul ReaKlot-AT III (НПО „РЕНМ”, Moscova) – metoda U. Abildgaard (norma 80-120%); activitatea proteinei C a fost evaluată prin metoda optică, cu ajutorul substratului cromogen (norma 70-130%).

Pentru analiza materialului s-a folosit programul de statistică, versiunea 6.0, și anume metoda nonparametrică. Loturile studiate au fost găsite omogene, ceea ce permite analiza lor statistică.

Rezultate obținute

Analizând materialul clinic colectat, am obținut următorul design al studiului:



La toți pacienții au fost apreciate valorile antitrombinei III și ale proteinei C.

Tabelul 1

Valorile anticoagulanților fiziologici în funcție de stadiul cirozei hepatice

Indicele	CH st. A (45 p.)	CH st. B (55 p.)	CH st. C (16 p.)	Lotul-martor (25 persoane)	P
Antitrombina III	91,9± 2,8	89,3± 2,7	73,1± 1,9	101,9±1,9	p<0,001
Proteina C	58,8± 3,0	54,5± 1,9	51,7± 3,4	97,5± 2,7	p<0,001

Analizând datele din tabelul 1, putem observa o scădere atât a nivelului antitrombinei III, cât și a proteinei C, care reprezintă o deviere statistic veridică față de lotul-martor (p<0,001). Comparând cu normele expuse în seturile utilizate pentru testare, se observă că antitrombina III are o deviere doar la pacienții cu ciroză Child-Pugh C, pe când proteina C are nivelul scăzut chiar de la stadiul Child-Pugh A.

În funcție de tratamentul aplicat, lotul de studiu a fost divizat în trei grupuri:

- I – pacienți la care în afară de tratamentul de bază s-a utilizat plasmă proaspăt congelată izogrup;
- II – bolnavi la care în tratament a fost folosită sol. pentoxifilină;

III – pacienți la care s-a aplicat tratamentul de bază, exceptând plasma proaspăt congelată și sol. pen-toxifilină.

La toți pacienții au fost evaluați indicii hemostazei primare până la tratament și după 10 zile de tratament în staționar.

Tabelul 2

Anticoagulanții fiziologici

Lotul de studiu	AT III (inițial)	AT III (după trat.)	Proteina C (inițial)	Proteina C (după trat.)
I lot 62 p. (53,4%)	80,3±2,5	80,5±2,2*	54,4±1,7	56,2±1,6*
II lot 24 p. (20,7%)	95,6±3,8	92,3 ±3,1*	60,7±3,8	62,9±2,9*
III lot 30 p. (25,9%)	96,9±3,4	92,1±3,1*	52,0±3,4	54,4±3,0*
Lotul-martor	101,9±1,9	-	97,5± 2,7	-
Valorile p	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p>0,05

Notă: * – p>0,05 – compararea valorilor studiate până și după tratamentul aplicat.

Estimând datele expuse în *tabelul 2*, se observă o diferență statistic veridică a parametrilor anticoagulanților fiziologici față de lotul-martor (p<0,001). Analizând aceleași date în loturile de studiu, la compararea parametrilor până la tratament și după tratamentul aplicat nu se remarcă vreo diferență semnificativă (p>0,05)

Discuții

În cadrul studiului dat au fost analizați parametrii anticoagulanților fiziologici – antitrombina III și proteina C – la pacienții cu ciroză hepatică. Sunt evidente modificările lor în funcție de stadiul bolii față de lotul-martor. S-a observat că valorile proteinei C sunt mai scăzute la acești pacienți comparativ cu valorile antitrombinei III, probabil datorită faptului că antitrombina III mai este sintetizată în megacariocite și endotelium.

Conform datelor literaturii analizate, de obicei proteina C este un indice mai sensibil la pacienții cu ciroză hepatică, decât antitrombina III, care se poate menține mai mult timp în limitele valorilor normale [3]. Proteina C, însă, scade chiar în stadiile inițiale de boală, iar la regresarea procesului poate reveni la valori normale chiar înaintea restabilirii timpului protrombinic. Astfel, am putea presupune că este un marker timpuriu de evaluare a procesului patologic [8; 9-11].

Unele studii, însă, arată că valorile antitrombinei III și ale proteinei C suferă modificări egale, în funcție de stadiul bolii [12; 13].

Analizând parametrii antitrombinei III și ai proteinei C în funcție de tratamentul aplicat, nu putem pune în evidență o influență semnificativă a unor factori terapeutici asupra valorilor anticoagulanților fiziologici. Sunt cunoscute metode de corecție a coagulopatiilor la pacienții cu ciroză hepatică, utilizând concentrate de vitamina K, dar ele sunt utile pentru pacienții cu malnutriție, la cei care urmează un tratament antibacterian sau bolnavii ce suportă

proceduri invazive frecvente [5]. Infuzia de plasmă proaspăt congelată, de obicei, are un efect benefic asupra parametrilor coagulării. Influența asupra factorilor de coagulare este evidentă la pacienții cărora li s-au infuzat 6 doze de plasmă proaspăt congelată sau mai mult [6]. Valorile antitrombinei III și proteinei C au demonstrat o deviere modestă față de parametrii inițiali în studiul nostru, probabil din cauza că dozele de plasmă utilizate au fost mai mici.

Concluzii

- Antitrombina III este în scădere la pacienții cu ciroză hepatică și are tendință de progresare odată cu avansarea patologiei, prezentând o diferență statistic veridică față de lotul-martor (p<0,001).
- Proteina C are un nivel scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, fiind mai jos de normă chiar în stadiile inițiale de boală, marcând o diferență statistic veridică comparativ cu lotul de control (p<0,001).
- Proteina C este mai sensibilă decât antitrombina III și poate servi drept marker timpuriu de evoluție a bolii.
- În aspect terapeutic, nu s-a evidențiat un program de tratament cu influență semnificativă asupra antitrombinei III și proteinei C, probabil din cauza utilizării unei cantități mai mici de plasmă proaspăt congelată în grupul respectiv de studiu.

Bibliografie

1. Babiuc Constantin, Dumbrava Vlada-Tatiana. *Medicina internă. Vol II*. Chișinău, 2007.
2. Dumbrava V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
3. Al Ghumlas A.K; Abdel Gader G; Al Faleh F.Z. Saudi Arabia. *Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests?* In: Blood Coagul. Fibrinolysis, 2005; nr. 16(5), p. 329-335.
4. Schiff Leon, Schiff Eugen R. *Hemostatic disorders in Live Disease*. In: Diseases of the liver, seventh edition. Philadelphia, 1993; p. 1061-1076.
5. Blonski W., Siropaides T., Reddy K.R., *Coagulopathy in liver disease*. In: Curr. Treat. Options Gastroenterol., 2007, Dec., nr. 10(6), p. 464-473.
6. Youssef W.I., Salazar F., Dasarathy S., Beddow T. *Role of fresh frozen plazma infuzion in correction of coagulopathy of chronic liver disease:a dual phase study*. In: Am. J. Gastroenterol., 2003, Jun; nr. 98(6), p. 1391-1394.
7. Kaul V.V., Munoz S.Z. *Coagulopathy of Liver Disease*. In: Curr. Treat. Options Gastroenterol., 2000, Dec; nr. 3(6), p. 433-438.
8. Gursoy S., Başcov M. et al. *Importance of anticoagulant proteins in chronic liver disease*. In: Turk. J. Gastroent., 2005, nr. 16(3), p. 129-133.

9. Raya-Sanches J.M., Gonzales-Reimers E., Rodriguez-Martin J.M. et al. *Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis*. In: Alcohol, 1998; nr. 15, p. 19-23.
10. Bell H., Odegaard O.R., Andersson T. et al. *Protein C in patients with alcoholic cirrhosis and other liver diseases*. In: J. Hepatol., 1992; nr. 14(2-3), p. 163-167.
11. Kloczko J., Mian M., Wojtukiewicz M.Z. et al. *Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver diseases*. In: Haemostasis, 1992; nr. 22, p. 340-344.
12. Viganò S., Mannucci P.M., Rumi M.G. et al. *The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease*. In: Am. J. Clin. Pathol., 1985; nr. 84, p. 454.
13. Rak K. *Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases*. In: Folia Haematol., 1988; nr. 114(3), p. 333-339.
14. Mammen E.F., *Coagulation abnormalities in liver disease*. In: Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1992, Dec., nr. 6(6), p. 1247-1257.

Lucia Cobîltean, asist. universitar,
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. S. Rădăuțanu 3, ap. 16
Tel. 069172083
E-mail: lucyvalru@yahoo.com

TULBURĂRILE DISTROFICE HEPATICE LA GRAVIDE, GENERATOARE DE INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ ACUTĂ

**Victor COJOCARU^{1,2}, Olga CERNEȚCHI¹,
Doriana COJOCARU¹, Viorica COȘPORMAC³,**

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”;

²IMSP Spitalul Clinic Republican;

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

Dystrophic hepatic disorders in pregnancy, generating acute liver failure

Hepatic pathology in pregnancy can have fatal implications for both the mother and the fetus. Disturbances of hepatic function of pregnant women are divided into two groups: pregnancy specific diseases (pregnancy intrahepatic cholestasis, pregnancy acute hepatic adipose dystrophy (DAAHS), HELLP syndrome) and pregnancy independent hepatic diseases (acute viral and iatrogenic hepatitis, chronic hepatitis, cirrhosis, benign hyperbilirubinemia, gallstones) the pregnancy occurrence background. Dystrophic hepatic disorders in pregnancy, both pregnancy acute hepatic adipose dystrophy and HELLP syndrome precipitate dramatic complications for mother and fetus, manifested by distinct signs of acute hepatic deficiency with frequent development of multiple organ dysfunction syndrome. The differential diagnosis of these two forms

of acute hepatic dystrophy does not simplify the intensive therapy care, because the similarity of pathological processes in these syndromes requires the admission to intensive therapy care units, for cardiopulmonary monitoring and argues for the same intensive treatment, including obstetrical tactics.

Keywords: pregnancy, hepatic pathology, intensive therapy care, HELLP syndrome.

Резюме

Дистрофические расстройства печени у беременных, ведущие к острой печеночной недостаточности

Патология печени во время беременности может иметь фатальные последствия для матери и плода. Нарушения функции печени у беременных женщин делятся на две группы: обусловленные беременностью (внутрипеченочный холестаз беременности, острая жировая дистрофия печени, HELLP синдром) и независимые от беременности (ятрогенный острый вирусный гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, доброкачественная гипербилирубинемия, камни в желчном пузыре), на фоне которых наступает беременность. Дистрофические расстройства печени во время беременности, такие как острая жировая дистрофия печени и HELLP синдром, дают осложнения для матери и плода, с проявлением отчетливых признаков острой печеночной недостаточности с частым развитием синдрома полиорганной недостаточности. Сходство патологических процессов этих синдромов требует госпитализации в отделение интенсивного лечения, для мониторинга и интенсивной терапии, а также для определения акушерской тактики.

Ключевые слова: беременность, дистрофические расстройства печени, интенсивная терапия, HELLP синдром.

Actualitatea temei

Afecțiunile care antrenează perturbarea funcției hepatice la gravide au o paletă largă și sunt divizate în două grupe: afecțiuni hepatice specifice sarcinii (colestaza intrahepatică de sarcină, steatoza hepatică acută de sarcină, sindromul HELLP) și afecțiuni hepatice independente de sarcină (hepatita acută virală și cea iatrogenă, hepatita cronică, ciroza hepatică, hiperbilirubinemia benignă, litiaza biliară), pe fundalul cărora survine sarcina. Patologia hepatică în sarcină este prezentată de complicații rare, dar când apar, acestea pot avea implicații fatale atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Două forme distincte de tulburări distrofice hepatice – distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină (DAAHS) și sindromul HELLP – dețin un potențial înalt de a genera complicații dramatice atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Complexitatea fenomenelor biochimice care au loc în ficat au etichetat acest organ drept „laboratorul central al organismului”. Ficatul are peste 500 de

funcții și este sediul formării fondului metabolic comun al unor elemente care, fiind activate enzimatic, participă la sinteza constituenților proprii specifici fiecărui organism. La nivelul lui se desfășoară procese biochimice pentru transformarea substanțelor străine (medicamente, substanțe chimice) în produși netoxici [2].

Ficatul contribuie la menținerea homeostaziei sangvine: volemiei (secundar sintezei de albumină incriminată în generarea presiunii coloidoosmotice); glicemiei; echilibrului dintre coagulare și fibrinoliză. Ficatul ia parte la fagocitoză și la sinteza de imunoglobuline, intervenind în păstrarea rezistenței organismului la infecții [6].

Disfuncția/insuficiența hepatică induce perturbări grave în *sistemul cardiovascular*, manifestate prin creșterea debitului cardiac (consecutivă hipervolemiei generate prin reținerea de sare și apă); micșorarea rezistenței periferice totale (secundară deschiderii șunturilor sistemice și splanhnice); alterarea reglării vasomotricității (cu modificarea răspunsului vasomotor la norepinefrină); descreșterea volemiei (consecutivă scăderii presiunii coloidoosmotice plasmatic); tulburarea funcționalității miocardului (secundară hipopotasemiei). *Dereglările respiratorii la pacienții cu disfuncție hepatică* se manifestă prin hipoxemie care rezultă din: anomalii de ventilație/perfuzie, vasoconstricție pulmonară hipoxică, devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, descreșterea afinității Hb pentru O₂, dilatarea capilarelor pulmonare, creșterea volumului de închidere alveolară, hipoventilație datorată ascitei, scăderea capacității de difuziune pulmonară, secundară creșterii lichidului extracelular, șunt dreapta/stânga în plămân, datorat angioamelor stelare pulmonare, comunicărilor porto-pulmonare și factorilor umorali. Aceste fenomene scad volumul curent, capacitatea vitală și capacitatea reziduală funcțională. *Perturbările hematologice* – anemia rezultantă malabsorbției de Fe și acid folic, modificările metabolismului lipidic al membranelor celulare – scad supraviețuirea globulelor roșii. *Coagulopatia din bolile hepatice* rezultă din: malabsorbție de substrat; trombocitopenie asociată hipersplenismului; alterarea funcției trombocitare; creșterea activității fibrinolitice cu scăderea producerii de antiplasmină și eliminarea activatorilor de plasminogen tisular; scăderea timpului de înjumătățire a factorilor de coagulare plasmatici din cauza funcției hepatice de sinteză deficitară; formarea de produși de coagulare anormali; scăderea sintezei hepatice a factorilor de coagulare plasmatici: scad toți factorii de coagulare, cu excepția fibrinogenului și a factorului VIII, fibrinogenul format poate avea o structură anormală. *Volumul sangvin în disfuncția hepatică* crește cu 10-

20% peste nivelul normal. *Dezechilibrele acido-bazice* în disfuncția hepatică primară sunt cauzate de factori extrapulmonari: hipoxia tisulară, șunt arterovenos, tulburări metabolice, hiperaldosteronism, vărsături și diaree, insuficiența mecanismului renal de compensare a devierilor acido-bazice, care ne sugerează activarea mecanismelor biologice de corecție a EAB: respirator (terapie respiratorie) și renal (terapie eferentă). *Deficitul imuno-nutritiv în disfuncția hepatică*, manifestat prin hipoproteinemie, limfopenie, pe fundalul metabolismului bazal crescut, facilitează fenomenul translocării bacteriene din intestin. **Sarcina** provoacă multiple modificări fiziologice ale organelor și sistemelor organismului femeii, care, pe fundalul prezenței disfuncției/insuficienței hepatice acute, pot avea implicații dramatice în amplificarea insuficienței hepatice acute, cu precipitarea multiplelor complicații, inclusiv a sindromului de disfuncție poliorganică [4].

Distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină (DAAHS) reprezintă o patologie de sarcină cauzată de o citopatie mitocondrială, în care distrofia lipidică acută hepatică (prin acumulare adipoasă microvasculară în hepatocite) este una dintre manifestările patologiei sistemice a mitocondriilor, în care se afectează, de asemenea, alte organe (rinichi, pancreas, mușchi, cord, sistem nervos). Factori de risc sunt preeclampsia și sexul masculin al fătului.

DAAHS a fost descrisă ca formă nozologică de H. L. Sheehan în 1940, cu o letalitate până la 90-100%. Această patologie gravă depistată la gravide cu sarcină unipară predominant primipare (67%), are o incidență rară (1 caz la 7000-15000 sarcini sau 1 la 1000 nașteri), asemănătoare clinic cu multiple maladii, inclusiv infecțioase, care prezintă probleme de diagnostic și tratament, cu complicații severe, letalitate înaltă maternă (33%) și perinatală (76,9%) [7].

Etiologia nu este cunoscută cu exactitate, dar se presupune o citopatie mitocondrială sistemică, cauzată de un deficit funcțional, genetic determinat, privind β -oxidarea mitocondrială a acizilor grași. Au fost definite 2 forme ale bolii: formă *primară idiopatică* și *forma secundară*, provocată de tratamentul cu tetraciclină. La examenul morfologic al ficatului se determină steatoză microveziculară a hepatocitelor centrolobulare, sinusoidale – comprimate, activarea celulelor Kupffer constituie semnul histopatologic tipic de necroză hepatocitară minimă. La microscopia electronică se constată steatoză microveziculară și prezența megamitocondriilor cu incluziuni paracristaline.

În studiul morfopatologic, se consemnează că steatoza microvacuolară a hepatocitelor centrolobulare nu modifică poziția centrală a nucleului; nu se constată necroza hepatocitară, nici reacție inflama-

toare. Incidența DAAHS este crescută la femeile în a căror gestație fătul are defectul oxidării acizilor grași, determinat de mutația genetică ce compromite, parțial, procesul de oxidare intramitocondrială a acizilor grași. Studiile efectuate la familiile cu defectul recisiv moștenit al proteinei trifuncționale mitocondriale a demonstrat corelația dintre această stare patologică și deficiența fetală a 3-hidroxi-acil-CoA-dehidrogenazei (long-chain 3-hydroxy-acyl-coenzimaA-dehydrogenase). Mutația care a provocat deficiența enzimatică a CoA-dehidrogenazei s-a constatat în 19% cazuri de DAASH. Alelele maternale au prevalența mutațiilor acidului glutamic 474 la glutamină – E 474Q. Alelele paternale au produs mesajul mutației E 474Q la 3 familii și un stop de mutație-cod la două familii. Corelația dintre DAAHS și mutația E474Q fetală este semnificativă. Screeningul, care abordează această mutație în sarcina cu DAAHS, poate permite stabilirea unui diagnostic timpuriu, cu implicarea tratamentului pentru nou-născut, și un diagnostic prenatal în sarcină subsecventă la familia afectată. Acest sindrom apare în a 3-a perioadă a sarcinii. Semnele clinice sunt nespecifice și pot fi prezente și în alte stări patologice: anorexie, grețuri, vărsături (70% din cazuri), dureri abdominale epigastrice și în hipocondrul drept (în 50-80% din cazuri), hipertransaminazemie, hiperuricemie, icter, prurit.

Debutul clinic adesea este precedat de o amenințare de naștere prematură. Inițial fătul nu suferă, dar poate prezenta hipotrofie. DAAHS frecvent progresează rapid manifestându-se prin intensificarea simptomatologiei clinice, a icterului cu creșterea bilirubinei conjugate, hipercreatinemiei, hiperleucocitozei, scăderea potențialului procoagulant, evoluând spre insuficiență hepatică fulminantă cu encefalopatie, insuficiență renală, pancreatită, hemoragie gastrointestinală și genitală-uterină necontrolabilă, CID, convulsii, comă și deces. În formele deosebit de grave, în care progresează icterul, apare sindromul de CID, evoluția poate fi favorabilă, dar decesul se poate instala la 1-2 zile după naștere. Transplantul hepatic poate fi o intervenție de succes la femei cu insuficiență hepatică fulminantă, indicată în cazul unei evoluții nefavorabile după naștere și terapie adecvată intensivă.

Sindromul HELLP, în ultimele trei decenii, a devenit una dintre problemele prioritare în obstetrică și o mare provocare terapeutică pentru specialistul de anestezie-terapie intensivă. Evoluția severă a sindromului HELLP, cu prezența insuficienței/disfuncției poliorganice, necesită tratament polimodal și o abordare complexă, pentru a preveni dezvoltarea complicațiilor grave, deseori fatale. Definiția sindromului HELLP provine de la literele inițiale ale simptomelor de bază: H (engl. *hemolysis*) – hemoliză, EL (engl. *elevated liver*

enzymes) – creșterea activității enzimelor hepatice, LP (engl. *low platelets*) – scăderea numărului de trombocite în sângele circulant. Survine în a doua jumătate a trimestrului 2, în trimestrul 3 de sarcină sau, în 30% din cazuri, în perioada postpartum [20]. Primele descrieri ale acestui sindrom au fost făcute de J.A. Pritchard în anul 1954. În 1982, L.Weinstein pentru prima dată a reunit triada simptomelor clinice într-o nouă nosologie, numită sindromul HELLP. Prevalența sindromului HELLP este de 0,2-0,6% din numărul total de gravide (Germania – 0,5-0,9%; Norvegia – 0,2-0,6%, Belgia – 0,5-0,9%, SUA – 0,2-0,6%), 4%-12% din numărul de preeclampsii și 30-50% din numărul de eclampsii (Germania – 30%; Norvegia – 10-20%, Belgia – 10-20%; SUA – 4-12%).

Fiind diagnosticată în timpul sarcinii, în 70% din cazuri această patologie apare la termenul de 27-37 de săptămâni, 10% – până la 27 de săptămâni și 20% - după 37 de săptămâni de gestație. La 30% dintre femei sindromul HELLP se dezvoltă după naștere, în primele 48 de ore, indiferent de faptul dacă a existat sau nu preeclampsia până la naștere. Repetarea sindromului HELLP în sarcinile următoare a fost observată în 3% din cazuri de B.M. Sibai, în 27% – de C.A. Sullivan, în 20% – de M. Geary și în 19-27% – de Rakheja D. et al. și Reubinoff B.E. et al. Marin J.A. susține că multiparitatea este factor de risc, dar mai menționează și așa antecedente, cum ar fi diabetul zaharat sau bolile renale, femeile care trăiesc în sărăcie, caucazienele, femeile cu adaos ponderal de 10% peste greutatea corporală ideală sunt alți factori de risc pentru sindromul HELLP. Kirschbaum T.H. (1987) susține, că sindromul HELLP este de origine metabolică și nu are nimic comun cu hipertensiunea arterială și preeclampsia. Atunci se poate presupune că sindromul HELLP este un sindrom nespecific și poate fi apreciat drept consecință a diferitor stări critice în obstetrică. Cert este faptul că sindromul HELLP este gradul major de dezadaptare a sistemelor organismului pentru menținerea viabilității fătului ce induce disfuncții sau insuficiențe multiple de organe și sisteme.

Etiopatogeneza sindromului HELLP are multe laturi comune cu patogeneza preeclampsiei. Un rol important în dezvoltarea sindromului HELLP îl au sindromul antifosfolipidic, diferite tipuri de trombofilii, anomalii genetice. Mai mult ca atât, sindromul HELLP este apreciat ca manifestare clinică a sindromului antifosfolipidic [1]. Indiferent de multitudinea teoriilor propuse, etiologia sindromului HELLP rămâne neclară, iar patogeneza lui la momentul actual nu este pe deplin elucidată.

Clinica sindromului HELLP. Sindromul HELLP poate surveni în două circumstanțe diferite. El se poate suprapune pe o preeclampsie deja existentă

în 90% din cazuri sau poate apărea acut în cadrul unei sarcini cu valori tensionale normale, revelând apoi starea de preeclampsie. Gravidele acuză dureri în hipocondrul drept sau dureri epigastrice, determinate de extensia capsulei hepatice și a ischemiei intestinale, care nu provoacă senzația de arsură, nu se extinde la gât și nu se jugulează prin administrare de antacide (65-90%), slăbiciuni generale, disconfort (90%), grețuri și vome (36-50%), uneori cu „zaț de cafea”, cefalee (31%). Examinarea clinică confirmă sensibilitatea regiunii hipocondriale drepte (80%), dureri în mezogastru sau sub stern, prezența icterului (5%), hipertransaminazemiei (90-100%), hiperbilirubinemiei (57%), prezența adaosului ponderal patologic prin edeme (50-60%), hipertensiune arterială, care în 10-15% din cazuri poate lipsi [18, 19]. Semne generale prezente: astenie (100%), respirație nazală dificilă (100%), vertijuri (85-90%) hiperreflexie, agitație motorie. Proteinuria, caracteristică preeclampsiei severe, poate fi absentă. Afectarea sistemului ocular o denotă prezența spasmului arterial, dezlipirea retinei. Unele paciente sunt asimptomatice.

A.H. Барсуков, О.А. Пересада, Одинцова Н.А. (2008) propun următoarele criterii de laborator pentru caracterizarea sindromului HELLP: hipertransaminazemie (AlAt >200 U/A, AsAt >70 U/A, LDH >600 U/A); trombocitopenie (<100.000/mm³); hemoliză (prezența hemoglobinei libere în ser și în urină); scăderea nivelului de antitrombină III (mai puțin de 70%); hiperbilirubinemie; creșterea timpului de trombină și APTT; scăderea nivelului fibrinogenului mai jos de 2,0 g/l; hipoglicemie; creșterea nivelului azotemiei. Datele citate pot induce în eroare la stabilirea timpurie a diagnosticului de sindrom HELLP, care necesită diferențiere de distrofia acută adipoasă hepatică. Alți autori susțin că niciunul dintre semnele clinice nu este patognomonic sindromului HELLP și diagnosticul se stabilește în baza prezenței anemiei hemolitice, creșterii nivelului enzimelor hepatice (AsAt >70 UA/l, LDG >600 UA/l) și a trombocitopeniei. Analizele de laborator adesea precedează apariția semnelor clinice evidente. Anemia hemolitică se face prezentă prin determinarea în frotiul sangvin a porțiunilor de eritrocite distruse (schizocite, celule triangulare), acidoză metabolică, creșterea nivelului LDH și al bilirubinei pe contul fracției indirecte – markeri ai hemolizei. Doar la 10% dintre femei poate fi determinată macroscopic hemoglobinemia și hemoglobinuria. Indicele de laborator timpuriu și specific pentru hemoliza intravasculară este nivelul de haptoglobină mai jos de 1 g/l. Nivelul crescut al fermeților ficatului (AlAt, AsAt și glutatión-S-transferaza (α-GST)) este semnul timpuriu de afectare hepatică, precum și un indiciu al severității evoluției sindromului HELLP.

Trombocitopenia este cel mai important factor în prognosticul sindromului HELLP și este prezent în toate cazurile diagnosticate cu HELLP. Scăderea maximă a numărului de trombocite are loc progresiv în primele 24-48 de ore după naștere, cu revenirea instantanee la normal pe parcursul a 6-8 zile. Chandran et al. au observat în mai multe cazuri fenomenul rebound, când trombocitopenia este înlocuită cu trombocitoza reactivă (680.000/mm³). Nivelul normal al plachetelor se restabilește timp de șase săptămâni. Conform datelor din literatură, nivelul și gradul de progresie a trombocitopeniei corelează direct cu apariția complicațiilor hemoragice și gravitatea sindromului CID. Sindromul CID apare în 5-56% din cazuri.

Consecințe ale afectării generalizate a endoteliului, ale trombocitopeniei și ale sindromului CID sunt: delivrența de placentă (9-25%), hemoragiile intraabdominale (20-25%), hemoragiile cerebrale (5%), insuficiența renală acută (7-36%), decolarea retinei. Ascită pronunțată este apreciată în 4-11%, edem pulmonar necardiogen cu semne de afectare pulmonară și detresă respiratorie – în 3-10% din cazuri. Incidența sufuziunilor sangvine în suprarenale, rinichi, intestin, pancreas și splină variază de la 1,5% până la 40% din cazuri și este în dependență directă de gravitatea coagulopatiei (trombocitopenie, deficitul factorilor complexului protrombinic). Mai rar se declanșează eclampsie (4-9%), edem cerebral (1-8%), hematom subcapsular al ficatului (0,9-2%) și ruptura ficatului (1,8%).

Pentru afectarea sistemului nervos central este caracteristic sindromul de leucoencefalită posterioară reversibilă (descriș pentru prima dată în 1996 de Hinchey J.), manifestat clinic prin: dureri de cap, alterarea stării mentale, letargia și somnolența, eventual, progresând spre confuzie și comă; vedere încețoșată, hemianopsie, dereglări vizuale (acufene), orbire corticală, adesea edem papilar, hemoragii și exsudate la examenul fundului de ochi. La imagistica prin rezonanță magnetică a creierului sunt definite zone de edem. Aceste simptome tind să se rezolve după o perioadă de timp, deși uneori persistă tulburări vizuale.

Sindromul HELLP este cauza insuficienței hepatice acute în obstetrică prin atacul sistemului CD 95-L, pe de o parte, și severitatea preeclampsiei [Martin J., 1990], pe de altă parte. Insuficiența hepatică este una dintre cele mai grave complicații la gravide, cu rată înaltă a mortalității materne și perinatale, care atrage atenția medicilor de mai multe specialități. Evoluția sindromului HELLP se agravează prin apariția hematomului subcapsular al ficatului, localizat în 75% din

cazuri în lobul drept, și prin ruptura ficatului. Metodă de tratament al acestei patologii devine transplantul de ficat. Disfuncția/insuficiența hepatică la paciențele cu sindromul HELLP responsabilă de carența imuno-nutritivă cu nivel scăzut al albuminei serice, limfopenie și neutropenie este asociată cu o rată înaltă a complicațiilor toxico-septice.

Complicațiile perinatale ale sindromului HELLP includ retardul dezvoltării intrauterine a fătului (38-61%), nașterea prematură (70%), asfixia la naștere (5,6%), trombocitopenia nou-născutului (15-50%), enterocolita necrotică (6,2%), sindromul de detresă respiratorie (5,7-40%), leucopenie (21%), neutrofilie (33%), hemoragii cerebrale (12,5%), iar mortalitatea perinatală variază de la 7,4 % până la 39%. Din cauza variabilității manifestărilor clinice și a simptomatologiei nespecifice, se stabilește diagnosticul și se inițiază terapia intensivă cu mare întârziere. Toate cele expuse mai sus demonstrează că evoluția favorabilă a sindromului HELLP este influențată de diagnosticarea timpurie și rezolvarea neîntârziată a sarcinii.

Tactica de conduită și de tratament al sindromelor distrofice hepatice. În cazul dezvoltării și progresării trombocitopeniei în timpul sarcinii, este necesară monitorizarea minuțioasă a oricăror manifestări ale preeclampsiei (proteinurie, hipertensiune arterială) și ale disfuncției hepatice (bilirubina, nivelul LDG, AlAt, AsAt, haptoglobina). Vom ține cont de faptul că sindromul HELLP se poate dezvolta fulminant timp de câteva ore și de aceea trebuie să fim pregătiți pentru toate variantele posibile de evoluție: de la hemoragie masivă, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragie hepatică până la ruptura ficatului. Ajutor medical calificat adecvat paciențelor suspecte sau diagnosticate cu sindromul HELLP poate fi acordat doar în centrele perinatale mari sau în secțiile de profil anesteziologic și reanimatologic unde, în caz de necesitate, poate fi efectuată protezarea funcției hepatice sau renale.

În condițiile unităților de terapie intensivă, se face corecția volumului sângelui circulant sub controlul indicilor hemodinamicii centrale și se administrează tratamentul vasodilatant. Decizia despre metoda de naștere se ia nu în baza analizelor de laborator (numărul de trombocite, creșterea fermenților hepatici), dar în funcție de starea intrauterină a fătului și de riscul mortalității neonatale. Wallenburg H. pledează pentru conduita conservatoare a sindromului HELLP. Însă un șir de autori nu susțin tactica tratamentului conservator în sindromul HELLP. Durig P., Ferrier C., Schneider H. (1999) nu recomandă tactica conservatoare în sindromul HELLP, deoarece nu au fost obținute rezultate certe în studiile randomizate. Curtin W.M., Weinstein

L. (1999) pledează pentru managementul agresiv al sindromului, deoarece rezolvarea promptă a sarcinii pare să scadă mortalitatea perinatală [18].

Cercetările făcute în baza fișelor medicale ale paciențelor decedate de sindromul HELLP au elucidat faptul că în 67,3% din cazuri mortalitatea maternă a fost condiționată în staționar de tratamentul conservator îndelungat și fără efect, de tactica incorectă în conduita nașterii, inclusiv de decizia întârziată de a efectua operația cezariană. Majoritatea autorilor recomandă tratamentul neconservator prin întreruperea imediată a sarcinii, indiferent de termenul de gestație, deoarece nașterea cu eliminarea oricăror rămășițe de placentă din cavitatea uterină este singura terapie eficientă a sindromului HELLP.

Noi suntem de acord cu termenele de rezolvare a sarcinii și cu tactica neconservatoare de conduită a sindromului HELLP în funcție de termenul de gestație [5]:

1. La termenul sarcinii mai mare de 34 de săptămâni – rezolvarea imediată a sarcinii. Metoda de naștere este determinată de situația obstetricală creată la moment.

2. La termenul sarcinii de 27-34 de săptămâni, în cazul absenței complicațiilor severe care pun în pericol viața mamei (hemoragie, insuficiență renală acută, edem pulmonar acut, accident vascular cerebral hemoragic, preeclampsie severă sau eclampsie, sindromul CID), este posibilă prolongarea perioadei de tratament conservator timp de 48 de ore. În acest răstimp are loc pregătirea pulmonilor fetalii prin administrarea de corticosteroizi. Decizia de a prelungi sarcina este determinată de șansa de supraviețuire a fătului la termenul respectiv de gestație. Doar extragerea fătului din mediul uterin nefavorabil poate mări șansele de supraviețuire a nou-născutului. Metoda de rezolvare a sarcinii este operația cezariană.

3. La termenul sarcinii mai mic de 27 de săptămâni, în cazul absenței complicațiilor severe care pun în pericol viața mamei (cele expuse mai sus), este posibilă prelungirea sarcinii pentru 48-72 de ore. În aceste cazuri, la fel, se utilizează administrarea corticosteroizilor, apoi se rezolvă sarcina prin operație cezariană de urgență. Datele literaturii susțin că în 36% din cazuri la nou-născuții mamelor cu sindromul HELLP se dezvoltă trombocitopenia, care duce la declanșarea accidentelor hemoragice cerebrale și la afectarea sistemului nervos central. Din această cauză, chiar din primele ore de la naștere ei au nevoie de inițierea terapiei intensive, care va include profilaxia și combaterea coagulopatiei.

În cazul preeclampsiei severe, metoda de anestezie de elecție pentru operația cezariană este blocul epidural. Anestezia epidurală asigură o analgezie perfectă, blochează alăturarea durerii și, corelând cu

mecanismele patofiziologice ale preeclampsiei severe, scade hipertensiunea arterială, ținând cont de riscul înalt de dezvoltare a hemoragiilor subdurale și extradurale. Din aceste considerente, Constandache, Bandrabur (2006) recomandă cu preferință anestezia spinală cu ac foarte subțire, deoarece, comparativ cu anestezia epidurală, riscul de sângerare este mai mic. Conform Society of Regional Anaesthesia, Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation Consensus Statements, trombocitopenia de $100.000/\text{mm}^3$ va fi considerată nivel-limită critic pentru anestezia regională (rahidiană sau epidurală) [3]. Pentru paciențele cu numărul trombocitelor mai mare de $100.000/\text{mm}^3$, dar cu o scădere rapidă într-un interval de timp scurt manevra regională este contraindicată [Constandache F., Bandrabur D., 2006]. În cazul trombocitopeniei (mai joasă de $100.000/\text{mm}^3$), coagulopatia pe fundalul insuficienței hepatice (fibrinogen mai puțin de 1 g/l , TTPA (timpul tromboplastinei parțial active) peste 1,5 de la normă) operația cezariană va fi efectuată în condițiile anesteziei totale intravenoase [5].

Deși evoluția acestei patologii este extrem de gravă, inițierea unui tratament motivat patogenetic, orientat spre corecția șocului hipovolemic, stoparea hemolizei, microangiopatiei trombotice diseminate și a insuficienței multiple de organe, permite creșterea eficacității tratamentului și scăderea mortalității materne. La inițierea terapiei sindromului HELLP se va ține cont de principiile generale ale terapiei intensive: accesul la abord venos (cateterizarea venei magistrale); monitorizarea orară a diurezei, a PVC; determinarea la fiecare șase ore a indicilor sangvini (hemoglobina, hematocritul, numărul de eritrocite, trombocite), nivelul seric al proteinei generale, al fermenților hepatici (AlAt, AsAt, LDG), fracțiile bilirubinei și ale electroliților, starea sistemului de coagulare (indicele protrombinic, nivelul fibrinogenului, proba Lee-White), monitorizarea bățăilor cordului fetal pentru depistarea la timp a semnelor de hipoxie progresivă a fătului.

Tratamentul antihipertensiv va fi inițiat pe fundalul terapiei de infuzie, după corecția hipovolemiei și atingerea valorilor PVC a nivelului de $6-8 \text{ cm H}_2\text{O}$, la creșterea tensiunii arteriale sistolice mai sus de 140 mm Hg . Acest moment este dictat de faptul că hipertensiunea arterială din cadrul preeclampsiei și sindromului HELLP se produce ca urmare a hipovolemiei, iar creșterea rezistenței periferice are caracter compensator. Ținând cont de cele expuse mai sus, administrarea tratamentului antihipertensiv, fără corecția volemiei, poate duce la dezvoltarea complicațiilor, în primul rând, la nivelul circuitului fetoplacentar, cu agravarea hipoxiei intrauterine a fătului. În caz de aplicare necontrolată a prepara-

telor antihipertensive, se micșorează circuitul fetoplacentar deja diminuat de patologia placentară. Are loc reducerea hipertensiunii arteriale sistemice, concomitent și a perfuziei în spațiul intervilozitar, ce poate influența negativ stărea intrauterină a fătului, până la moartea subită. Deosebit de puternic suferă perfuzia uteroplacentară la o scădere a TA diastolice sub 90 mm Hg . Diureticele nu pot fi utilizate în tratamentul sindromului antihipertensiv, deoarece vor accentua scăderea deja existentă a volumului plasmatic cu reducerea perfuziei placentare (ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011), fiind în mod special contraindicate (cu excepția eventualității rare a insuficienței ventriculare stângi sau a edemului laringian, ce pot complica preeclampsia).

În cazul dezvoltării sindromului HELLP pe fundal de preeclampsie severă și/sau eclampsie, în mod obligatoriu va fi inițiată terapia anticonvulsivantă și antihipertensivă. Preparatul de elecție este considerat sulfatul de magneziu (ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011), care, pe lângă acțiunea antihipertensivă, are proprietăți sedative și diuretice. Mai mult ca atât, administrarea sulfatului de magneziu anihilează consecințele dereglării permeabilității membranelor celulare, prevenind dezvoltarea paradoxului ionilor de calciu, cu înlăturarea spasmului vascular și restabilirea echilibrului energetic al celulei. Reieșind din datele literaturii despre eficiența tratamentului antihipertensiv și anticonvulsivant, noi am administrat cu succes sulfatul de magneziu în perioadele pre- și postnatală, în asociere cu preparate antihipertensive (dopeghit și nifedipină).

Tratamentul cu corticosteroizi rămâne a fi o temă de discuție. Fiind apreciat ca o patologie autoimună gravă, sindromul HELLP se poate agrava mai ales în primele 24-48 de ore după naștere, când are loc „avalanșa” hormonală majoră. Conform opiniilor unor autori, sindromul HELLP poate fi tratat cu efect benefic prin administrarea de corticosteroizi. Ameliorarea trombocitopeniei, maturarea pulmonară fetală și existența unui sindrom inflamator sistemic au justificat utilizarea corticosteroizilor în acest stadiu cu rezultate satisfăcătoare.

Însă, conform datelor studiilor randomizate [5], terapia cu corticosteroizi, preparate stabilizatoare ale membranei celulare, la paciențele cu sindromul HELLP, administrată până la și după rezolvarea sarcinii, nu a arătat eficacitate în prevenirea complicațiilor materne și perinatale. În urma administrării corticoterapiei, unicul efect apreciat a fost creșterea numărului de trombocite la mamă și scăderea ratei dezvoltării sindromului ARDS la nou-născuți. Administrarea de corticosteroizi antenatal se consideră a fi puțin

riscantă și foarte eficientă în maturizarea plămânilor fetali și evitarea complicațiilor postnatale. Ca un gest de disperare pentru stoparea procesului autoimun au fost recomandate preparatele citostatice, dar nici acest remediu de tratament nu a dat efecte clinice satisfăcătoare. Ținând cont de cele expuse, la pacientele din studiu nu vom administra corticoizi prenatal sau postnatal, decât în vederea profilaxiei dezvoltării sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului.

Corecția dereglărilor de coagulare la pacientele cu sindromul HELLP este o direcție strategică foarte importantă. În 32-93% din cazuri sindromul HELLP este complicat cu hemoragie și sindromul CID acut și necesită terapie de substituție cu componente sangvine: plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat, concentrat eritrocitar (când hemoliza este majoră și nu este eficace decât în post-partum), masă trombocitară (la nivelul trombocitelor sub $50.000/\text{mm}^3$ – nu mai puțin de 2 doze), factorul VII recombinant, concentratul complexului protrombinic. În perioada postoperatorie se prelungeste corecția factorilor de coagulare prin administrarea plasmei proaspăt congelate. Ramirez Montoya J.M. (2008) a demonstrat că la pacientele cu sindromul HELLP plasma proaspăt congelată reduce semnificativ (43%) complicațiile, spitalizarea și necesitatea în hemodializă (45%).

În cazurile declanșării hemoragiei coagulopatie, este indicată terapia antifibrinolitice. Calitățile farmacologice ale preparatelor antifibrinolitice se bazează pe blocarea activatorului plasminogenului, normalizarea funcției trombocitelor, micșorarea permeabilității peretelui vascular. Deși în cadrul sindromului HELLP este o microangiopatie trombotică diseminantă, administrarea de heparină este contraindicată de către unii autori, motivația fiind că heparina crește incidența sindromului CID [5]. Noi suntem de acord cu acești autori și nu vom administra heparina decât postnatal, când riscul hemoragiei este mai mic.

În cazul hemolizei intravasculare masive (prezența hemoglobinei libere în sânge și urină) și în lipsa condițiilor pentru hemodializă, tactica conservatoare va crea posibilități pentru păstrarea funcției renale. Dacă diureza este adecvată (mai mare de 0,5 ml/kg/oră), imediat se încep măsurile de alcalinizare a urinei, pentru profilaxia formării în lumenul canalelor renali a sărurilor de hematină. În cazul stabilirii oliguriei (nivelul diurezei mai mic de 0,5 ml/kg/h pe parcursul a 6 ore de la începutul terapiei intensive, după stabilizarea TA și diurezei), cu creșterea de 1,5 ori a nivelului de creatinină serică sau scăderea cu 25% a filtrației glomerulare (ori declanșarea disfuncției și insuficienței renale – stadiul I sau F după clasificarea RIFLE), este necesară limitarea administrării lichidelor și inițierea terapiei de substituție a funcției renale (hemofiltrare, hemodializă).

Profilaxia complicațiilor septice se efectuează prin administrarea terapiei antibacteriene. Sunt recomandate remediile antibacteriene din grupul carbapenemelor. Terapia intensivă a sindromului HELLP actualmente include nu doar programe de perfuzie și transfuzionale, dar și metode de detoxificare extracorporală. Mecanismul acțiunii terapeutice a plasmaferezei se bazează pe evacuarea din sânge a toxinelor moleculare de dimensiuni medii, a complexelor imuni și fibrinmonomerilor, a inhibitorilor eritropoezei. În același timp, are loc stimularea activității antitrombinice și a fibrinolizei.

Concluzii

Tulburările distrofice hepatice la gravide, atât distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină, cât și sindromul HELLP, presupun complicații dramatice pentru mamă și făt, manifestate prin semne distincte de insuficiență hepatică acută cu evoluție frecventă în sindrom de disfuncție multiplă de organ. Diagnosticul diferențial al acestor două forme de distrofie hepatică acută nu simplifică terapia intensivă, deoarece similitudinea proceselor patologice în aceste sindroame argumentează aceleași măsuri de tratament intensiv, inclusiv a tacticii obstetricale. Gravidele și lăuzele cu suspexție la turburări distrofice hepatice necesită admitere în unitățile de terapie intensivă, deoarece au nevoie de monitoring cardiorespirator și sunt expuse riscului complicațiilor fatale.

Bibliografie

1. Asherson R., Galarza-Maldonado C. *The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies and syndrome*. In: J. Clin. Reumatol., 2008, vol. 27(1), p. 1- 4.
2. Batagnol R. *Dangers of tetracycline in pregnancy*. In: Med. J. Aust., 1979; nr. 2, p. 76-79.
3. Beilin Y., Zahn J., Comerford M. *Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelets count between 69.000 and 98.000/mm³*. Society of Regional Anaesthesias, Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation Consensus Statements. In: Anesth. Analg., 1997, vol. 85(2), p. 385-388.
4. Bernuau J. *Complications hepaticques de la grossesse*. In: Rev. Pract., 2003, nr. 53, p. 1889-1893.
5. Beucher G., Simmonet T., Dreifus M. *Prise en charge du HELLP syndrome. Management of HELLP syndrome*. In: Ginecol. Obstetr. Fertil., 2008, nr. 36 (12), p. 1175-1190.
6. Bernuau J. et al. *Non-fatal acute fatty liver of pregnancy*. In: Gut, 1983; nr. 24, p. 340-344.
7. Blety O. et al. *Steatose hepatique aigue gravidique (une observation)*. In: Nouv. Press Med., 1979; nr. 8, p. 1835-1837.
8. Cernețchi O., Cojocaru V., Coșpormac V. *Stările de urgență în cadrul sindromului HELLP*. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2011, nr. 3 (51) – 4 (52), p. 88-94.
9. Ch'ng C.L. et al. *Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southern West*. In: Gut, 2002; nr. 51, p. 876-880.
10. Cojocaru V. și al. *Sindromul HELLP (diagnosticul diferențial)*. În: Materialele Congresului al V-lea de obstetrică și ginecologie. Chișinău, 2010, p. 83-87.

11. Cojocaru V. *Sindromul HELLP*. În: SARRM, CEEA, Anestezia în obstetrică și pediatrie, reacții adverse, cursul IV, Chișinău, 2009, p. 70-72.
12. Cojocaru V., Cernețchi O., Coșpormac V. și al. *Complicațiile hemostatice ale sindromului HELLP*. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Ediția a XII-a, vol. 4, Chișinău, 2011, p. 103-108.
13. Cojocaru V., Cojocaru D., Coșpormac V. și al. *Complicațiile sindromului HELLP*. În: Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă. Sinaia, România, 2011, vol. 18, supl. 1, p. 29.
14. Cojocaru V., Cernețchi O., Coșpormac V. *Sindromul HELLP*. În: Buletin de Perinatologie, 2012, nr. 1(53), p. 66-70.
15. Coșpormac V. *Caracteristica clinică a sindromului HELLP la pacienții în perioada perinatală*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2011, nr. 3 (38), p. 69-73.
16. Coșpormac V. *Complicațiile pulmonare ale sindromului HELLP*. În: Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Ediția a XII-a, vol. 4, Chișinău, 2011, p. 113-117.
17. Coșpormac V., Cojocaru V., Cernețchi O. *Manifestările clinice și complicațiile neurologice ale sindromului HELLP*. În: Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Ediția a XII-a, vol. 4, Chișinău, 2011, p. 108-113.
18. DeBette M. et al. *Accouchement compliqué de HELLP syndrome sans facteur prédictif de survenue*. In: Gastroenterol. Clin. Biol., 1999, nr. 23 (2), p. 264.
19. Douglas K.A., Redman S.W. *Eclampsia in the United Kingdom*. In: Br. Med. J., 1994, vol. 309, p. 1395-1400.
20. Dürig P., Ferrier C., Schneider H. *Hypertensive disorders in pregnancy*. In: Ther Umsch., 1999, vol. 56(10), p. 561-571.

Viorica Coșpormac, dr. med.

069872155, cospormacviorica@yahoo.com

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU TRANSPLANT HEPATIC: INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Vladimir HOTINEANU²,
Adrian HOTINEANU², Natalia TARAN¹,
Iuliana LUPAȘCO¹

¹Clinica medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„N. Testemițanu”;

²Catedra Chirurgie 2, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Management of patients with liver transplantation: indications and contraindications for liver transplantation

According to the WHO, over the past 20 years, mortality from cirrhosis is growing continuously. In countries where the economy is well-developed, cirrhosis is one of the six primary causes of death. In Moldova cirrhosis is considered the 3rd cause of death of liver mortality annu-

ally. Hepatocellular carcinoma can be detected in patients with cirrhosis 1.5-5% annually. The incidence of HCC is over 600,000 new cases/year; in continuous grow both in Europe and America.

Currently liver transplantation is the established treatment of end-stage liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and fulminant hepatic failure. The progress in surgical technique, immunosuppression and post-transplant management led to a remarkable increase in the survival of the liver graft receptors, which currently reaches 85-90% at 1 year; 70-76% at 5 years and 60% at 10 years post transplantation.

Keywords: transplant, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, selection criteria, MELD score, PELD score.

Резюме

Мониторинг пациентов, нуждающихся в трансплантации печени: показания и противопоказания трансплантации

По данным ВОЗ, за последние 20 лет смертность от цирроза растет. В экономически развитых странах цирроз является одним из шести основных причин смертности. В Р. Молдова цирроз печени считается третьей причиной смерти среди печеночной смертности ежегодно. Распространение гепатоцеллюлярной карциномы среди больных циррозом печени – 1,5-5% в год. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет более 600000 новых случаев в год и продолжает расти как в Европе, так и в Америке.

В настоящее время трансплантация печени является единственным методом лечения цирроза печени в терминальной стадии, лечения гепатоцеллюлярной карциномы и острой печеночной недостаточности. Достижения в области хирургической техники, иммуносупрессии и ведение больных после трансплантации привели к значительному увеличению выживаемости больных после пересадки печени, которая в настоящее время достигает 85-90% в течение 1 года, 70-76% через 5 лет и 60% в течение 10 лет после трансплантации.

Ключевые слова: трансплант, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, критерии отбора, скор MELD, скор PELD.

Transplantul hepatic (TH) se consideră o metodă radicală de tratament al pacienților în stadiul terminal al maladiilor cronice difuze de ficat, al afecțiunilor congenitale metabolice hepatice, atreziei congenitale a căilor biliare, proceselor tumorale primare și secundare ale ficatului.

Actualmente transplantul hepatic reprezintă tratamentul consacrat cirozei hepatice în stadiu terminal, carcinomului hepatocelular și insuficienței hepatice fulminante.

Ciroza hepatică este calea finală comună a numeroaselor maladii. Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroză hepatică este în creștere continuă. În țările economic

dezvoltate, ciroza hepatică este una dintre cele șase cauze principale de deces. În ciroza hepatică compensată supraviețuirea de 10 ani constituie 47%, iar în cea decompensată este numai de 16-21% la 5 ani, iar peste 75% din bolnavi mor în acest interval.

Apariția carcinomului hepatocelular (CHC) la pacienții cu ciroză hepatică este de 1,5-5% anual. Incidența CHC este de peste 600.000 noi cazuri anual, fiind în continuă creștere atât în Europa, cât și în America. CHC se situează pe primele șase locuri printre cele mai frecvente localizări de cancer pe glob și deține locul trei printre cauzele de mortalitate prin boli maligne (Parkin, 2005). Hepatita cronică B reprezintă factorul de risc major pentru dezvoltarea CHC în Africa și Asia, în timp ce în SUA, Europa și Japonia hepatita cronică C este cauza principală a CHC. 80% din pacienții cu CHC au în antecedente ciroza hepatică, care reprezintă ea însăși o cauză importantă de dezvoltare a CHC, indiferent de etiologie. Pacienții infectați cronic cu virusul hepatitei B (VHB) prezintă un risc de 100 de ori mai mare de evoluție spre CHC, comparativ cu persoanele neinfectate din populația generală. Aproximativ 170 milioane de oameni din lume sunt infectați cu virusul hepatitei C, dintre care 20-30% evoluează spre ciroză hepatică, iar în rândul acestora riscul de apariție a CHC este de 3-5% anual, ceea ce înseamnă că o treime dintre pacienții cirofici cu infecție VHC vor dezvolta, la un moment dat, carcinom hepatocelular.

Transplantul hepatic reprezintă o alternativă terapeutică în cazurile cirozei hepatice în stadiu terminal, carcinomului hepatocelular și maladiilor ereditare-metabolice. Pacienții cu CHC care îndeplinesc „criteriile Milano” ating de obicei rate de supraviețuire la 1 și 5 ani de 80% și, respectiv, 70% după transplantul hepatic, totuși au fost demonstrate rate de supraviețuire post-transplant relativ crescute și pentru bolnavii cu tumori mai extinse (Yao, 2001). Selecția în continuare a pacienților pe baza așa-numitelor „criterii San Francisco” poate duce la rate de supraviețuire la 5 ani de 70-80% după transplantul hepatic.

O problemă importantă în cazul transplantului este timpul până la obținerea unui organ compatibil, deoarece pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă sau cu ciroză hepatică în stadiu terminal au o speranță de viață medie măsurată în zile, săptămâni sau luni. În registrele Organizației „Eurotransplant” organele sunt alocate pacienților după scorul MELD, care ia în considerație funcția renală, bilirubina serică și gradul de instalare a coagulopatiei. Indicațiile de TH se bazează pe cunoașterea detaliată a istoriei naturale, a prognosticului, posibilităților terapeutice și

ratei de supraviețuire post-transplant, a afecțiunilor hepatice acute sau cronice terminale.

Progresele din domeniul tehnicii chirurgicale, imunosupresiei și conduitei post-transplant au dus la creșterea remarcabilă a supraviețuirii recipienților de grefe hepatice, care atinge în prezent 85-90% la 1 an, 70-76% la 5 ani și 60% la 10 ani post-transplant. În cadrul Programului de Transplant Hepatic din Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic, Fundeni, România, rata de supraviețuire constituie 75% la 3 ani.

Baza legislativă ce reglementează transplantul hepatic în Republica Moldova se consideră „Legea nr. 42-XVI din 06 martie 2008 privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane” și „Regulamentul privind organizarea și funcționarea Agenției de Transplant”, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 386 din 14 mai 2010, „Hotărârea Guvernului nr. 1207 din 27 decembrie 2010 privind aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a comisiei independente de avizare pe lângă MS și a criteriilor de autorizare pentru desfășurarea activităților de prelevare și transplant”.

Principalele criterii de selecție a candidaților sunt: riscul de deces prin progresarea bolii hepatice, impactul asupra calității vieții, beneficiul în ani de supraviețuire, o serie de indicații particulare (carcinom hepatocelular, boli metabolice, sindrom hepatopulmonar)

Criterii de selecție a candidaților

Criterii generale de selecție:

- bolile hepatice cronice în stadiu terminal,
- insuficiența hepatică acută,
- unele afecțiuni hepatice maligne,
- afecțiunile hepatice ereditare metabolice.

Categoriile de vârstă: copiii și adulții.

Condițiile și tactica de tratament chirurgical se vor decide în funcție de situația clinică concretă. Indicațiile pentru transplantul hepatic sunt: prezența maladiilor hepatice ireversibile cu prognosticul de viață mai puțin de 12 luni, absența altor metode de tratament, prezența maladiilor cronice care reduce semnificativ calitatea vieții și capacitatea de muncă a pacientului, o maladie progresivă hepatică cu longevitatea vieții mai mică decât în caz de transplant hepatic.

Selecția candidaților pentru TH depinde de riscul de deces prin progresarea bolii hepatice. Cuantificarea acestui risc este foarte dificilă în practică, de aceea pentru predicția mortalității la pacienții cu ciroză hepatică este utilizat **scorul MELD** pentru adulți și **scorul PELD** folosit în cazul copiilor sub 12 ani.

Tabelul 1

Indicațiile pentru transplant hepatic

Insuficiența hepatică fulminantă ca urmare a: <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitelor virale - Hepatitei acute toxico-medicamentoase - Intoxicațiilor cu ciuperci și alte toxine - Distrofiei hepatice acute a gravidelor 	Ciroza hepatică în stadiul terminal: <ul style="list-style-type: none"> - Giroza hepatică de etiologie virală - Giroza hepatică etanolică - Giroza hepatică criptogenică - Giroza hepatică de etiologie autoimună - Giroza biliară primitivă - Giroza biliară secundară - Colangita sclerozantă primitivă
Afecțiuni ereditar-metabolice: <ul style="list-style-type: none"> - Deficitul alfa-1-antitripsină - Boala Wilson - Hemocromatoza ereditară - Tirozinemia - I tip de glicogenoză - IV tip de glicogenoză - Fibroză chistică a ficatului - Sindromul histiocitar Sea-blue - Hiperoxaluria de tip I - Dereglările ciclului de sinteză a ureei - Hipercolesterolemia homozigotă familială 	Alte indicații: <ul style="list-style-type: none"> - Boala polichistică hepatică - Fibroza hepatică congenitală - Boala Carolli - Colestaza intrahepatică familială - Sindromul Budd-Chiari - Sarcoidoza hepatică cu sindrom colestatic - Hiperamoniemia familială - Amiloidoza familială - Hiperoxaluria ereditară - Boala Niemann-Pick - Sindromul Krigler-Najjar - Sindromul Alagille - Deficitul congenital al proteinei C - Protoporfiria eritropoietică
Formațiuni hepatice benigne și neoplazice: <ul style="list-style-type: none"> - Hemangiomatoză - Adenomatoză - Hamartomatoză 	Afecțiuni maligne: <ul style="list-style-type: none"> - Cancerul hepatic primitiv (hepatocarcinom și colangiocarcinom) - Cancere hepatice metastatice: tumori neuroendocrine
Principalele cauze ale insuficienței hepatice acute: <ul style="list-style-type: none"> - Medicamente - Hepatite acute virale cu virusuri hepatitice A, B, C, B+D, E. - Reacții idiosincrazice medicamentoase - Intoxicația cu <i>Amanita phalloides</i> - Hepatita autoimună - Afecțiuni specifice sarcinii: <ul style="list-style-type: none"> • Ficatul gras acut de sarcină • Sindromul HELLP • Hiperemesis gravidarum - Boala Wilson - Sindromul Budd-Chiari - Hepatita ischemică - Cancerul hepatic - IHA de cauză neprecizată 	

Scorul MELD

este calculat pe baza a 3 variabile biochimice (creatinina, bilirubina și INR) și reprezintă un foarte bun factor predictiv pentru mortalitatea la 3 luni, în cazul pacienților cu ciroză aflați pe lista de așteptare. Scorul MELD are variabilele cuprinse între 6 și 40, iar MELD 15 este considerat pragul de la care supraviețuirea pacientului cu transplant depășește supraviețuirea în lipsa transplantului. MELD 17 conferă un beneficiu clar de supraviețuire la pacienții cu TH. PELD include variabilele de albumină, bilirubină, INR și întârzierea dezvoltării corespunzător vârstei. Studiile efectuate au concluzionat că pacienții pediatrici cu un scor PELD ≥ 17 au beneficii mai mari legate de supraviețuire după transplant. PELD mai mare de 30-31 reduce probabilitatea de supraviețuire de 3 luni post-transplant.

Indicațiile către transplant hepatic în cazul carcinomului hepatocelular:

- lipsa răspândirii extrahepatice a procesului neoplazic,
- lipsa ganglionilor limfatici regionali și semnelor de invazie vasculară, limitate după mărime și numărul de ganglioni limfatici (**criteriile de la Milano sau UKSF**).

Tabelul 2

Afecțiunile și condițiile recunoscute ca excepții ale scorului MELD

<ul style="list-style-type: none"> - carcinomul hepatocelular - sindromul hepatopulmonar - polineuropatia amiloidozică familială - oxaluria primară. 	
Alte afecțiuni/complicații care afectează substanțial prognosticul pacienților, nerecunoscute ca excepții ale scorului MELD	
ascita refractară,	hiponatriemia,
insuficiența renală,	encefalopatia hepatică,
colangita recurentă,	complicațiile biliare,
sângerarea variceală,	hidrotoraxul hepatic refractar,
malnutriția,	pruritul rebel,
tumorile neuroendocrine hepatice,	infecția HIV,
sindromul Budd-Chiari,	colangiocarcinomul,
boala polichistică hepatică	insuficiența hepatică fulminantă

Cancerul hepatic primitiv reprezintă cea de-a 3-a cauză de deces prin cancer în lume. CHC reprezintă aproximativ 5% din toate indicațiile de TH din lume.

Scorul MELD pentru pacienții cu CHC se include în scorul MELD-20 la pacienții cu CHC stadiul I și scorul MELD-24 al pacienților cu CHC stadiul II. Un nou sistem de alocare imaginat de Centrul de Transplant de la Bologna (29) prioritizează pacienții cu CHC fără a defavoriza mult pacienții fără CHC. Scorul MELD ajustat include suma următoarelor variabile: screeningul CHC se aplică tuturor bolnavilor cu ciroză hepatică, aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic, indiferent de etiologie, ecografia abdominală fiind repetată la fiecare 6 luni.

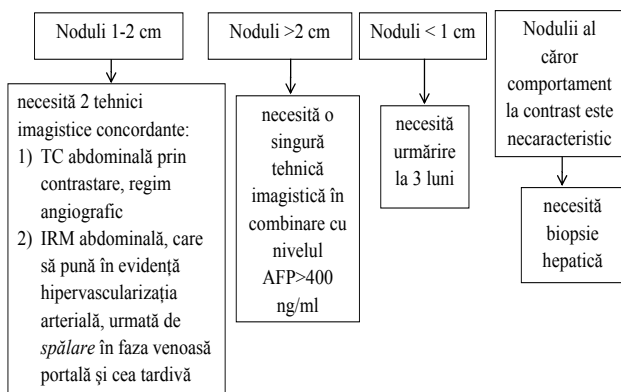


Figura 1. Algoritm de diagnostic depinde de dimensiunile nodulului

Scorul MELD ajustat include suma următoarelor variabile: scorul MELD, scorul datorat stadiului CHC (nodul unic <3 cm – 5 puncte, nodul unic > 3 cm sau CHC multicentric în cadrul criteriilor Milano – 8 puncte, protocol de scădere a stadiului CHC *down-standing* – 12 puncte și scorul datorat timpului de așteptare (1 punct pentru fiecare lună).

Tabelul 3

Criteriile de selecție

Criteriile Milano	Criterii San Francisco
<ul style="list-style-type: none"> nodul unic < 5 cm 2-3 noduli cu diametrul < 3 cm fără invazie vasculară macroscopică sau metastaze ganglionare locoregionale fără metastaze ganglionare locoregionale sau la distanță 	<ul style="list-style-type: none"> tumoră unică având diametrul maxim de 6,5 cm cel mult 3 tumori, cea mai mare cu diametrul < 4,5 cm (suma diametrelor tumorale < 8,5 cm), sugerează scurtarea perioadei de așteptare până la transplant pentru pacienții cu CHC la 2-3 luni

Recent s-a demonstrat ca TH poate fi efectuat cu rezultate similare și în cazul pacienților cu CHC în afara criteriilor Milano.

Cele mai importante complicații care alterează semnificativ prognosticul pacienților cirofici și nu sunt incluse în scorul MELD sunt:

- manifestările hipertensiunii portale
- ascita refractară
- hiponatriemia asociată
- hidrotoraxul refractar
- encefalopatia hepatică
- hemoragia variceală

Tabelul 4

Anexa de rectificare a scorului MELD

Scor	Recertificare	Valori de laborator
25	La fiecare 7 zile	48 ore
24-19	La fiecare 30 zile	7 zile
18-11	La fiecare 90 zile	14 zile
10	În fiecare an	30 zile

Afecțiunile cu indicație de transplant la copii pot fi grupate în mai multe categorii: afecțiuni hepatice colestatice, boli hepatice în stadiu terminal, boli metabolice hepatice, insuficiența hepatică acută.

Tabelul 5

Indicațiile pentru transplant hepatic la copii

Boli colestatice	Obstrucția biliară extrahepatică
<ul style="list-style-type: none"> Hepatita neonatală idiopatică Sindromul Alagille Paucitatea de ducte biliare nonsindromatică Boala Byler Colestaza familială intrahepatică progresivă Nutriția parenterală totală 	<ul style="list-style-type: none"> Atrezia biliară Colangita primară sclerozantă Fibroza chistică Boala Caroli Stricturi biliare traumatice/iatrogene
Boli ereditare-metabolice	
Cirogene	Noncirogene
Deficitul de alfa-1 antitripsină	Boala Cigler Najjar tip I
Boala Wilson	Hiperoxaluria tip I
Hemofilia A	Glicogenoze
Protoporfria	Deficit enzimatic în ciclul ureei
Fibroza chistică	Hipercolesterolemia homozigotă
Tirozinemia ereditară tip I	
Hemocromatoza neonatală/boala de stocare a fierului	
Hepatite	Tumori
Acută/fulminantă	Hepatoblastom
Virală	Carcinom hepatocelular
Autoimună	Sarcom
Toxică/indusă medicamentos	
Hepatita cronică activă/ciroza	Altele
Virală	Ciroza criptogenică
Autoimună	Fibroza hepatică congenitală

Boala grefa-contra-gazdă	Histiocitoză
Idiopatică	Sindromul Budd-Chiari
	Boala veno-ocluzivă
Colestaza neonatală – atrezia biliară	
Insuficiența hepatică acută	

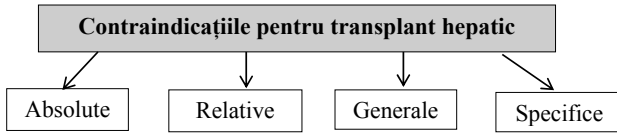


Figura 2. Tipurile contraindicațiilor pentru transplantul hepatic

Tabelul 6

Contraindicațiile absolute pentru transplant hepatic

Contraindicații absolute	
<ul style="list-style-type: none"> - Moartea cerebrală - Afecțiuni metastatice extrahepatice - Infecții active necontrolate - Dependența de droguri sau alcool - SIDA - Afecțiuni cardiace severe, cu rezervă funcțională limitată (boala ischemică coronariană, cardiomiopatia severă, disfuncția ventriculară severă, hipertensiunea pulmonară severă, bolile valvulare, stenoza aortică cu gradient presional semnificativ) - Afecțiuni respiratorii severe, cu rezervă funcțională limitată (hipertensiune pulmonară severă, BPCO severă sau fibroză avansată) 	<ul style="list-style-type: none"> - Afectare neurologică ireversibilă - Sepsis sistemic necontrolat - Sindromul hepato-pulmonar la care presiunea medie a AP>50 mm/Hg - Tromboza malignă de venă portă - Colangiocarcinomul în stadiul tardiv (III, IV) - Incapacitatea de a respecta regimul medical - Absența suportului psihosocial și economic - Anomalii anatomice - Boli psihiatrice - Ciroza hepatică compensată (scor Child Pugh < 7)
Generale	
<ul style="list-style-type: none"> - afecțiuni grave incurabile ale sistemului cardiovascular - maladii pulmonare grave incurabile 	<ul style="list-style-type: none"> - alte maladii concomitente grave, ce nu sunt corijate de transplant
Specifice	
<ul style="list-style-type: none"> - alcoolism cronic activ – folosirea în continuare a alcoolului, în timpul aflării pacientului în lista de așteptare, - maladii neoplazice extrahepatice și metastatice, - tromboză răspândită a tuturor venelor abdominale, - nesesizarea de către bolnav a caracterului intervenției, necesității efectuării, a riscului; de asemenea, evaluarea prognosticului și necesitatea administrării permanente a imunosupresoarelor și evidenței permanente, 	<ul style="list-style-type: none"> - afecțiunile ireversibile cerebrale, - SIDA, - maladiile cronice și acute, ce nu pot fi corijate cu tratament specific, - abținerea de la alcool la 6 luni este o condiție obligatorie pentru efectuarea transplantului hepatic.

Tabelul 7

Contraindicațiile relative pentru transplant hepatic

Contraindicații relative	
<ul style="list-style-type: none"> - Vârsta avansată (>60 ani) - Colangiocarcinomul - Infecția HIV - Infecții sistemice avansate sau insuficient tratate - Encefalopatie hepatică gr. IV - Tromboză de venă portă - Astmul, hidrotoraxul drept, disfuncția respiratorie de cauză musculară 	<ul style="list-style-type: none"> - Afecțiuni valvulare după valvuloplastie sau protezare - Labilitatea psihologică - Obezitatea (IMC>35 kg/m²) - Sindromul hepato-pulmonar la care presiunea medie a AP>35 mm/Hg
Generale	
<ul style="list-style-type: none"> - tromboză totală a sistemului portal, - vârsta mai mare de 70 ani, - maladii concomitente, ce pot fi corijate cu tratament medicamentos sau chirurgical, 	<ul style="list-style-type: none"> - infecție biliară activă, - pacienții infectați cu HIV, fără SIDA.
Specifice	
<ul style="list-style-type: none"> - hipoxie gravă datorată sindromului hepato-pulmonar 	

Bibliografie

1. Popescu I. *Transplantul hepatic*. București: Editura Academiei Române, 2011, 371 p.
2. Gheorghe L., Iacob S., Iacob R. *Variation of MELD score as predictor of death on the waiting list for liver transplantation*. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases, 2007; nr. 16, p. 267-272.
3. Beckebaum S., Gerken G., Cicinnati V.R. *Managementul pacienților înainte și după transplantul hepatic*. www.HepatologyTextbook.com. Mauss, Berg, Rockstroh., 2009. Versiune în limba română sub redacția Camelia Sultana, Simona Ruta, p. 341-381.
4. Murray K.R., Carithers R.L. Jr. *AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation*. In: Hepatology, 2005; nr. 41, p. 1407-1432.
5. Consensus Conference. *Indications for liver transplantation*. In: Liver transpl., 2006; nr. 12, p. 988-1011.
6. *European Liver Transplant Registry*. www.eltr.or. Accesed November 24, 2010.
7. Grossman E.J., Millis J.M. *Liver transplantation for non hepatocellular carcinoma malignancy: indication, limitation, and analysis of the current literature*. In: Liver transpl., 2010; nr. 16, p. 930-942.
8. Rana A., Hardi M.A., Halazun C.J. *Survival Outcomes Following liver transplantation (SOFT) Score: A novel Method to Predict Patient Survival Following Liver Transplantation*. In: American Journal of transplantation 2008; nr. 8, p. 2537-2546.
9. Hinek Mergental, Rene Adam, Bo-Goran Ericzon. *Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers*. In: Journal of Hepatology, 2012; nr. 57, p. 297-305.
10. Mauss Berg, Heiner Rockstroh, Christof Sarrazin, Wademyer. *Hepatology*. 2012. A Clinical textbook. Third Edition. Beckebaum S., Gercen C, Cicinnati V. Update in transplant Hepatology, p. 349-354.

Natalia Taran,

dr. med., Laboratorul Gastroenterologie

Tel.: 022205539; natalita_taran@yahoo.com

EVALUAREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL LA PACIENȚII CU CIROZE HEPATICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ C ȘI D

V.-T. DUMBRAVA¹, I. LUPAȘCO¹, N. TARAN¹,
L. TOFAN-SCUTARU¹, M. COJUHARI²,
M. IONAȘCU¹, M. DELI¹,

¹ Laboratorul Gastroenterologie, Clinica Medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;

² Secția de hepatologie, IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Evaluation of the antiviral treatment in patients with hepatic viral cirrhosis C and D

Study group: 49 patients, 17 (34.69%) women and 32 (65.31%) men with hepatic viral cirrhosis, Child-Pugh stage A: 24 – D viral etiology and 25 – viral C genesis. Average age: 44.41 ± 0.4 years in women and 47.59 ± 0.6 years in men. Purpose: evaluation of the antiviral treatment response at 12 weeks and 24 weeks after initiation and assessment of laboratory results during antiviral therapy in patients with liver cirrhosis C and D. In patients with liver cirrhosis HDV, treated with Peg-INF undetectable viral load was achieved at 12 weeks in 28% cases and after 24 weeks of treatment it is observed in 25% cases. In the group of patients with liver cirrhosis HCV, treated with Peg-INF + Ribabirină – 12 weeks of treatment – 75% of patients responded positively: 48% achieved complete EVR and 24% – EVR part. Evaluation of patients at 24 weeks of treatment show a positive virologic response in 56% cases. In patients with liver cirrhosis HCV and HDV, where the virological response was absent, more severe and early complications of antiviral therapy are observed: the blood count shows anemia, major leukopenia and thrombocytopenia.

Keywords: liver cirrhosis, antiviral treatment, sustained virological response, unidentified viremia.

Резюме

Оценка противовирусной терапии у больных с циррозом печени вирусной этиологии С и D

Группа исследования: 49 пациентов, 17 (34,69%) женщин и 32 (65,31%) мужчин с циррозом печени вирусной этиологии, стадия Child-Pugh A: 24 – вирусной этиологии D и 25 – вирусной этиологии C. Средний возраст: 44,41 ± 0,4 лет у женщин и 47,59 ± 0,6 лет у мужчин. Цель: оценка ответа на противовирусное лечение на 12-ой неделе и на 24-ой неделе после начала лечения и оценка лабораторных показателей во время противовирусной терапии у больных с циррозом печени C или D. У пациентов с циррозом печени HDV, леченных Peg-INF, была достигнута авиремия на 12-ой неделе в 28% случаев и на 24-ой неделе лечения – в 25% случаев. В группе пациентов с циррозом печени вирусной этиологии C, леченных Peg-INF + рибавирин, наблюдается на 12-ой неделе лечения положительный ответ у 75% пациен-

тов: 48% достигнули полный ранний вирусологический ответ, 24% – частичный. Оценка противовирусного лечения через 24 недели после начала показала положительный вирусологический ответ в 56% случаев. У пациентов с циррозом печени вирусной этиологии C или D с отсутствием вирусологического ответа на противовирусную терапию обнаруживаются осложнения более тяжелые и ранние: в анализе крови – анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

Ключевые слова: цирроз печени, противовирусное лечение, вирусологический ответ, авиремия.

Introducere

Virusul hepatic C (VHC) este răspândit pe tot globul pământesc. Se estimează că circa 3% din populație sau până la 170 de milioane de oameni sunt infectați cu VHC și la 80-90% dintre ei se dezvoltă boala cronică a ficatului [3, 10, 13, 15]. Hepatita cronică virală C reprezintă 64% din totalul hepatitelor cronice. Hepatita virală C nu are formă eficace de profilaxie, prezintă o evoluție mai severă (comparativ cu hepatita B), manifestată printr-o rată mai sporită de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular.

Aproximativ o treime din populația lumii are dovezi serologice de infecție cu VHB și 350-400 milioane de oameni au antigenul de suprafață (AgHBs) al virusului hepatic B (VHB). Ciroza hepatică (CH) sau carcinomul hepatocelular (CHC) legate de VHB determină mai mult de 0,5-1 milioane decese pe an și reprezintă în prezent 5-10% din cazurile de transplant de ficat [1, 2, 6, 9, 10, 11]. Factorii virali și cei gazdă, precum și coinfecția cu virusul hepatitei D (VHD), pot afecta cursul natural al infecției cu VHB, precum și eficacitatea strategiilor antivirale. Anual în lume se înregistrează aproximativ 10 mil. de persoane infectate cu VHD, cu dezvoltarea ulterioară a circa 100 mii cazuri de hepatită fulminantă, 400 mii – hepatită cronică, 700 mii – ciroză hepatică. Studii longitudinale pe pacienții cu HCV B netratați indică faptul că, la 5 ani după diagnostic, incidența cumulativă a dezvoltării cirozei variază de la 8% la 20% [4, 5, 9, 10, 11].

Evaluarea pe termen lung a pacienților cu ciroză compensată a demonstrat că după 5 ani decompensarea se produce la 18% din pacienți, CHC apare la 7%, cu mortalitate de 9%. În funcție de prezența cofactorilor, de la 10% până la 40% dintre pacienții cu infecție cronică cu VHC vor dezvolta ciroză. Moartea legată de complicații ale cirozei poate avea loc la o incidență de aproximativ 4% pe an, în timp ce carcinomul hepatocelular apare în această populație la o incidență de 1-5% pe an. Persistența replicării VHD duce la ciroză și CHC la rate anuale de 4% și 2,8%, respectiv, și este cel mai important predictor

al mortalității, care impune necesitatea terapiei antivirale [3, 9, 10, 11].

Obiectivul principal al tratamentului etiologic la pacienții cu CH virală compensată prevede câteva măsuri: suprimarea replicării virale până la dispariția viremiei sau diminuarea viremiei, reducerea procesului necroinflamator în ficat, ameliorarea modificărilor histologice în ficat, normalizarea probelor funcționale hepatice, încetinirea evoluției fibrozei, diminuarea gradului decompensării cirozei, ameliorarea calității vieții, prevenirea complicațiilor CH, îndeosebi a carcinomului hepatocelular [6, 7, 9].

Singurul medicament eficace împotriva HDV este (Peg-)IFN [4]. Eficacitatea terapiei cu (Peg-)IFN poate fi evaluată în timpul tratamentului (după 3-6 luni), prin măsurarea nivelurilor de ARN VHD [4]. Poate fi necesar tratament antiviral mai mult de 1 an, deoarece pot fi unele beneficii din prelungirea acestuia [4]. Pot fi considerați candidați pentru terapie antivirală cu (Peg-)IFN toți pacienții cu ciroză hepatică compensată de etiologie virală cu VHD, cu viremie detectabilă și nivelul ALT elevat [9-12].

Scopul tratamentului antiviral în infecția cronică cu virusul hepatic C și rezultatul final al terapiei este eliminarea infecției cu acest virus, în vederea preîntâmpinării complicațiilor bolilor cronice hepatice, determinate de infecția cronică cu virusul hepatic C, inclusiv: schimbările necroinflamatorii, fibroza, ciroza hepatică, carcinomul hepatocelular și prevenirea mortalității determinate de infecția cu VHC. Deci, ținta tratamentului infecției virale cu virusul hepatic C este eradicarea cât mai timpurie a infecției și oprirea evoluției bolii, pentru a nu se ajunge în stadii avansate de boală.

Până la inițierea terapiei cu preparate antivirale în infecția cronică virală C, este necesar de apreciat severitatea bolii hepatice [4]. Este necesară identificarea pacienților cu CH, deoarece prognosticul și probabilitatea răspunsului viral la tratament sunt modificate, și în aceste cazuri este nevoie de supraveghere pentru carcinom hepatocelular. Hepatita cronică virală C poate progresa chiar și în cazul aminotransferazelor normale, de aceea gravitatea bolii trebuie să fie apreciată independent de nivelul ALT. Pacienții cu activitate necroinflamatorie și cu fibroza scor F4 – METAVIR se supun tratamentului antiviral prompt în lipsa contraindicațiilor [4]. Bolnavii cu ciroză hepatică compensată, care nu au contraindicații la tratament, pot fi tratați cu Peg-IFN- α + ribavirină.

În prezent, cel mai bun indicator al eficacității tratamentului este *răspunsul viral susținut* (SVR), definit prin menținerea ARN VHC nedetectabil în ser la 24 săptămâni de la sfârșitul tratamentului, determinat printr-o metodă cu sensibilitate de cel

puțin 50 UI/ml. Se constată că la pacienții cu răspuns viral susținut, durata acestuia în timp este de peste 95% după > 10 ani. Un alt criteriu de evaluare a eficienței tratamentului antiviral este evaluarea *răspunsului virusologic timpuriu* (EVR). Se consideră *răspuns virusologic timpuriu complet* atunci când a lipsit răspunsul virusologic rapid, deci când ARN VHC a fost detectabil la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului, dar acesta devine nedetectabil la 12 săptămâni de tratament antiviral. Se consideră *răspuns virusologic timpuriu parțial* atunci când ARN VHC este detectabil la 12 săptămâni, dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$. *Răspuns virusologic lent* (DVR) se consideră atunci când ARN VHC este detectabil la 12 săptămâni, dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$, devine nedetectabil la săptămâna a 24-a și se menține nedetectabil până la sfârșit. *Nonresponderi* (NR) sunt pacienții cu răspuns virusologic absent (nul): scăderea ARN VHC cu $< 2 \log_{10}$ la 12 săptămâni de terapie, menținerea ARN VHC în timpul tratamentului, fără a scădea sub valoarea inițială cu $> 2 \log_{10}$. Tratamentul infecției VHC de orice genotip trebuie să fie întrerupt, dacă după 12 săpt. ARN VHC a scăzut cu mai puțin de $2 \log_{10}$ UI/ml sau dacă peste 24 săptămâni ARN VHC este încă detectabil (≥ 50 UI/ml) [2, 6, 8, 12, 13].

Scopul studiului este evaluarea răspunsului la tratamentul antiviral la 12 săptămâni și la 24 de săptămâni de la inițiere și estimarea unor indici de laborator pe parcursul tratamentului antiviral la pacienții cu ciroză hepatică C sau D.

Materiale și metode

Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican. Grupul de studiu a inclus 49 de pacienți cu ciroze hepatice virale, în st. Child Pugh A: 24 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală D și 25 cu ciroză hepatică de geneză virală C, dintre care 17 (34,69%) femei și 32 (65,31%) bărbați. Vârsta medie a pacienților a constituit $44,41 \pm 0,4$ ani la femei și $47,59 \pm 0,6$ ani la bărbați. Toți bolnavii au fost examinați conform unui plan de investigații unic. S-au analizat datele anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale. Severitatea bolii hepatice a fost evaluată în scopul luării deciziilor de tratament și estimării prognosticului bolii. Starea funcțională a ficatului a fost evaluată conform sindroamelor biochimice de bază: citolitic, hepatopriv, colestatic, imunoinflamator. S-au investigat markerii virali serologici pentru infecțiile cu VHC, VHB, VHD și s-au determinat prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) ARN HCV, ADN HBV, ARN HDV, au fost apreciați markerii autoimuni, hormonii glandei tiroide. Au fost efectuate investigații instrumentale:

USG organelor abdominale, ecografia cu Doppler a sistemului portal, FEGDS, scintigrafia hepatosplenică, USG glandei tiroide, a rinichilor și, la necesitate, alte cercetări suplimentare.

Tuturor pacienților incluși în studiu li s-a administrat tratament antiviral, în funcție de etiologia bolii: a) pacienților cu ciroză hepatică cu VHD – interferon pegilat $\alpha 2\beta$ (pegintron), 100-120 mcg, subcutanat, o dată pe săptămână; b) pacienților cu ciroză hepatică cu VHC – interferon pegilat $\alpha 2\beta$ (pegintron), 100-120 mcg, subcutanat, 1 dată pe săptămână, asociat cu copegus (ribavirină) 15 mg/kg/corp. Pacienții au fost evaluați la inițierea tratamentului, la 12 și 24 săptămâni de la inițierea terapiei, cu aprecierea: hemoleucogramei cu trombocite, citolizei, nivelului de bilirubină, timpului de protrombină Quick, încărcăturii virale prin dozarea respectiv a ARN-VHC sau ARN-HDV, investigarea ecografică abdominală.

A fost evaluat scorul de fibroză prin metoda fibroscan și suplimentar, la necesitate, s-au apreciat markerii biologici de fibroză ($\alpha 2$ macroglobulina, haptoglobina etc.). Pacienții respectivi au fost divizați în 2 loturi: I – pacienții cu ciroză hepatică cu VHD, II – bolnavii cu ciroză hepatică cu VHC. Ambele loturi, în funcție de răspunsul virusologic la tratamentul antiviral la 12 săptămâni, au fost repartizați în subgrupuri:

- I lot (pacienții cu VHD): a) viremie nedetectabilă, b) viremie detectabilă,
- II lot (pacienții cu VHC): a) răspuns EVR complet; b) răspuns EVR parțial, c) răspuns DVR, d) pacienții NR.

Rezultate și discuții

Eșantionul cu ciroză hepatică VHD a cuprins 11 (45,8%) femei și 13 (54,2%) bărbați, iar eşantionul cu ciroză hepatică VHC – 19 (76%) bărbați și 6 (24%) femei.

La pacienții cu ciroză hepatică VHD, tratați cu interferon pegilat $\alpha 2\beta$ timp de 12 săptămâni, s-a obținut viremie nedetectabilă la 7 (28 %) persoane, iar la 10 (41,66%) viremia a rămas detectabilă. Evaluarea încărcăturii virale la 24 săptămâni de tratament atestă viremie nedetectabilă la 6 (25%) persoane. La unul dintre pacienții la care s-a apreciat ARN VHD nedetectabilă la 12 săptămâni de tratament s-a determinat reactivare virală la 24 săptămâni. La 12 săptămâni de terapie, la 1 bolnav cu viremie detectabilă, dar în scădere de 100 ori de la valoarea inițială, s-a stabilit ARN VHD nedetectabil la 24 săptămâni de terapie. Tratamentul a fost anulat la 3 (12,5%) pacienți cu VHD, din cauza efectelor adverse (trombocitopenie < 50 000).

În lotul II de bolnavi, cu ciroză hepatică VHC, tratați cu interferon pegilat $\alpha 2\beta$ și copegus timp de

12 săptămâni, 18 (75%) pacienți au răspuns pozitiv la tratament. Dintre ei la 12 (48%) persoane s-a obținut EVR complet și la 6 (24%) pacienți – EVR parțial. La 2 (8%) persoane s-a constatat DVR. La 4 (16%) pacienți incluși în studiu răspunsul virusologic a fost absent la 12 săptămâni de tratament. Evaluarea pacienților la 24 săptămâni de terapie atestă un răspuns virusologic pozitiv la 14 (56%) persoane. Tratamentul antiviral a fost întrerupt la 3 pacienți cu VHD și la 1 cu VHC, din cauza refuzului personal.

Toți pacienții care au urmat tratament antiviral au prezentat simptome pseudogripale în prima lună de administrare a terapiei. Bolnavii din ambele loturi au fost evaluați inițial, apoi la 4, 12, 24 săptămâni prin aprecierea hemoleucogramei cu trombocite, a sindromului de citoliză (ALT, AST), bilirubinei și timpului de protrombină Quick. Indicii de laborator ai acestora s-au modificat în primele 3 luni de tratament.

La 12 săptămâni de terapie, la pacienții din lotul I cu CH de etiologie virală D, cu viremie nedetectabilă, se atestă o scădere a hemoglobinei, iar trombocitopenia și leucopenia s-a înregistrat la 24 săptămâni de la inițierea tratamentului. Nivelul transaminazelor a fost în continuă scădere, observându-se o creștere a timpului de protrombină Quick și o normalizare a nivelului bilirubinei la 24 săptămâni de tratament (figura 1).

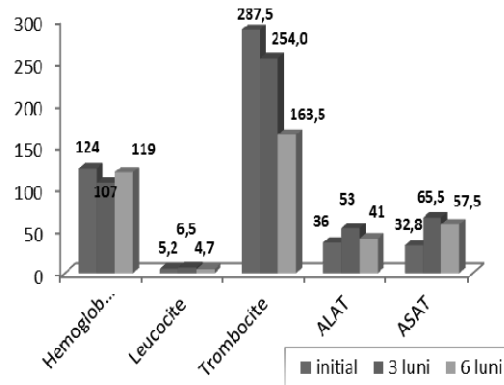


Figura 1. *Ciroză hepatică, VHD, viremie negativă la 24 săptămâni*

La 12 săptămâni de tratament, la pacienții din lotul I, cu viremie detectabilă, se constată o scădere progresivă a hemoglobinei, leucopenie și trombocitopenie majoră și limfocitoză, dar nivelul transaminazelor se atestă în scădere. Valoarea timpului de protrombină Quick și cea a bilirubinei nu au suferit modificări esențiale. La 12 săptămâni de terapie, la pacienții lotului II (VHC), cu EVR complet, constatăm o scădere nepronunțată a hemoglobinei, leucopenie și trombocitopenie. În acest lot transaminazele se atestă în scădere. Timpul de protrombină Quick, bilirubina nu a suportat modificări esențiale (figura 2).

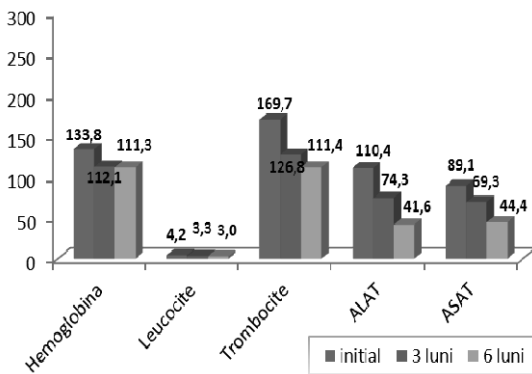


Figura 2. *Ciroză hepatică, VHC, viremie negativă la 24 săptămâni*

La bolnavii din lotul II, la 24 săptămâni de tratament înregistrăm o diminuare continuă a hemoglobinei, leucopenie, trombocitopenie. Nivelul transaminazelor sunt în continuă scădere la 12-24 săptămâni, iar timpul de protrombină Quick și nivelul bilirubinei nu au suferit modificări esențiale. Menționăm că la pacienții NR se atestă o scădere mai progresivă a hemoglobinei și eritrocitelor, trombocitopenie, leucopenie și limfocitoză la 12 săptămâni de tratament.

Scopul final al terapiei antivirale se consideră obținerea „răspunsului viral susținut” (SVR). SVR se obține în 40-54% cazuri la tratamentul bolnavilor cu hepatită cronică virală C, genotip 1, tratați cu interferoni pegilați- α plus ribavirină, timp de 48 săptămâni. SVR se obține la 65-82% din cei infectați cu genotipurile 2 și 3, tratați cu Peg INF- α + ribavirina, timp de 24 săptămâni.

Printre efectele adverse ale terapiei antivirale la pacienții cu infecția virală C, leucopenia și granulocitopenia sunt raportate ca destul de frecvente, aceste complicații determinându-se mai ales la bolnavii cu ciroză hepatică [10]. Trombocitopenia, conform datelor din literatura de specialitate, apare în primele 8 săptămâni de la inițierea tratamentului cu interferon [2].

În literatura de specialitate se menționează rolul de pronostic al evaluării viremiei pe parcursul tratamentului antiviral [13]. În cazul obținerii aviremiei și normalizării transaminazelor la 48 săptămâni de tratament acesta se poate stopa, cu monitorizare în dinamică. Pentru pacienții cu scăderea ARN-VHD cu mai mult de $2 \log_{10}$ se recomandă continuarea tratamentului antiviral încă pentru un an [13]. Obținerea negativării ARN-HDV la 24 săptămâni de tratament poate prognoza probabilitate mare de răspuns virusologic susținut – menținerea aviremiei la 24 săptămâni de la sfârșitul tratamentului [13].

Studii recente demonstrează că aproximativ 25-40% dintre pacienții cu infecție cronică cu virusul Delta, tratați cu PEG-INF, au prezentat răspuns virusologic susținut post-tratament cu ARN VHD nedetectabil, însoțit și de îmbunătățirea histologică.

Cu toate acestea, nu a fost definită durata în care pacienții trebuie să fie cu viremie ARN VHD negativă, după finisarea terapiei, înainte ca răspunsul virusologic susținut să fie obținut.

Recent s-a demonstrat regresia cirozei hepatice în jumătate din cazurile care au obținut răspuns viral susținut (SVR). Există la momentul de față suficiente dovezi că stadiul F4 al fibrozei poate să regreseze dacă agresorul –virusul – este îndepărtat.

Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică necesită o monitorizare minuțioasă. Complicațiile hematologice sunt mai frecvente la bolnavii cu ciroză hepatică. Este importantă monitorizarea pacienților cu ciroză la care s-a obținut RVS, deoarece persistă riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, viremia fiind redusă, dar nu eliminată [1, 7, 8].

Concluzii

1. La pacienții cu ciroză hepatică cu VHD, tratați cu (Peg-)INF, s-a obținut viremie nedetectabilă la 12 săptămâni în 28% cazuri, iar la 24 săptămâni de terapie se atestă viremie nedetectabilă în 25% cazuri.
2. În lotul II de bolnavi, cu ciroză hepatică cu VHC, tratați cu Peg-INF+ribavirină, la 12 săptămâni de tratament 75% au răspuns pozitiv: la 48% s-a obținut EVR complet și la 24% – EVR parțial. Evaluarea pacienților la 24 săptămâni de terapie atestă un răspuns virusologic pozitiv în 56% cazuri.
3. La pacienții cu ciroză hepatică cu VHC și cu VHD, cu răspunsul virusologic absent, se atestă complicații ale tratamentului antiviral mai severe și mai timpurii: în hemoleucogramă – anemie, leucopenie și trombocitopenie majoră.

Bibliografie

1. Antonio Craxi, Jean-Michel Pawlotsky, Heiner Wedemeyer; Kristian Bjoro, Robert Flisiak, Xavier Forns, Mario Mondelli, Marcus Peck-Radosavljevic, William Rosenberg, Christoph Sarrazin. *European Association for the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection*. In: Journal of Hepatology, 2011, vol. 55, p. 245-264.
2. Cernescu Costin, Ruta Simona, Gheorghe Liana, Iacob Sperana, Popescu Irinel, Richard Sebastian Wanless. *Guide to Hepatitis C Treatment*. 2011 Edition.
3. *Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline*. In: Hepatology, vol. 45, no. 2, 2007, p. 507-539.
4. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 57; p. 167-185.
5. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic Hepatitis B*. In: J. Hepatology, 2009; nr. 50, p. 227-242.
6. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. et al. *The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. In: J. Viral. Hepat., 2011; nr. 18, Suppl. 1, p. 1-16.
7. Lok Anna, Brian J. McMahon. *Chronic hepatitis B. AASLD Practice guidelines*. Update 2009.
8. Marc G. Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, Leonard B. Seef. *AASLD. Practice guidelines 2009. Diagnosis,*

Management and Treatment of hepatitis C. An update 2009.

9. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Heiner. *Hepatology*. 2012, Third edition, 547 p.
10. Ong J. P., Yonossi Z. M. *Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia*. In: *Cleve Clin. J. Med.*, 2004, May; nr. 71, Suppl. 3, p. S17-21.
11. *Protocol clinic național. Hepatita cronică virală B la adult*. Chișinău, 2012.
12. *Protocol clinic național. Hepatita cronică virală C la adult*. Chișinău, 2012.
13. Абдурахманов Д. Т. *Хронический гепатит В u D. M.*: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 288 с.

Natalia Taran, dr. med., cercetător științific,
Laboratorul Gastroenterologie,
Clinica medicală nr. 4,
disciplina Gastroenterologie,
Chișinău, str. Testemițanu 29
Tel. 205539, mobil: 079257616;
email natalita_taran@yahoo.com

OPȚIUNI CHIRURGICALE CLASICE ȘI LAPAROSCOPICE ÎN TRATAMENTUL SPLENOPATIEI PORTALE

**Vladimir HOTINEANU, Vladimir CAZACOV, Adrian
HOTINEANU, Ion CUCU, Eugeniu DARII,**
Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Classical and laparoscopic surgical options in the treatment of portal splenopathy

The clinical casuistry study consisted of 334 cirrhotic patients with portal splenopathy (SP). From the total of the selected cases that were operated for SP, in 314 (94,2%) of them, splenectomy and azygo-portal devascularisation associated with omentopexy was performed, of which 283 were done in classical way while 31 cases (9,9%) laparoscopically and one case was converted to classical. Our experience shows that the approach in SP cases needs to be done carefully in organized manner, in teams specially trained to deal with chronic hepatic pathology patients.
Keyword: portal hypertension; splenopathy; gastroesophageal devascularization.

Резюме

Методы хирургического лечения спленопатии портального генеза

Приведены результаты обследования и хирургического лечения 334 больных циррозом печени и спленопатией. Азигопортальное разобщение Hassab со спленэктомией традиционным способом проводилось у 314 (94,2%)

больных; у остальных 31 (9,9%) пациентов операция выполнена лапароскопическим путем, один случай конвертирован. Клинический опыт показывает, что оптимизация лечения портальной спленопатии у больных циррозом печени связана не только с совершенствованием техники оперативных вмешательств, но и с улучшением тактических подходов к терапии пациентов различных функциональных групп.

Ключевые слова: портальная гипертензия, спленопатия; азигопортальное разобщение.

Introducere

Splenopatia portală (SP) reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații întâlnite în rândul ciroticilor. Procesul decizional și de selectare a tratamentului adaptat pacientului, individualizarea acestuia sunt elemente importante de cercetare clinică. Tratamentul chirurgical al acestei entități patologice este departe de a fi bine codificat și continuă să fie subiectul disputelor medicale [7, 9, 13]. Astfel, numeroasele metode terapeutice chirurgicale, cunoscute până în prezent, sunt aprobate sau dezaprobat de literatura de specialitate, fiind foarte greu de apreciat valoarea unui procedeu operator care se dovedește a fi eficient în anumite statistici, dar care generează complicații și reintervenții în alte studii [1, 2, 8, 10]. Aceste contradicții pot fi explicate, în principal, prin polimorfismul structural pe care îl dezvoltă boala cronică hepatică, responsabilă în majoritatea cazurilor de apariție a hipertensiunii portale (HTP) [3-7, 11, 12]. În lucrarea de față ne-am propus să realizăm o analiză a tratamentului chirurgical, atât clasic, cât și modern, adresat splenopatiei și HTP, preocuparea noastră fiind alegerea unor tehnici și procedee chirurgicale bine puse la punct ca indicație, timp și amploare.

Material și metode

Studiul analizează cazuistica personală care cuprinde 314 pacienți cirolici cu splenopatie portală, internați, monitorizați și operați în perioada 1995–2011 în secția de chirurgie hepatobiliopancreatică, Spitalul Clinic Republican. Remarcăm faptul că pacienții au fost examinați, diagnosticați și tratați de aceeași echipă medicală, conform unui protocol de investigații obligatorii, elaborat special, și a unei strategii comune de diagnostic și tratament, ceea ce a asigurat coerență și evaluarea unitară a interpretărilor clinice, de diagnostic și terapeutice (figura 1).

În cazuistica studiată, alegerea tipului de intervenție chirurgicală pentru soluționarea splenopatiei portale hipertensive s-a făcut în funcție de o serie de parametri precum: starea generală a pacientului, sediul obstacolului portal și topografia axului venos splenoportal, stadiul evolutiv al cirozei hepatice,

eventualele leziuni patologice asociate. Astfel, adaptate fiecărui caz în parte, intervențiile chirurgicale practicate bolnavilor din lotul studiat au fost cu intenție de radicalitate și paleative. Din numărul total de 334 cazuri selectate și operate, la 314 (94,2%) au fost practicate splenectomia, cu devascularizare azygo-portală, asociată cu omentopexie, dintre care la 283 pacienți s-a intervenit prin metode clasice, iar la 31 (9,9%) – prin metoda videolaparoscopică, un caz convertit la metoda clasică. În seria de pacienți cu ciroză decompensată vascular, s-au realizat și 11 anastomoze porto-cave: 8 spleno-renale distale și 3 omfalo-cave care, fiind practicate după indicații bine definite, nu întodeauna ne-au dat satisfacția clinică așteptată, eficiența lor fiind umbră de encefalopatia portală. La alți 9 (2,8%) pacienți cu sindrom hemoragipar sever și ascită s-a adoptat o atitudine chirurgicală conservatoare, practicând operația Kaliba, suturarea pediculului vascular gastric stâng, a arterei lienale și omentopexie (figura 2). Au existat situații în care pacienții prezentau concomitent și altă patologie, care a necesitat operații simultane: colecistectomia (14 cazuri), apendicectomia (5 cazuri), hernioplastia (4 cazuri), rezecție de intestin (1 caz). La un număr de 251 de pacienți la care endoscopia a arătat prezența varicelor esofagiene gr. II-III, s-a practicat, profilactic, ligaturarea endoscopică a varicelor (LEVE) cu risc hemoragic înalt, iar la 41 de bolnavi – laparoscopia, care oferă și informații utile despre gradul de fezabilitate a splenectomiei laparoscopice.

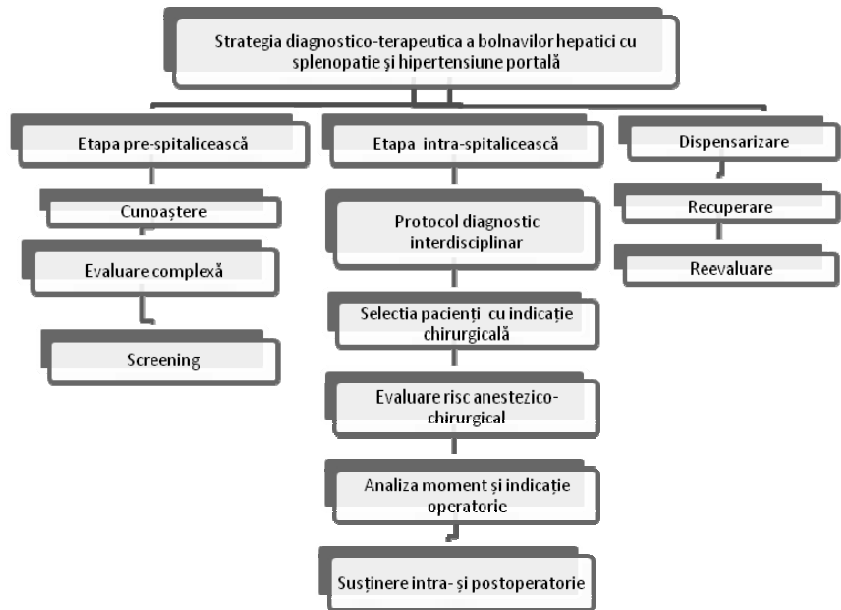


Figura 1. Strategia de diagnostic și tratament al bolnavilor cu splenopatie și HTP

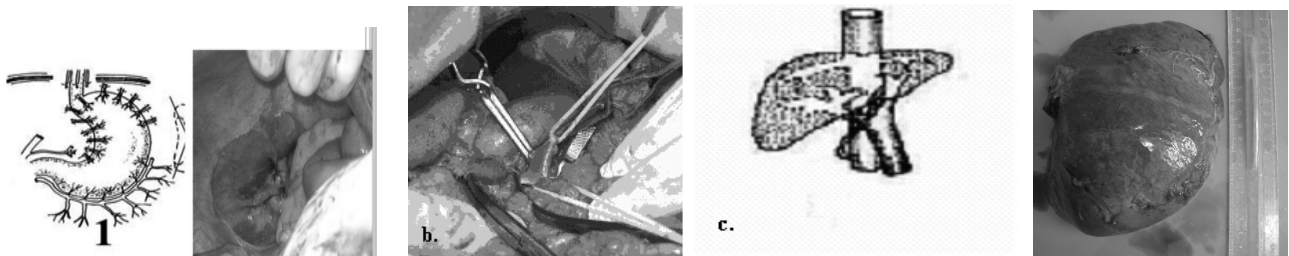


Figura 2. Imagini intraoperatorii: 1. Davascularizare azygo-portală Hassab-Kaliba; b). anastomoză splenorenală distală; c). anastomoză omfalo-cavă; d). splenectomie

Majoritatea intervențiilor chirurgicale (73%) au fost practicate în condiții tehnice precare (figura 3): splenomegalie gradele III-IV (89%), sindrom hemoragipar sever (67%), perisplenism important (43%), prezența nodulilor limfatici în hilul lienal (13%), coada pancreasului situată intrahilar (11%), variantă fasciculată a pediculului vascular splenic (6%).

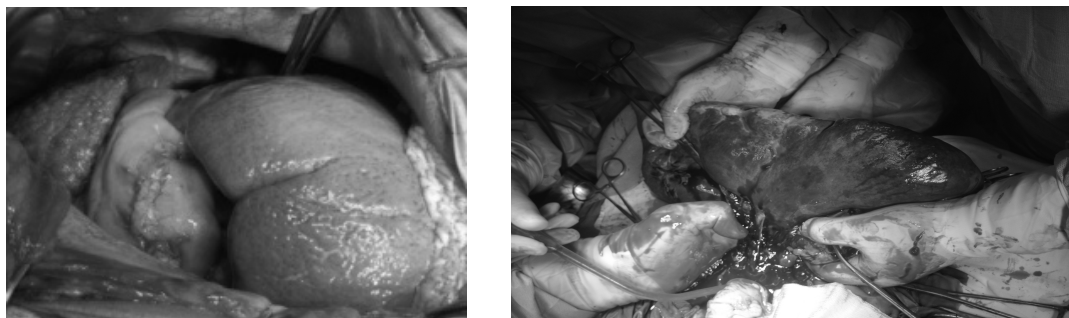


Figura 3. Imagini intraoperatorii: cazuistica Clinicii

Dimensiunile ficatului au fost diferite, în funcție de caracterul și stadiul lezional hepatic. Hepatomegalia a fost prezentă în 27% cazuri, mai frecvent din contul lobului stâng; la 62% pacienți s-a determinat atrofia parenchimului hepatic, acompaniată de consistența dură a ficatului și contur neregulat. Explorarea intraoperatorie a pus în evidență leziuni cirogene macronodulare în 63% din cazuri, micronodulare – în 21% și micro-macronodulare – în 16% cazuri din totalul pacienților operați. Discordanța dintre diagnosticul clinic al bolii de fond și afectarea depistată intraoperator (limfom non-Hodgkin) și/sau morfologic am înregistrat-o la numai 7 pacienți.

Aspectul lezional al splinei a fost extrem de complex. Splenomegalia este unul dintre factorii importanți ce condiționează dificultățile tehnice. Dimensiunile intraoperatorii ale splinei au variat între 12 și 30 cm, cu o valoare medie de $20,8 \pm 5,76$ cm ($p < 0,001$). La 10 pacienți dimensiunile splinei au fost normale (ax lienal $l = 12$ cm), la 21 distanța dintre polul superior și cel inferior = 12-20 cm, la 30 bolnavi – de la

21 la 30 cm; bolnavi cu splenomegalie masivă, în observațiile noastre, au fost 89 (46,8%), cu megasplină – 101 (53,2%). Spline accesorii au fost descoperite la 9% bolnavi, localizate după incidență, în ordine descrescătoare, în hilul lienal, în ligamentul gastrolieal și cel gastrocolic, în omentul mare.

În ceea ce privește prezența colateralelor porto-cave decompressive, constatăm predominanța colateralelor gastroesofagiene atestate în 80% cazuri, surprinse în majoritatea cazurilor (60% din ele) și intraoperator, fiind situate la polul superior lienal (calea diafragmală stângă); distribuția splenorenală a colateralelor a fost atestată în 46,5% cazuri și retroperitoneală – în 30% cazuri. Dilatarea venei porte ($> 1,3$ cm) și venei lienale ($> 1,0$ cm), acompaniată de prezența sinusoidelor vasculare, a fost înregistrată la 91% din cazuri. Trebuie de subliniat că conduita chirurgicală a HTP asociate cu splenopatie secundară presupune, pe lângă stabilirea corectă a indicației chirurgicale, alegerea momentului operator și a procedurii. Tactica chirurgicală individuală de rezolvare a fost adoptată în conformitate cu particularitățile cazului (mărime, topografie, stadiu evolutiv, eventuale complicații) și diferențiată în funcție de bilanțul lezional și de starea generală a pacientului, obiectivele intervenției chirurgicale fiind corectarea hipersplenismului, micșorarea HTP, drenajul retroperitoneal al ascitei.

Splenectomia singulară este în prezent un procedeu puțin indicat. Ea rămâne totuși o operație care se recomandă a fi efectuată în combinație cu alte intervenții chirurgicale de echipe experimentate, în centre specializate de chirurgie a ficatului. În cazistica noastră, splenectomia prin abord clasic, laparotomic, practică ca o secvență terapeutică, a fost realizată în varianta splenectomiei „cu splina pe loc” (figura 4), pe de o parte, pentru avantajele metodei legate de evitarea posibilelor complicații hemoragice în condițiile unui ficat cirotic și sindromului hemoragipar trombocitopenic, iar pe de altă parte, pentru scăderea riscului lezării cozii pancreasului și dezvoltarea pancreatitei acute.

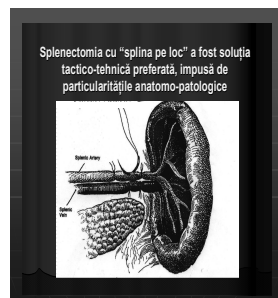


Figura 4. Schema splenectomiei „cu splina pe loc” și secvențe intraoperatorii

Dezvoltarea rapidă a chirurgiei laparoscopice a făcut ca această metodă terapeutică modernă să-și extindă indicațiile și în cazul splenopatiilor portale simptomatice, astfel că în ultimii 3 ani ai studiului nostru, din numărul total de pacienți cu hipersplenism sever secundar, au fost selectate cazuri care au fost supuse acestei metode de tratament (figura 5).

A fost creat, astfel, un lot de 16 pacienți care au fost supuși tratamentului chirurgical laparoscopic, patru din cazuri prin abord laparoscopic asistat manual (HALS). Timpul mediu al operațiilor a fost de 150 minute, cu limite între 120 și 280 minute.

Intervenția laparoscopică am încheiat-o prin evacuarea splinei folosind două metode: fracturarea intraabdominală a splinei în bucăți cu forcepsul-inel sau îndepărtarea manuală a splinei printr-o miniincizie suprapubiană sau pararectală stângă (figura 6).

Cazuistica noastră, redusă numeric, a inclus numai pacienți cu splenopatii secundare bine selectați, având o topografie convenabilă fără rapoarte de vecinătate periculoase, perisplenism important și cu dimensiuni ale splinei sub 20 cm, în lipsa

dereglărilor marcate ale hemostaziei. În acest grup de bolnavi nu am înregistrat nici un caz de deces postoperator, conversia a fost necesară într-un singur caz.


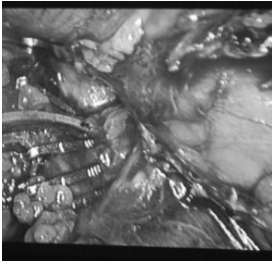
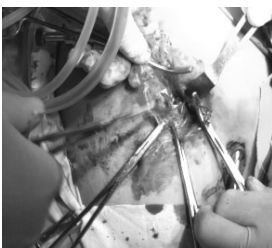
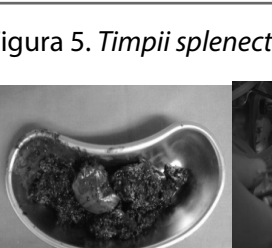
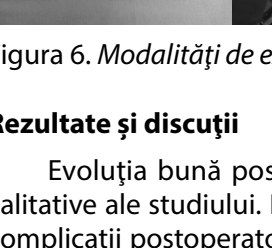
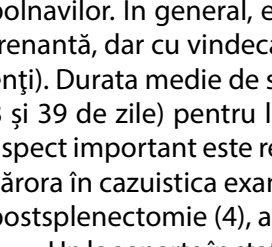
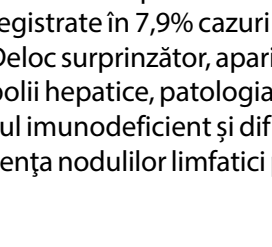
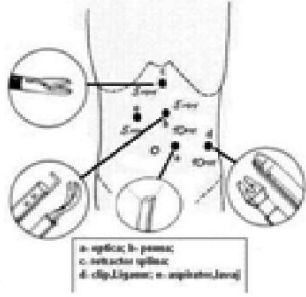

Splnectomia: abord laparoscopic asistat manual (HALS)	
	Aplicarea pneumoperitoneului Introducerea troacarelor Mobilizarea polului inferior al splinei
	Disecția/climparea vaselor scurte gastrice
	Mobilizarea/secționarea pediculului vascular lienal
	Disecția atașamentelor laterale peritoneale și ligamentului spleno-colic + fenestrarea peritoneului
	Extragerea splinei morselate
	Recoltarea biotatului hepatic
	Revizia lojei lienale, sanare și lavaj cu ser betadinat, drenare
	Omentopexia
	
	

Figura 5. *Timpii splnectomiei laparoscopice, practicate în lotul studiat*

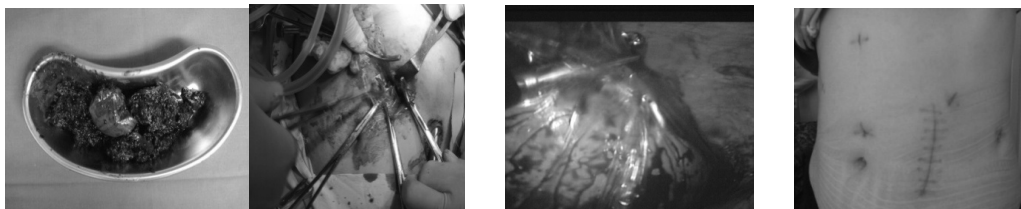


Figura 6. *Modalități de extragere a splinei din cavitatea abdominală*

Rezultate și discuții

Evoluția bună postoperatorie a constituit fundamentul aprecierii rezultatelor calitative ale studiului. Pentru aprecierea rezultatelor, am urmărit anumiți parametri: complicații postoperatorii, durata spitalizării, starea la externare și evoluția în timp a bolnavilor. În general, evoluția postoperatorie, în marea majoritate a cazurilor, a fost trenantă, dar cu vindecare chirurgicală și corecția citopeniei în 95% din ele (298 pacienți). Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de $11 \pm 1,9$ zile (cu limite între 8 și 39 de zile) pentru lotul tratat clasic și de $6,1 \pm 2,1$ pentru lotul laparoscopic. Un aspect important este reprezentat de complicațiile postoperatorii, incidența globală a cărora în cazuistica examinată a fost sub 18,7%: abces subfrenic (7), pancreatită acută postsplenectomie (4), ascit-peritonită (1), insuficiența hepatorenală severă (2).

Un loc aparte în statistica noastră îl ocupă trombozele axului venos splenoportal, înregistrate în 7,9% cazuri într-o perioadă cuprinsă între 8 și 56 de zile post-splenectomie. Deloc surprinzător, apariția acestor complicații a fost semnificativ corelată cu severitatea bolii hepatice, patologia asociată, trombocitoza funcțională postsplenectomie, statutul imunodeficient și dificultățile tehnice impuse, anomaliile axului vascular portal, prezența nodulilor limfatici parahilar și situația intrahilară a cozii pancreasului. Reintervenția

a fost necesară în următoarele situații: hemoragie prin sângerare difuză din vasele cozii pancreasului – 3 cazuri; ascit-peritonită – 1 caz; tromboză entero-mezenterică – 1 caz. Mortalitatea postoperatorie în lotul laparoscopic a fost nulă și de 3,5% în lotul clasic, comparativ cu 6-20% – date din literatura de specialitate [10, 12].

Concluzii

1. În abordarea chirurgicală a splenopatiilor portale se impune standardizarea unor protocoale de investigații și tratament. Experiința clinică acumulată demonstrează că minimizarea importanței evaluării preoperatorii complete, raționamentul eronat în indicație, tehnica chirurgicală greșit aleasă sau efectuată și supravegherea incompetentă a pacientului cu tară hepatică condiționează direct riscul compromiterii cursului operator, dar și celui postoperator.

2. Preferința pentru tehnicile laparoscopice este evidentă: oferă avantaje incontestabile, mortali-

tate și morbiditate mai scăzute decât prin chirurgia clasică. Pentru a obține un rezultat optim, este necesară selecția atentă a pacienților cirofici cu indicație operatorie corectă, dotare tehnică suficientă.

3. LEVE, inclusă în protocolul chirurgical și folosită cu succes în serviciul nostru, asociată cu suportul reanimator complex, a condus la abordarea mai curajoasă a acestor pacienți, cu efect direct asupra rezultatelor chirurgicale.

Bibliografie

1. Anegawa G., Kawanaka H., Uehara H. *Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2009, Sep., nr. 24(9), p. 8-1554.
2. Bancu S., Borz C., Popescu G. et al. *Șuntul spleno-renal distal și proximal pentru hipersplenismul datorat cirozei hepatice*. În: Chirurgia, nr. 102 (6), p. 665.
3. Corneci Dan. *Managementul perioperator al pãacientului cu insuficiență hepatică. Actualități în ATI și medicina de urgență*. Timișoara, 2005, p. 54.
4. Cazacov V., Hotineanu V., Gherghelejiu P., Guțan V. *Particularități și controverse în abordarea hipersplenismului portal cirogen sever*. În: Anale științifice V. IV, USMF „N. Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2005, p. 57-62.
5. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbrava V., Moscalu Iu. *Hipersplenismul portal – atitudine terapeutică în Clinica 1 Chirurgie*. În: Arta Medica, nr. 4(25), 2007, p. 68-69
6. Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. *Sindromul hipertensiunii portale. Recomandări practice*. Chișinău, 2002, 32 p.
7. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbravă V., Brânza Gh. *Atitudinea chirurgicală în hipersplenismul secundar hipertensiunii portale cirotice*. În: Curierul Medical, 1997, nr. 2, p. 4-7.
8. Hotineanu V., Cazacov V. *Soluție tehnică de necesitate pentru omentopexie în tratamentul hipertensiunii portale*. În: Materialele Congresului IX al Asociației Chirurgilor din RM, 2003, p. 35-69.
9. Popa M., Vasilescu C. *Splenectomia minimal invazivă la pacientul cirotic*. În: Chirurgia, nr. 105(1), p. 15-20.
10. Popovici A., Grigoriu G. *Splenectomia: indicații medico-chirurgicale*. București, 1995, p. 3-252.
11. Tomikawa M., Akahoshi T., Sugimachi K. *Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2010, Feb; nr. 25(2), p. 397-402.
12. Бойко В.В. *Портальная гипертензия и ее осложнения*. Харьков, 2008.
13. Ким И.Н. *Коррекция гиперспленизма у больных с синдромом портальной гипертензии*. Дисс. канд. мед. наук, Новосибирск, 2009.

Vladimir Cazacov, conferențiar universitar
Catedra 2 Chirurgie,
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. Testemițanu 13/2
Mob. 069143363
E-mail: cazacov1@yahoo.com

TRANSPLANT HEPATIC EFECTUAT ÎN PREMIERĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Vladimir HOTINEANU¹, Adrian HOTINEANU¹, Grigore IVANCOV², Serghei BURGOCP³, Vlada-Tatiana DUMBRAVA⁴, Victor COJOCARU⁵, Elena MORARU², Angela PELTEC⁴, Dumitru TALPĂ²,

¹ Catedra Chirurgie 2, USMF „N. Testemițanu”;

² IMSP Spitalul Clinic Republican;

³ Laboratorul „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”, Catedra Chirurgie 2, USMF „N. Testemițanu”;

⁴ disciplina Gastroenterologie, Clinica Medicală nr. 4, USMF „N. Testemițanu”;

⁵ Catedra Anestezie și Reanimare, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Liver transplant in first made in Moldova

Liver transplantation from live donor was introduced as alternative method for increasing the number of donors and decreasing the mortality and waiting time in the list of patients waiting for liver transplantation histo compatibility between donor and recipient, selection and corresponding waiting time of the recipient, donor's liver full preoperative imaging evaluation. Liver transplantation from live donor presents the surgical intervention with major risk, which needs the dividing the vascular system and hepatic tissue in the way to insure the demands of the donor as those for recipient. With the acceptance of this type of liver transplantation so the donor as the doctor should accept the risk of mortality for the donor as for the recipient.

Keywords: liver transplantation, donor, recipient, immunosuppressive therapy.

Резюме

Первая трансплантация печени в Республике Молдова

Трансплантация печени является хирургическим методом лечения острых и хронических заболеваний печени в их терминальной стадии. Оптимизация хирургической техники и иммуносупрессивной терапии позволяет достичь высокой послеоперационной выживаемости. Трансплантация печени от живого донора позволяет в какой-то степени решить проблему дефицита органов от доноров, находящихся в состоянии смерти головного мозга. На данный момент, изучив мировую литературу, результаты обоих типов трансплантации печени могут быть сопоставимы.

Ключевые слова: трансплантация печени, донор, реципиент, иммуносупрессия.

Introducere

Transplantul hepatic ortotopic de mai mult de 40 de ani este folosit cu succes în practica medicinei mondiale ca o metodă de tratament al maladiilor hepatice în faza terminală. Primul transplant hepatic

ortotopic a fost efectuat în anul 1963 de T. Starzl. Până în anii '80, rezultatele timpurii și cele tardive în transplantul hepatic, precum și al altor organe, au fost nefavorabile, în primul rând, din cauza efectuării neraționale a tratamentului imunosupresiv, bazat pe doze mari de corticosteroide. La începutul anilor '80, R. Calne a studiat și a introdus în practică un imunosupresor nou – ciclosporina A (sandimun). Datorită acestui fapt, s-au redus dozele de corticosteroizi și de citostatice, ceea ce a favorizat descreșterea bruscă a complicațiilor postoperatorii și îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu ficat transplantat. La momentul actual, supraviețuirea timp de 1 an se constată la 80%-90% din recipienți și la 60%-70% timp de 10 ani în majoritatea centrelor de transplantare din SUA, Europa, Asia etc.

Indicațiile pentru transplant hepatic sunt:

1. Faza terminală a maladiilor cronice difuze ale ficatului.
2. Dereglări de metabolism pe fundal de diferite defecte congenitale ale funcției hepatocitare.
3. Insuficiență hepatică acută
4. Formațiuni nerezecabile hepatice.

Bolnavii cu ciroză hepatică constituie contingentul de bază la care este indicat transplantul de ficat.

Contraindicațiile pentru transplant hepatic:

1. Dereglări necorijate ale funcțiilor vitale (insuficiență cardiovasculară, respiratorie, renală etc.), inclusiv ale sistemului nervos central
2. Proces infecțios extrahepatic (sepsis, Tbc, SIDA, replicarea virusului hepatitei)
3. Maladii oncologice cu localizare extrahepatică
4. Prezența altor boli incurabile.

În procesul de dezvoltare a metodei transplantului hepatic și a metodelor de pregătire a recipientului, o parte dintre contraindicațiile absolute au devenit relative. Spectrul de contraindicații relative diferă în fiecare centru de transplant și se schimbă în funcție de posibilitățile și profesionalismul echipei de transplantare.

Transplant hepatic de la donator viu

Primul transplant de ficat de la donator viu (*Living Donor Liver Transplantation* – LDLT) a fost efectuat la 8 decembrie 1988, la o fetiță de 4 ani care suferea de atrezie biliară, de către Raia; recipienta a decedat la a 6-a zi postoperatorie [9]. Strong et al. în 1989, la Brisbane, au efectuat primul LDLT cu succes pentru recipient [14], iar în 1993, la Universitatea Shinshu, echipa condusă de Makuuci a efectuat primul LDLT adult-adult [5]. Pe parcursul ultimilor ani, LDLT s-a dezvoltat în întreaga lume și la moment este o alternativă stabilă a transplantului hepatic de la donator aflat în moarte cerebrală [20]. Tehnica de

LDLT este mult mai dificilă decât cea cu ficat integru. LDLT necesită o cunoaștere completă a anatomiei hepatobiliare și o perfecționare continuă a procedurilor tehnice, care sunt: ocluzia vasculară selectivă pentru hepatectomie la donator, reconstrucție arterială cu ajutorul microscopului, reconstrucția venoasă hepatică, efectuarea sonografiei intraoperatorii, estimarea volumului grefei [20].

O justificare pentru utilizarea transplantului de ficat de la donator viu la adult este deficitul critic de organe disponibile pentru transplant de la cadavru. În literatura de profil se susține că utilizarea LDLT reduce timpul de așteptare a organului cadaveric, micșorează mortalitatea bolnavilor aflați pe lista de așteptare [16, 17].

Siguranța donatorului are cea mai mare importanță în LDLT. Este nevoie de un volum hepatic adecvat, care va îndeplini toate funcțiile hepatice și va evita disfuncțiile ficatului postoperator. Mortalitatea donatorilor, în centrele specializate din Occident, nu depășește 1% [2]. Perioada de recuperare a donatorului este egală cu 1 lună, revenirea la locul de muncă are loc peste 2-3 luni.

Avantajele LDLT. Cele mai importante avantaje ale donării de la personae vii sunt optimizarea timpului de transplant și eliberarea locului în lista de așteptare. Acești factori au devenit deosebit de importanți pentru pacienții care sunt dezavantajați de sistemul de alocare de organe cadaverice, inclusiv pentru cei cu tumori, boli colestatice sau de sânge de tip O, precum și cei care sunt candidați pentru retransplant, timpul minim de conservare a organului, astfel prejudiciul ischemic al ficatului este nesemnificativ. Donatorul de organ este în general sănătos și, ca urmare, recipientul primește un ficat de bună calitate [8, 11].

Dezavantajele. Există, totuși, o serie de dezavantaje ale LDLT, care trebuie să fie luate în considerație. Donatorul, un voluntar perfect sănătos, se confruntă cu riscuri de morbiditate și mortalitate, care pune procedura în contradicție cu principiile de bază ale medicinei și cu jurământul pe care toți medicii promit să-l respecte: *Primum non nocere*. Riscul de mortalitate printre donatorii de lob drept hepatic ajunge aproximativ la 0,4%-0,5% [8, 9]. Riscurile exacte sunt dificil de cuantificat, deoarece nu există nici un registru oficial internațional. Morbiditatea în rezecții hepatice corelează direct cu gradul de rezecție. Astfel, morbiditatea și mortalitatea în hepatectomia dreaptă este mai posibilă decât în hepatectomia stângă [3, 7, 12, 13, 15].

Analiza situației actuale din Republica Moldova

Transplantul, ca metodă de tratament, este utilizat atunci când înlăturarea pericolului pentru viață

sau îmbunătățirea stării sănătății pacientului prin alte metode este imposibilă. Insuficiențele organice ireversibile și alte patologii grave ce necesită tratament prin transplant de organ, țesut sau celule umane rămân probleme stringente pentru Republica Moldova. Actualmente, 300 de pacienți suferă de insuficiență hepatică care necesită transplant hepatic.

La 6 martie 2008, a fost adoptată *Legea nr. 42-XVI privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane*, iar în conformitate cu prevederile legii menționate a fost adoptată Hotărârea Guvernului nr. 386 din 14 mai 2010 *Cu privire la instituirea Agenției de Transplant*. Scopul principal al creării Agenției de Transplant a fost realizarea eficientă a politicii statului în domeniul transplantului de organe, țesuturi și celule umane. Multiplele misiuni, atribuții și funcții ale Agenției sunt canalizate pentru crearea unui cadru legal aferent Legii cu privire la transplantul de organe, țesuturi și celule umane.

La 27 decembrie 2010, prin Hotărârea Guvernului nr. 1207, a fost aprobat *Regulamentul de organizare și funcționare a Comisiei independente de avizare pe lângă Ministerul Sănătății*, ce permite avizarea donării de pe donator în viață cu relansarea prelevărilor de pe donator viu.

Înființarea Consiliului consultativ pe lângă Agenția de Transplant, aprobată prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 725 din 1 noiembrie 2010, permite elaborarea propunerilor pentru activitățile de transplant, definirea priorităților înscrierii în lista de așteptare a recipienților de transplant.

Prezentarea unui caz clinic

Recipienta: C.E. 53 ani. Gr. sangvină A(II)Rh⁺. BMI 21,1 kg/m². Bolnavă de ciroză hepatică de 4 ani, de etiologie virală mixtă HBV+HCV. Ultimele 4 luni boala a

progresat continuu, în pofida tratamentului specializat în secția de hepatologie a SCR.

Diagnosticată cu ciroză hepatică de etiologie mixtă (HBV+HCV), faza de reactivare a virusului C. Child-Pugh B (9 puncte), MELD 24. Tromboza venei porte. Hipertensiune portală gr. II B, Hipersplenism gr. II, varice esofagiene, ascită.

După stabilirea diagnosticului, a fost indicat transplantul hepatic. Pentru realizarea acestui tratament, este necesar de a investiga pacienta conform standardelor adoptate în centrele mondiale de transplant hepatic.

I. Investigații de laborator

Analiza generală a sângelui

Analiza biochimică a sângelui

	14.02. 2013	20.02. 2013	22.02. 2013		14.02. 2013	20.02. 2013	22.02. 2013
Hb	103	95	98	Ureea	4,5	7,4	5,8
Eritrocite	3,41	3,0	3,0	Creatinina	67,3	93	99
Reticulocite	16			Proteina	92,4	60	73
Trombocite	146,6	81	92	Albumina	29,2	39	24
Leucocite	2,9	3,1	2,2	Colesterol	3,3		
Mielocite				Trigliceride	0,8		
Nesegmentate	5	5	5	ALT	14,1	26	17
Segmentate	63	66	69	AST	55,8	64	70
Eozinofile	1		1	Amilaza	78,3	40	36
Bazofile	1			GGT	25,6		
Limfocite	28	25	20	FosfAlc	91,1		
Monocite	2	4	5	Lipaza	38,7		
VSH	47	45	65	Glucoza	5,7		
Anizocitoza	+	+	+	Bilirubina totală	46,8	41	66
Ind. de culoare	0,95		0,9	Bilirubina directă	22,8	21	24
Ht	0,25		0,27	Bilirubina indirectă	24	20	22
				LDL	2,48		
Ca	2,27			Protrombina	69	61	75
Fe	23,6			INR	1,39	1,6	1,3
Na	131,3	138	135	TTPA	30	30	33
K	5,8	4,8	4,5	Timpul de trombină		10	10
Cl	91,7	96		Fibrinogen	2,0	3,5	3,3
Mg	0,67						
Fosfor	1,38						

II. Investigații serologice

ADN viral hepatita B (cantitativ) negativ	ARN viral hepatita C (cantitativ) 67243 UI/ml
1. Anti-HIV1 și AntiHIV2 – negativ	6. Anticorpi antileamblia 0,365 (0,280)
2. ADN-ul virusului citomegalic negativ	7. Anticorpi antitoxocara 0, 476 (0,260)
3. ADN-ul virus. herpes simplex negativ	8. ASL-O 39,5 UI/ml (0-200)
4. ADN-ul Virus. Epstein-Barr negativ	9. Antitoxoplasma IgG 61,5 UI/ml (0-50)
5. C-Proteina reactivă 29.19 mg/l (0-5)	10. RF 1.74 UI/ml (0-15)

III. Investigații imagistice

1) *Tomoangiografia computerizată a abdomenului*: tablou ciroză hepatică. Ascită. Litiază biliară. 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 cirozei hepatice. Splenomegalie.

3) *Ecografia*: ficatul – contur clar, neregulat, structură neomogenă; dimensiuni: lob drept 12 cm; lob stâng 8,6 cm; lob caudat 3,5 cm. Ecogenitate medie (structură microgranulară accentuată). Perihepatic se vizualizează lichid liber, cu grosime de 6 cm (ascită). Vena portă 14 mm, vena splenică 9 mm, permeabilă în regim Power doppler. Colaterale portosistemice prezente. În cavitatea abdominală lichid liber.

Concluzie: schimbări difuze în parenchimul ficatului de tip fibroză hepatică. Litiază biliară. Splenomegalie. Semne ecografice de HTP.

4) *Spirometrie*: norma.

5) *Ecografia Doppler duplex color* a sistemului portal: vena portă 12,8 mm. Flux hepatopetal. Vene hepatice 7-8 mm, flux bifazic. Splina 173x70 mm, vena lienală 8,8 mm. Complianța respiratorie diminuată. Flux hepatopetal. Indice de congestie – 0,09 (puțin majorat). Raport splenoportal – 63% (moderat majorat). Indice vascular portal – 8 (exprimat diminuat). Indicele HTP – 2,2 (exprimat moderat).

	D mm	S mm ²	Vmax cm/s	Vmed cm/s	Ved cm/s	V flow ml/min	Pi	Ri	S/D
V. porta	12,8	128	16	14	13	1150			
V. lienală	8,8	60	21	20	19	730			
V. mezenterică superioară	9,0	63	10	9	8	360			
Art. hepatică	3,9	11	65	29	15	210	1,71	0,77	4,35
Art. lienală	5,7	25	102	60	32	930	1,15	0,68	3,14

Concluzie: ciroză hepatică. Splenomegalie exprimată. Ascită exprimată. Calculi biliari.

6) *R-scopia* cutiei toracice: fără patologie.

7) *ECG*: ritm sinusal cu fr. 55. AE intermediară.

8) *Electroencefalografie*: schimbări patologice locale sau activitate paroxistică nu se depistează.

9) *Densitometrie osoasă*: densitate minerală osoasă joasă. Risc sporit de fracturi.

10) *Eco-cordului*: cavitățile cordului nu sunt dilatate. Aparatul valvular este intact.

Donatorul: C.N., 28 ani. Fiul recipientei. Gr. sangvină A(II)Rh⁺. BMI 23 kg/m². Toate investigațiile efectuate (laborator, imagistice) – în limitele normei.

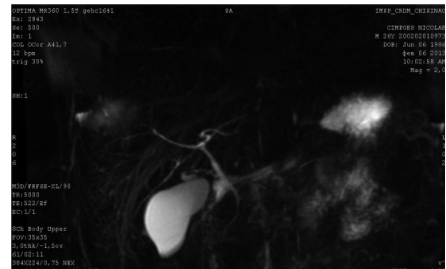
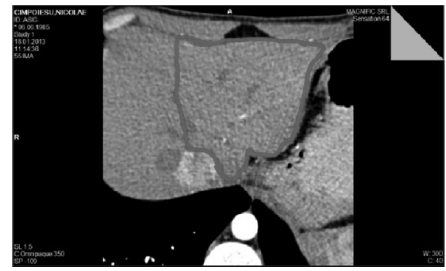
Markerii virali: HBs – negativ, Anti-HBs – negativ, Anti-HBcor – negativ, Anti-HBe – negativ, Anti-HCV – negativ.

TC abdominală: aspect de ficat normal.

Volumetria hepatică: volum total hepatic 1600 cm³. Hemifunicul drept 1104 cm³; hemifunicul stâng 496 cm³ (31%).

Angio-TC: artera hepatică vine din trunchiul celiac și se ramifică în artera hepatică dreaptă și cea stângă. Vena portă își are origine în vena mezenterică superioară și vena splenică, se ramifică în vena portă dreaptă și cea stângă.

Colangio-RMN: evidențiază arborele biliar intrahepatic nedilatat. Se observă 2 canale hepatice din hemifunicul drept și 1 din cel stâng.



Luând în considerație greutatea recipientei, volumul grefei, s-a calculat GRWR (raport de greutate a grefei – recipient) 1,97. S-a luat decizia de a efectua transplantul hepatic ortotopic cu hemifunicul drept, fără vena hepatică medie.

Operația la donator

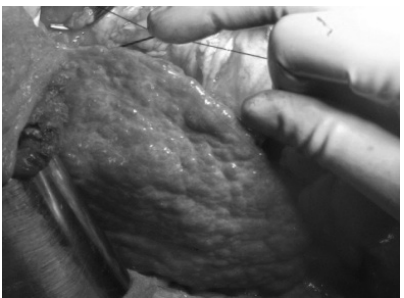
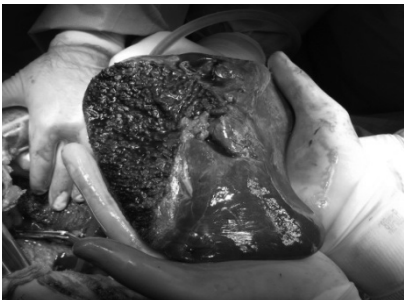
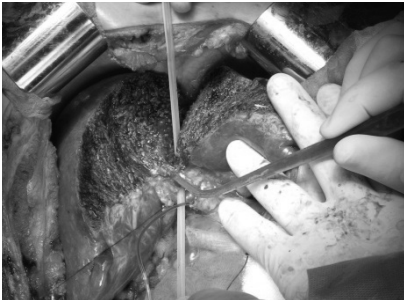
După o laparotomie subcostală dreaptă, s-a mobilizat lobul drept al ficatului până la nivelul venei cave inferioare. Secțiunea și ligaturarea venelor spigeliene, ligamentului hepato-cav, evidențierea și protejarea venei hepatice drepte cu un șnur de cauciuc. Colectomie anterogradă cu evidențierea ductului cistic și a arterei cistice. Prepararea și mobilizarea elementelor ligamentului hepatoduodenal, în special izolarea arterei hepatice drepte și a ramului drept al venei porte. Evidențierea și protejarea joncțiunii canalelor biliare drept și stâng.

Temporar se ocuzionează ramul portal drept și artera hepatică dreaptă, pentru a produce linia de demarcație între ficatul drept și cel stâng, care se marchează cu electrocauterul.

Înainte de transecția hepatică s-a aplicat manevra „liver hanging maneuver”.

Disecția parenchimului hepatic realizat cu disectorul CUSA pe traiectul liniei de demarcație, între hemifunicul drept și cel stâng. Hemostaza și

bilistaza pe parcurs a fost realizată prin clipare și ligaturare. Ultima etapă a operației la donator este clamparea vaselor și extragerea grefei. Apoi se face o hemostază minuțioasă.



Procedura Backtable. Grefo-nul hepatic este cântărit (875 gr) și introdus în soluție de preservare rece Custodiol, perfuzat la nivelul venei porte 500-600 ml. Artera hepatică dreaptă este canulată și perfuzată cu 100 ml soluție.

Operația la recipient

Laparotomie bisubcostală prelungită media în sus. Revizia cavității peritoneale.

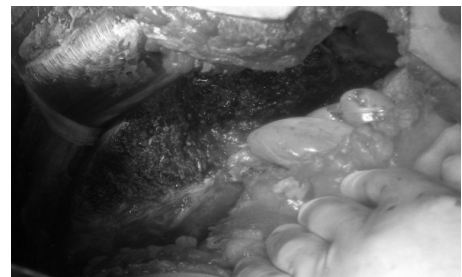
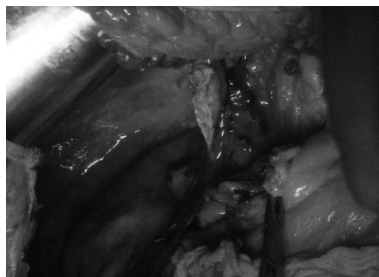
1. **Faza preanhepatică.** Tim-pul hilar: disecția hilară se efectu-

ează pentru prepararea coledocului și dicturilor hepatice. Prepararea și secționarea arterei hepatice, venei porte. Disecția hilară trebuie efectuată cât mai sus, menținându-se o lungime cât mai mare.

Mobilizarea ficatului, prepararea și disecarea venelor hepatice. Separarea părții posterioare a ficatului și a lobului caudat de la vena cavă inferioară.

2. **Faza anhepatică.** Timpul de la extragerea ficatului până la implantarea și reperfuzia grefei.

3. **Faza neohepatică.** Anastamozele s-au realizat în următoarea ordine: vena hepatică dreaptă donator – vena cavă inferioară primitor T-L, vena hepatică dreaptă inferioară donator – vena cavă inferioară primitor T-L, vena portă dreaptă donator – vena portă primitor T-T, artera hepatică dreapta donator –artera hepatică comună primitor, efectuată microscopic. Recostrucția biliară: cele două canale biliare s-au implantat separat în ansa jejunală (ansa înY a la Roux), protejate cu 2 stenturi separate, exteriorizate transjejunal.



Imunosupresia:

1) Intraoperator: 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 s-a efectuat determinarea nivelului tacrolimusului în sânge:

1. 7 zi 1,5 (10-15);

2. 15 zi 3,0 (10-12);

3. 17 zi 3,2 (10-12);

4. 24 zi 7,3 (10-12);

5. 28 zi 13,0 (10-12);

6. 32 zi 8,8 (8-10);

7. a 2-a lună 8,7 (8-10).

Terapia antivirală:

1. tab. zefix 100 mg 2 ori pe zi.

2. tab. valsyte 450 mg 1 p. 2 ori pe zi.

Perioada postoperatorie a donatorului – favorabilă. Este externat la a 12-a zi postoperatorie fără complicații.

Perioada postoperatorie la recipient: la a 3-a zi postoperatorie apare un revărsat pleural în cantitate mică pe dreapta, problemă rezolvată conservativ la a 8-a zi postoperatorie.

La a 10-a zi postoperatorie, la bolnavă se constată un acces convulsiv, ca reacție adversă la administrarea tacrolimusului, dozele acestui preparat fiind scăzute la jumătate. Ca urmare, la a 12-a zi postoperatorie la pacientă survine reacția de rejet acut al grefei, manifestată prin majorarea bilirubinei; ALT, AST; GGTP, fosfatazei alcaline. Tacrolinemia

efectuată la a 15-a zi postoperatorie 3,0 (8-10). S-a revenit la schema cu 2 mg de tacrolimus pe zi. La a 18-a zi postoperatorie testele hepatice revin la limitele normei.

Analize postoperatorii

Analiza sângelui

	1 oră	6 ore	12 ore	24 ore	2 zi	3 zi	4 zi	6 zi	9 zi	13 zi	18 zi	24 zi
Eritrocite	2,92	2,8	3,4	2,9	2,9	3,1	3,3	3,0	3,1	2,9	2,9	2,92
Hb	91	88	103	88	88	96	101	91	90	87	85	80
IC	0,9	0,9	0,9	0,9	0,91	0,9	0,92	0,9	0,87	0,8	0,89	
Trombocite	96	90	94	61	61	63	59	83	159	300	235	
Leucocite	4,95	5,0	8,9	4,2	3,1	2,8	3,0	2,8	5,4	2,4	2,2	4,9
Eozinofile				1			5	3	1	2	1	2
Mielocite			2		1			2				
Nesegment.	12	25	28	18	15	12	5	11	6	4	6	1
Segment.	60	57	50	62	64	61	69	64	73	64	73	84
Limfocite	22	13	18	14	16	23	20	17	18	25	12	6
Monocite	4	5	2	5	4	4	1	3	2	5	8	7
VSH	25	10	4	6	8	5	7	9	4	8	5	8
Ht	0,26	0,26	0,31	0,27	0,28	0,25	0,28	0,28	0,26	0,27	0,25	

	1 oră	6 ore	12 ore	24 ore	2 zi	3 zi	4 zi	6 zi	9 zi	13 zi	18 zi	24 zi
INR	1,3	1,9	1,98	2,2	2,4	1,8	1,3	1,3	1,1	1,2	1,2	1,1
TTPA	24	22	26	27	33	30	50	29	37	37	40	31
Protrombină	50	48	45	42	39	53	74	80	90	85	83	90
Fibrinogen	2,2	2,5	2,2	2,4	2,2	2,4	3,1	1,8	2,7	2,9	3,1	3,1
Timpul de trombină	14	10	8	13	10	13	10	7	9	12	18	
K	2,8	4,5	4,5	3,8	3,5	3,4	3,4	3,5	4,6	4,5	3,9	5,5
Na	127	135	135	136	136	135	137	139	135	132	139	135
Cl	102			80	91		108	102	96	98	105	99,2
Ca	1,2	1,2	1,2	1,2	1,0	1,2	1,1	0,5	1,4	1,8	2,5	
Proteine			73	54	91	55	46	50	60	65	52	
Albumina			24	28	55	26	27	28	30	38	29	48,9
Lactat			2,3	2,1	0,6	0,9	0,5	0,4	0,7	1,3		
Bilirubuna totală		46	66	65	64	129	148	147	58	28	18	12,3
Bilirubina directă		22	24	22	22	79	86	89	34	16		7
Bilirubina indirectă		24	42	43	42	50	62	56	24	12	18	5,3
Fosf. alcalină		178			116				345	86		
Ureea		7,4	5,8	9,6	10,7	7,6	5,8	4,9	3,5	18,4	7,4	
Creatinina			99	106	116	63	76	57	84	94	72	28,1
Gluczoza		6	4	7,9	5,5	5,5	5	5,6	8,8	10	4,8	132
AST		61	70	123	94	68	40	26	27	111	35	65
ALT		20	17	106	96	69	39	20	13	107	38	71
Amilaza sângelui			36	24	24	28	11	11	21	25	25	

Așadar, în perioada postoperatorie la recipientă s-au constatat următoarele complicații:

1. Rejet acut al grefei, apărut la a 12-a zi postoperatorie, tratat prin modificarea terapiei imunosupresive.
2. Revărsat pleural în cantități mici, apărut la a 3-a zi postoperatorie.
3. Un episod de convulsii, apărut din cauza unei reacții adverse la preparatele imunosupresive. Recipienta a fost externată în stare satisfăcătoare la a 32-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 viu este o alternativă eficientă în rezolvarea problemei de deficit de organe preluate de la donatori aflați în moarte cerebrală.
3. Transplantul hepatic de la donator viu reprezintă o intervenție chirurgicală cu riscuri mari, care impune

împărțirea sistemului vascular și a parenchimului hepatic în așa fel încât să răspundă atât necesităților donatorului, cât și celor ale recipientului.

Bibliografie

1. Abecassis M., Adams M., Adams P., Arnold R.M., Atkins C.R., Barr M.L. et al. *Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor*. In: JAMA, 2000; nr. 284, p. 2919-2926.
2. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S., Massault P., Sauvanet A., Farges O. *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: An update to evaluate the actual risk of liver resection*. In: J. Am. Coll. Surg., 2000; nr. 191, p. 38-46.
3. Choi S.J., Gwak M.S., Kim M.H., Yang M., Ko J.S., Hahm T.S., Kim G.S. *Differences of perioperative liver function, transfusion, and complications according to the type of hepatectomy in living donors*. In: Transpl. Int., 2005; nr. 18, p. 548-555.
4. Fan S.T., Lo C.M., Liu C.L., Tso W.K., Wong J. *Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation*. In: Ann. Surg. 2002; nr. 236, p. 676-683.
5. Ichida T., Matsunami H., Kawasaki S., Makuuchi M., Harada T., Itoh S., Asakura H. *Living related-donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis*. In: Ann. Intern. Med., 1995; nr. 122, p. 275-276.
6. Kabon B., Nagele A., Reddy D., Eagon C., Fleshman J.W., Sessler D.I., Kurz A. *Obesity decreases perioperative tissue oxygenation*. In: Anesthesiology, 2004; nr. 100, p. 274-280.
7. Nanashima A., Yamaguchi H., Shibasaki S. et al. *Comparative analysis of postoperative morbidity according to type and extent of hepatectomy*. In: Hepatogastroenterology, 2005; nr. 52, p. 844-848.
8. Popescu I. *Transplantul hepatic*. București: Editura Academiei Române, 2011.
9. Raia S., Nery J.R., Mies S. *Live transplantation from live donors*. In: Lancet 1989; nr. 2, p. 497.
10. Renz J.F., Kin C.J., Saggi B.H., Emond J.C. *Chapter 47: Outcomes of living donor liver transplantation*. In: Busuttill R.W., Klintmalm G.B., eds. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia: Elsevier, 2005, p. 713-724.
11. Sander Florman, Charles M. Miller Tulane University School of Medicine, Tulane University Hospital and Clinic, New Orleans, LA, and The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH. *Live Donor Liver Transplantation*. In: Liver Transplantation, 2006, nr. 12, p. 499-510.
12. Salvaggio P.R., Baker T.B., Koffron A.J. et al. *Comparative analysis of live liver donation risk using a comprehensive grading system for severity*. In: Transplantation, 2004; nr. 77, p. 1765-1767.
13. Sheung Tat Fan., William Ignace Wei., Boon Hun Yong. et al. *Living Donor Liver Transplantation*, 2nd Edition, 2011.
14. Strong R.W., Lynch S.V., Ong T.H., Matsunami H., Koido Y., Balderson G.A. *Successful liver transplantation from a living donor to her son*. In: N. Engl. J. Med., 1990; nr. 322, p. 1505-1507.
15. Suh K.S., Kim S.H., Kim S.B., Lee H.J., Lee K.U. *Safety of right lobectomy in living donor liver transplantation*. In: Liver Transpl., 2002; nr. 8, p. 910-915.
16. Thomas Bak, Michael Wachs, James Trotter, Gregory Everson. *Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Using Right-Lobe Grafts: Results and Lessons Learned From a Single-Center Experience*. In: Liver Transplantation, vol. 7, no. 8 (August), 2001, p. 680-686.
17. Trotter J.F. *Selection of donors and recipients for living donor liver transplantation*. In: Liver Transpl., 2000; nr. 6(suppl. 2), p. S52-S58.
18. Umeshita K., Fujiwara K., Kiyosawa K., Makuuchi M., Satomi S., Sugimachi K. et al. *Operative morbidity of living liver donors in Japan*. In: Lancet, 2003; nr. 362, p. 687-690.
19. von Ungern-Sternberg B.S., Regli A., Schneider M.C., Kunz F., Reber A. *Effect of obesity and site of surgery on perioperative lung volumes*. In: Br. J. Anaesth., 2004; nr. 92, p. 202-207.
20. Yasuhiko Sugawara, Masatoshi Makuuchi. *Living donor liver transplantation: present status and recent advances*. In: British Medical Bulletin, 2005; nr. 75 and 76, p. 15-28.

Vladimir Hotineanu, prof. univ., dr. hab.,
Om Emerit, Laureat al Premiului de Stat,
membru corespondent al AȘ RM
Catedra Chirurgie nr. 2 USMF „N. Testemițanu”,
Chișinău, str. Testemițanu 29
Tel.: 373-22-205523; mob. 373-69134566
E-mail: catedra2chirurgie@gmail.com

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B ȘI STATUTUL TIROIDIAN

Iuliana LUPAȘCO,

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

Summary

Chronic hepatitis B and thyroid status

The functional state of the liver and of the thyroid gland were investigated in 52 patients with chronic viral hepatitis B (CVH B) AgHBe (+) and AgHBe (-) with anti-HBe (+). The control group included 30 practical healthy persons. Functional disorders of the thyroid gland were recorded in 44.23% of CVH B cases. Hypothyroidism was diagnosed more often in male patients with positive anti-HBe (46.16%). The state of hypothyroidism in patients with chronic hepatitis B requires a balanced approach of replacement therapy with thyroid hormones, because hypothyroid state in these patients often reflects a compensatory mechanism of improving the evolution of liver disease.

Keywords: CVH B, tiroid status, hipothyroidism.

Резюме

Хронический вирусный гепатит В и функциональное состояние щитовидной железы

Функциональное состояние печени и щитовидной железы было параллельно исследовано у 52 пациентов

с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ В) AgHBe(+) и AgHBe(-) при наличии анти-HBe(+). Группу контроля составили 30 практически здоровых людей. Нарушения функционального состояния щитовидной железы были зарегистрированы в 44,23% случаев. Чаще всего диагностировали состояние гипотиреоза у пациентов мужского пола с положительными анти-HBe (46,16%). Установление состояния гипотиреоза у пациентов с ХВГ В требует взвешенного подхода к назначению заместительной терапии гормонами щитовидной железы, поскольку гиподисфункция органа у таких больных зачастую отражает компенсаторные механизмы, которые направлены на улучшение течения заболевания печени.

Ключевые слова: ХВГ В, функциональное состояние щитовидной железы, гипотиреоз.

Introducere

Hepatitele cronice și cirozele hepatice în prezent reprezintă problema de bază a hepatologiei. În țările europene cu nivel de viață mediu sau scăzut, cirozele sunt a 2-a cauză de deces în structura mortalității populației cu vârsta cuprinsă între 15 și 59 de ani, în special la bărbați [1]. În Republica Moldova, în perioada 1997-2010 mortalitatea cauzată de maladiile hepatice (ciroza hepatică) se situează pe locul 3 în structura deceselor printre adulții în vârstă aptă de muncă. Până în prezent, la nivel global, hepatita acută cu virusul hepatic B (VHB) a fost suportată de cca 2 miliarde de persoane, dintre ei portajul cronic al AgHBs se înregistrează la 350-400 milioane [2]. În total pe glob, din cauza infecției VHB și a complicațiilor acesteia decedează mai mult de 1 milion de persoane.

Cu toate acestea, sub aspect epidemiologic, este benefic faptul posibilității profilaxiei specifice a infecției VHB cu ajutorul vaccinului. Acest vaccin se folosește pe scară largă la nou-născuții din anii '80 ai secolului trecut, inclusiv în Republica Moldova [3]. Vaccinarea nou-născuților a dus la scăderea importantă a incidenței hepatitei virale B printre copiii și adolescenții. Însă în țara noastră este mare numărul bolnavilor care au contractat infecția VHB până la folosirea pe larg a vaccinului, fapt ce condiționează prevalența mare a infecției cronice VHB. Timp de 5 ani, în perioada 2005–2009, prevalența hepatitelor cronice virale în Republica Moldova a crescut de la 328,9 până la 454,5 cazuri la 100 mii populație. În aceeași perioadă, incidența s-a majorat de la 41,9 până la 57,3 cazuri la 100 mii locuitori. Corespunzător, a crescut prevalența și incidența cirozelor hepatice de etiologie virală B – de la 30,5 și 7,4 (2005) până la 50,1 și 10,8 (2009) la 100 mii populație.

Evoluția hepatitei cronice virale B și progresarea ei până la ciroza hepatică depinde de numeroși factori, condiționați de particularitățile virusului

(genotip, încărcătura virală, coexistența altor virusuri hepatotrope G, C, HIV, etc.), dar și de organismul-gazdă (vârstă, sex, consumul de alcool, fumat, răspunsul imun [4], prezența diabetului zaharat, obezitate, gradul fibrozei etc.).

În acest aspect, prezintă interes studierea statutului tiroidian în hepatita cronică virală B (HCV B). Hormonii tiroidieni joacă un rol important în realizarea răspunsului imun, participă în reacțiile de stres adaptive, ca răspuns la acțiunea antigenilor, inclusiv cei virali. Totuși, în literatură găsim publicații consacrate statutului tiroidian, în special în hepatita cronică virală C, iar cele care reflectă starea funcțională a glandei tiroide la pacienții cu HCV B sunt unice [5]. Dintre manifestările extrahepatice în infecția cronică VHB cele mai frecvente sunt: artritele, dermatitele, periarteriita nodoasă, glomerulonefritele, sindromul Shoegren, crioglobulinemiile mixte, polimialgiile, neuropatiile periferice [6, 7, 8].

Scopul acestei cercetări a fost studierea statutului tiroidian la bolnavii cu hepatită cronică virală B cu diferită activitate a procesului hepatic.

Material și metode

Au fost investigați 52 de pacienți cu hepatită cronică virală B AgHBe(+) pozitivi și AgHBe(-) negativi, cu prezența anti-HBe(+). Bărbații au constituit majoritatea – 33 (63,46%). După criteriul de vârstă numărul pacienților din ambele grupuri a fost egal – a câte 26 (50%). Lotul-martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase, la care lipsea patologia ficatului și a glandei tiroide, cu anamnezic familial neagravată.

Starea funcțională a ficatului a fost determinată prin utilizarea metodelor de laborator, fiind apreciată activitatea procesului hepatic și faza infecției virale. Cu acest scop, s-au cercetat parametrii sindroamelor biochimice hepatice de bază (citoliză, coleastăză, imunoinflamator). La necesitate, s-a efectuat biopsia hepatică cu examen histologic. Toți pacienții au fost investigați prin metode serologice, pentru determinarea markerilor infecțiilor virale VHB, VHD, VHC (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcore sumar și anti-HBcore IgM, anti-HDV, anti-HCV). A fost apreciată încărcătura virală (ADN VHB) prin metoda PCR.

În corespundere cu recomandările EASL (2012), pacienții au fost divizați în două grupuri. I grup (n=13) s-a constituit din bolnavii cu hepatită cronică virală B cu activitate replicativă joasă și HBeAg(+). Acest grup ulterior a fost împărțit în 2 subgrupuri: I-a – cu activitate minimală a procesului hepatic (valorile ALT normale sau ușor crescute, dar care nu depășesc de două ori limita superioară a normei); I-b – bolnavi cu HCVB HBeAg(+), cu creșterea activității ALT de 2-5 ori, comparativ cu norma.

Al II-lea grup (n=39) a reunit pacienții cu HCVB HBeAg(-) anti-HBe(+). Acest grup, la fel, a fost împărțit în două subgrupuri (II-a și II-b), în funcție de activitatea procesului hepatic – activitate minimală (<2 N) și activitate moderată-maximală (>2 N ALT).

În toate grupurile de studiu s-a cercetat nivelul hormonului tireotrop (TSH), al triiodtironinei (T3) și tiroxinei (T4) prin metoda *ELISA monobind Inc USA*.

Rezultate obținute

În acest studiu s-au făcut încercări de a compara valorile T3 obținute în grupurile de studiu cu parametri similari din lotul-martor în limitele $\pm 30\%$ de la valorile persoanelor sănătoase, depistând în acest fel bolnavii cu HCV B cu eutireoză și hipotireoză. Analiza datelor statutului tiroidian a arătat că în grupul I (HCV B HBeAg(+)) funcția glandei tiroide a fost apreciată ca normală la 69,24% (9) din pacienți, inclusiv la bărbați în 46,15% cazuri ($1,62 \pm 0,11$ nmol/l) și la 23,09% femei ($1,77 \pm 0,22$ nmol/l). Hipertireoza a fost diagnosticată cu o frecvență similară (7,69%) atât la bărbați, cât și la femei. Scăderea funcției glandei tiroide s-a înregistrat numai la bărbați – în 15,38% cazuri (figura 1).

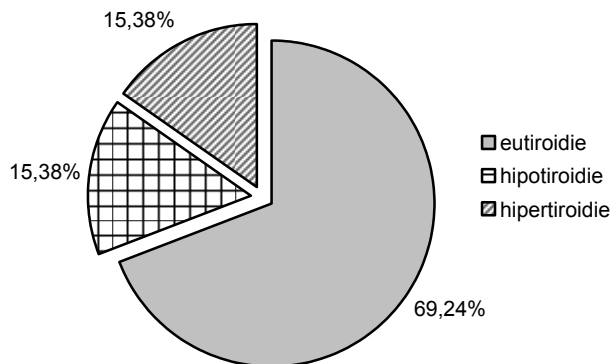


Figura 1. Pondere tipurilor de disfuncție tiroidiană la pacienții cu HCV B HBeAg(+) (grupul I)

În grupul II de bolnavi cu HCV B anti-HBe(+) eutireoza era prezentă la 51,23% (20) persoane, inclusiv în cazurile cu activitate minimală a procesului hepatic (subgrupul II-a) – la 13 pacienți (43,34%), dintre ei la bărbați în 47,37% (9) cazuri ($1,57 \pm 0,06$ nmol/l) și la femei în 36,36% (4) cazuri ($1,55 \pm 0,09$ nmol/l). Hipotireoza se atestă la 46,16% (18) din bolnavii grupului II, mai frecvent la bărbați – 28,21% (11), comparativ cu femeile – 17,95% (7). Numai unul dintre pacienții acestui grup (5,26%) a fost sugestiv pentru hipertireoză ($2,5 \pm 0$ nmol/l) (figura 2).

Rezumând aceste date, menționăm că la pacienții cu HCV B forma HBeAg(+) (grupul I) disfuncția glandei tiroide s-a diagnosticat în 30,76% (4) cazuri, în special la bărbați – 23,07%, atât sub formă de hipo- (2), cât și de hipertireoză (1) (15,38% și 7,69% respectiv). Disfuncția tiroidiană în grupul de bolnavi

cu HCV B forma anti-HBe(+) a fost înregistrată în 48,72% (19) cazuri, mai des manifestată prin hipotireoză – 45,15% (18) și având o frecvență mai mare la bărbați – 28,21% (11).

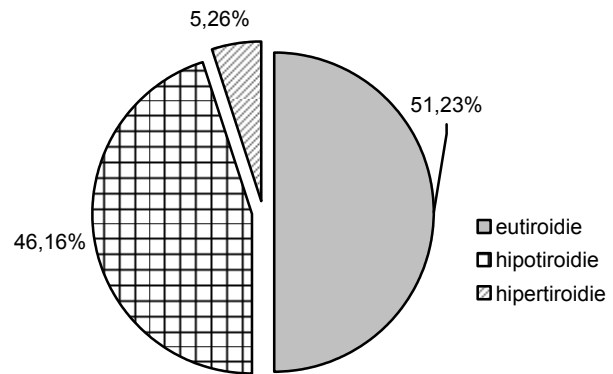


Figura 2. Pondere tipurilor de disfuncție tiroidiană la pacienții cu HCV B anti-HBe(+) (grupul II)

În toate grupurile de studiu a fost apreciat nivelul hormonilor tiroidieni și al tireotropinei (TSH) în funcție de forma maladiei, de activitatea procesului hepatic, de vârstă și de sex. Printre pacienții cu HCV B forma HBeAg(+) (grupul I), scăderea valorilor tiroxinei (T4) – $89,85 \pm 4,72$ nmol/l – s-a produs indiferent de vârstă, sex sau de activitatea transaminazelor, în comparație cu parametri similari ai persoanelor sănătoase din lotul-martor – $101,15 \pm 2,16$ nmol/l ($p < 0,05$). În cazurile cu activitate minimală a procesului hepatic, conținuturile T3, T4 și TSH nu s-au deosebit semnificativ de valorile similare din lotul-martor. Însă pacienții cu HCVB HBeAg(+) cu activitate moderată-maximală (ALT >2 N) au avut niveluri TSH veridic scăzute – $0,80 \pm 0,30$ nmol/l – versus datele din lotul-martor – $1,79 \pm 0,009$ nmol/l ($p < 0,01$). Vârsta și sexul bolnavilor acestui grup nu a influențat asupra valorilor T3, T4 și TSH.

Statutul tiroidian în grupul II (HCV B anti-HBe(+)), subgrupul cu activitate minimală a procesului inflamator în ficat s-a deosebit prin scăderea concentrației T3 – $1,33 \pm 0,06$ nmol/l – și creșterea TSH – $3,46 \pm 0,49$ IU/ml, comparativ cu rezultatele obținute la persoanele sănătoase – $1,76 \pm 0,03$ nmol/l ($p < 0,01$) și $1,79 \pm 0,09$ IU/ml ($p < 0,01$) respectiv. Printre persoanele de sex masculin cu vârsta mai mare de 40 de ani, TSH a avut valori mai mici – $1,92 \pm 0,34$ IU/ml – versus pacienții mai tineri de 40 ani – $4,30 \pm 0,88$ IU/ml ($p < 0,05$). Analiza comparativă a TSH la femeile din același subgrup nu a înregistrat diferențe în funcție de vârstă.

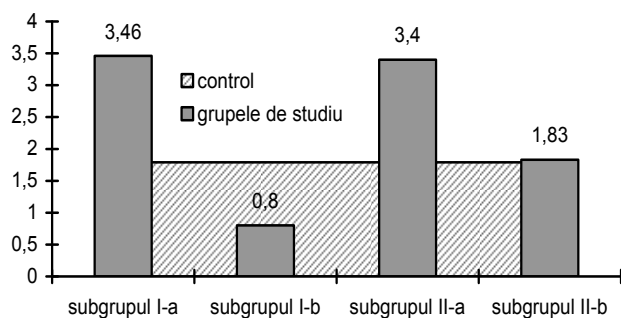
În HCV B cu anti-HBe(+) subgrupul cu activitate moderată-maximală (ALT >2 N) nivelul T3 – $1,44 \pm 0,10$ nmol/l – nu s-a deosebit semnificativ de rezultatele obținute la pacienții cu activitate minimală a enzimelor de citoliză (ALT <2 N) și a fost, la fel, mai scă-

zut comparativ cu indicele similar din lotul-martor ($p < 0,01$).

Tireotropina (TSH) la bolnavii grupului II cu vârsta mai mare de 40 de ani a fost mai scăzută – $1,30 \pm 0,17$ IU/ml, comparativ cu TSH la persoanele sub 40 ani – $2,0 \pm 0,17$ IU/ml ($p < 0,01$). La femeile din acest grup această particularitate nu s-a înregistrat.

Cercetarea a inclus și analiza comparativă a statutului tiroidian în funcție de forma HCV B și de activitatea procesului hepatic. La pacienții cu HCV B forma anti-HBe(+) cu activitate minimală (subgrupul II-a), concentrația T3 a fost mai scăzută – $1,33 \pm 0,066$ nmol/l – versus bolnavii cu forma HBeAg(+) (subgrupul I-a) – $1,63 \pm 0,08$ nmol/l ($p < 0,01$).

Nivelul tireotropinei (TSH) la pacienții din grupul II (anti-HBe(+)) subgrupul cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic a fost mai mic – $1,83 \pm 0,21$ IU/ml –, comparativ cu bolnavii din subgrupul cu activitate minimală – $3,40 \pm 0,49$ IU/ml ($p < 0,01$) (figura 3).



Notă: subgrupul I-a – HCV B cu HBsAg(+) și activitate minimală a procesului hepatic; subgrupul I-b – HCV B cu HBsAg(+) și activitate moderată-maximală a procesului hepatic; subgrupul I-a – HCV B cu HBsAg(+) și activitate minimală a procesului hepatic; subgrupul I-b – HCV B cu HBsAg(+) și activitate moderată-maximală a procesului hepatic; ** – $p < 0,01$ versus subgrupul II-b.

Figura 3. Valorile TSH (IU/ml) în subgrupurile de pacienți cu HCV B

Comparând valorile TSH la pacienții cu HCV B care aveau ALT > 2 N (activitate moderat-maximală) în funcție de forma infecției, s-a observat că cele mai joase niveluri de tireotropină au avut persoanele cu forma HBeAg(+) (subgrupul I-b) – $0,80 \pm 0,30$ IU/ml –, versus forma anti-HBe(+) (subgrupul II-b) – $1,83 \pm 0,21$ IU/ml ($p < 0,01$). Toate datele prezentate sugerează existența modificărilor statutului tiroidian cu sens diferit, în funcție de forma HCV B și de activitatea procesului hepatic.

Generalizând cele expuse, menționăm:

- În HCVB forma HBeAg(+) este scăzută concentrația T4, indiferent de vârstă, de activitatea procesului inflamator în ficat.

- La bolnavii cu HCV B cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic din grupul I, nivelul TSH este mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase și cu forma anti-HBe(+).
- În HCV B forma anti-HBe(+), indiferent de activitatea procesului inflamator în ficat, s-a determinat scăderea valorilor T3, comparativ cu forma HBeAg(+) și cu lotul-martor.
- Concentrația TSH depinde de forma HCV B, de activitatea procesului hepatic, de vârstă și de sex.
- În HCV B forma anti-HBe(+) nivelul TSH este mai mare la pacienții cu activitate minimală. Cele mai scăzute valori ale TSH în grupul II (anti-HBe(+)) s-au înregistrat la bărbați și la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani.

Discuții

În baza datelor obținute în cercetarea efectuată pe un material de 52 de pacienți cu hepatită cronică virală B, menționăm că disfuncția glandei tiroide este un fenomen frecvent în HCV B, fiind diagnosticată la 44,23% (23) dintre persoanele investigate. Prevalența disfuncțiilor tiroidiene a fost aproximativ similară atât în forma HBeAg(+) (30,76%), cât și în cea anti-HBe(+) (48,78%). În acest studiu s-a făcut încercarea de a evidenția factorii care favorizează apariția atât de frecventă și variată a tulburărilor funcției glandei tiroide. Este bine cunoscut faptul că ficatul participă la procesele de reglare a nivelului hormonilor tiroidieni [9] și a funcției acestora la nivel celular. Se cunosc 3 grupuri principale de enzime componente ale sistemului iodotironin-selen-deiodinazic, care modulează metabolismul hormonilor tiroidieni, participând la transformarea T4 în T3, la inactivarea T4 în rT3, transformarea rT3 în T3 și T2.

Merită atenție și faptul că în procesele de transformare a T3 participă și țesuturi extratiroidiene, cu localizare, în special, la nivelul ficatului, pielii și în țesutul nervos (sistemele enzimatic D1 și D3 deiodinazice).

Ficatul participă nu numai la procesele de deiodinare, dar și la cele de conjugare, dezaminare, decarboxilare, cu implicarea diverselor sisteme enzimatic. Varietatea funcțiilor hepatice depășește metabolismul hormonilor tiroidieni, acest organ fiind implicat și în transportul hormonilor glandei tiroide, și în realizarea acțiunii lor la nivelul celulelor [10, 11]. Cercetările efectuate au arătat că în patologia hepatică, inclusiv la bolnavii cu ciroză, atunci când se dereglează starea funcțională a ficatului, scăderea concentrației T3-total cu creșterea concomitentă a rT3 este determinată de micșorarea în ficat a deiodinazei tip 1 [9].

Studiul prezent, efectuat la bolnavii cu hepatită cronică virală B, de asemenea, a înregistrat scăderea valorilor de T3 în grupul cu forma anti-HBe(+). În opinia savanților, nivelul redus al hormonului T3 poate fi considerat un indice care sugerează existența dereglărilor metabolismului hormonilor tiroidieni în ficat [12], cauzat de afecțiunea hepatică.

A fost emisă ipoteza conform căreia concentrația scăzută a T3-totale și T3-libere reprezintă un mecanism de adaptare a organismului la persoanele cu patologie a ficatului. Hipotiroidia la bolnavii cu maladii hepatice duce la scăderea vitezei proceselor metabolice în hepatocite, încetinește procesele de oxidare peroxidică, împiedică catabolismul crescut al proteinelor în ficat, îmbunătățește procesele de regenerare, ameliorând starea funcțională a ficatului și încetinind progresarea bolii. Totodată, hiperfuncția tiroidiană favorizează tulburarea proceselor de fosforilare oxidativă în mitocondrii, activează apoptoza și defavorizează evoluția și prognosticul bolii hepatice de bază [13, 14].

Dereglările statutului tiroidian la pacienții cu hepatită cronică virală B, depistate în studiul prezentat, sunt neomogene: nivelul redus al T4 cu scăderea concomitentă a tireotropinei (TSH) nu este caracteristic hipotireozei primare sau așa-numitului sindrom low-T3, dar mai probabil că se datorează hipotireozei secundare, cauzate de disfuncția hipofizară (grupul cu HCV B forma HBeAg(+)). Pe când diminuarea concentrației de T3 în cazurile cu TSH normal sau crescut, situație înregistrată în forma anti-HBe(+), sugerează atât dereglarea metabolismului periferic al hormonilor tiroidieni la nivelul ficatului, cât și existența unei hipotireoze primare latente.

Astfel, bolnavii cu hepatită cronică virală B trebuie să fie investigați pentru determinarea statutului tiroidian și, în caz de disfuncție tiroidiană, trebuie apreciat caracterul tulburărilor depistate. Aplicarea ulterioară a tratamentului adecvat va favoriza o evoluție și un prognostic mai favorabil al bolii hepatice de bază. Deseori în practica clinică pacienților cu patologie hepatică și cu manifestări de hipotiroidie (nivel scăzut de T3) li se administrează L-tiroxina, ceea ce poate avea efecte nefavorabile asupra evoluției bolii hepatice.

Concluzii

1. În hepatita cronică virală B, indiferent de forma bolii, a fost depistată frecvent disfuncția tiroidiană (44,23%).

2. Cele mai frecvente tulburări funcționale tiroidiene s-au apreciat în forma anti-HBe(+) a hepatitei cronice virale B, în special, manifestate prin hipotireoză, (46,16%), mai frecvent la bărbați.

3. Formele de hipotireoză depistate sunt neomogene după proveniență și sunt condiționate atât de hipotireoza primară, cât și de cea secundară, probabil datorate dereglării metabolismului hormonilor tiroidieni în ficat și/sau a mecanismelor reglatoare hipofizare.

4. Este necesară prudența în administrarea hormonilor tiroidieni la bolnavii cu hepatită cronică virală B cu manifestări de hipotiroidie.

Bibliografie

1. World Health Organization. *The global burden of disease 2004 update*. Geneva, WHO, 2008, available at www.who.int/evidence/bod.
2. Marcellin P. *Hepatitis B and hepatitis C in 2009*. In: *Liver International* 2009; nr. 29(S1), p. 1-8.
3. Spânu C., Iarvoi P., Holban T., Cojuhari L. *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, 199 p.
4. Czaja A.J., Carpenter H.A., Santrach P.J., Moore S.B. *Immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis*. In: *Gastroenterology*, 1995; nr. 108, p. 157-164.
5. Думбрава В.Т. *Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет*. Автор. дисс. на соиск. уч. ст. докт. мед. наук, Кишинэу, 1993, 55 с.
6. Shim M., Steven-Huy B. Han. *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B (review article)*, 2006; nr. 3(1), p. 128-154.
7. Wang N.S., Wu Z.L., Zhang Y.E., Liao L.T. *Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2005; nr. 11, p. 712-716.
8. Guillevin L., Mahr A., Callard P. et al. *Hepatitis B virus-associated polyarthritis nodosa: clinical characteristics outcome and impact treatment in 115 patients*. In: *Medicine*, 2005; nr. 84, p. 313-322.
9. Malik R., Hodgson H. *The relationship between the thyroid gland and the liver*. In: *Q. J. Med.*, 2002; nr. 95, p. 559-569.
10. Malik R., Habib M., Tootl R., Hodgson H. *Exogenous thyroid hormone induces liver enlargement, whilst maintaining regenerative potential. A study relevant to donor preconditioning*. In: *American J. of Transplantation*, 2005; nr. 5(8), p. 1801-1807.
11. Scholz T.D., Teneyck C.J., Schutle B.C. *Thyroid hormone regulation of the NADH shuttles in liver and cardiac mitochondria*. In: *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2003; nr. 2, p. 1-10.
12. Greg Kelly. *Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review*. In: *Atern. Med. Rev.*, 2000; nr. 5(4), p. 306-333.
13. Kumar A., Sinha R.A., Tiwari M. et al. *Hypothyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor mediated pathways*. In: *J. of Hepatol.*, 2007; nr. 46(5), p. 888-898.
14. Kadenbach B. *Intrinsic and extrinsic uncoupling of oxidative phosphorylation*. In: *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; nr. 1604, p. 77-94.

Iuliana Lupașco

+37322205539.

E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Victor PÂNTEA¹, Gheorghe PLĂCINTĂ¹,
Lilia COJUHARI¹, Valentin CEBOTARESCU¹,
Liviu IAROVOI², Olese MELNICENCO³,
Tatiana TOLMACI⁴, Natalia CULIUC⁴

¹Catedra Boli Infecțioase FECMF,
USMF „N. Testemițanu”,

²Catedra Boli Infecțioase Tropicale și
Parazitologie Medicală, USMF „N. Testemițanu”,

³USMF „N. Testemițanu”,

⁴IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”

Summary

Efficacy of antiviral therapy in chronic hepatitis C

Hepatitis C virus is a major public health problem. There were examined 61 patients with chronic hepatitis C hospitalized to “Toma Ciorba” IDCH. These patients treated with Pegasys+Copegus. For treatment efficiency assessment were estimated the following examination results: clinical, biochemical, immunological and PCR. The obtained results analysis show that this treatment method is efficient and can be recommended in viral C hepatitis treatment.

Keywords: hepatitis C, antiviral treatment, Pegasys, Copegus.

Резюме

Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С

Вирусный гепатит С является одной из основных проблем современного здравоохранения. Было обследовано 61 больных хроническим вирусным гепатитом С, госпитализированных в ИКБ «Том Чорбэ». Эти больные прошли курс лечения препаратами Пегасис+Копегус. Для оценки эффективности лечения оценены: клинические, биохимические, иммунологические и молекулярно-биологические результаты. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что предложенный метод лечения эффективен в терапии вирусного гепатита С.

Ключевые слова: гепатит С, противовирусное лечение, Пегасис, Копегус.

Introducere

Cu toate eforturile depuse de către comunitatea științifică medicală mondială, hepatita cronică virală (HCV) C rămâne a fi o problemă gravă de sănătate publică, cu impact individual, social și economic.

Ultimele studii efectuate de Organizația Mondială a Sănătății estimează că peste 200 milioane de persoane din întreaga lume sunt infectate cu virusul hepatitei C, ceea ce constituie 3% din populația globului [3, 4, 9]. Anual sunt înregistrate 3-4 milioane

cazuri noi de infectare, cu incidența anuală de 5% [3, 9, 10, 11].

Din 100 de persoane infectate cu virusul hepatic C, forma manifestă se constată numai în 20% din cazuri. Formele acute pot avea o dezvoltare autolimitată, cu vindecare în 10-30% din cazuri, celelalte având o evoluție spre cronicizare, care are loc în 50-90% din cazuri, cu evoluție spre ciroză hepatică în 18-20 de ani sau hepato-carcinom în 26-28 de ani [3, 9, 10]. Infecția cu hepatita cronică virală C este responsabilă de 76% din toate cauzele de carcinom hepatocelular și de 65% de transplant hepatic în țările dezvoltate [3].

Tratamentul modern al HCV C constă în aplicarea unei terapii combinate, ce include: PEG-interferon (Pegasys, PegIntron) și ribavirină, însă în caz de ineficiență sau prezență a HCV cauzată de genotipul 1b se indică tripla terapie, care constă în asocierea la terapia combinată PEG-interferon+ribavirină a unui inhibitor de proteaze boceprevir sau teleprevir. Eficacitatea acestei terapii este superioară, fapt demonstrat în diferite studii clinice [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9-17]. Costul acestui tratament este destul de mare și din această cauză nu se practică în Republica Moldova. În țara noastră este aprobat tratamentul antiviral combinat, constituit din PEG-interferon (pegasys, pegIntron) și ribavirină (copegus).

Material și metode

Au fost supravegheați 61 de bolnavi cu HCV C, internați și tratați cu pegasys și copegus în IMSP SCBI „Toma Ciorbă”. Pentru confirmarea diagnosticului, am analizat datele anamnestice, clinice, epidemiologice și de laborator. Investigații: analiza generală a sângelui, probele biochimice ale ficatului (bilirubina, AIAT, proba cu timol), markerii hepatitei virale C (anti-HCV sum) și excluderea altor hepatite virale, hormonii glandei tiroide, ecografia abdominală și tiroidiană și ARN-HVC prin PCR (test cantitativ).

Rezultate obținute și discuții

Au fost examinați 61 de bolnavi internați în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, pe parcursul anilor 2010-2011, în secțiile 4 și 5, cu diagnosticul confirmat de hepatită cronică virală C, dintre care 41 au fost bărbați (67,22%) și 20 – femei (32,78%).

Din datele prezentate în *figura 1*, putem concluziona că înainte de inițierea tratamentului combinat antiviral cu pegasys și copegus, la pacienți au fost mai frecvent întâlnite următoarele sindroame: astenovegetativ – în 93,41%; dispeptic – la 40%, și hemoragipar în 27% din pacienți; hepatomegalia a fost prezentă la toți bolnavii (100%) și splenomegalia la 39,34% din totalul de pacienți luați în studiu.

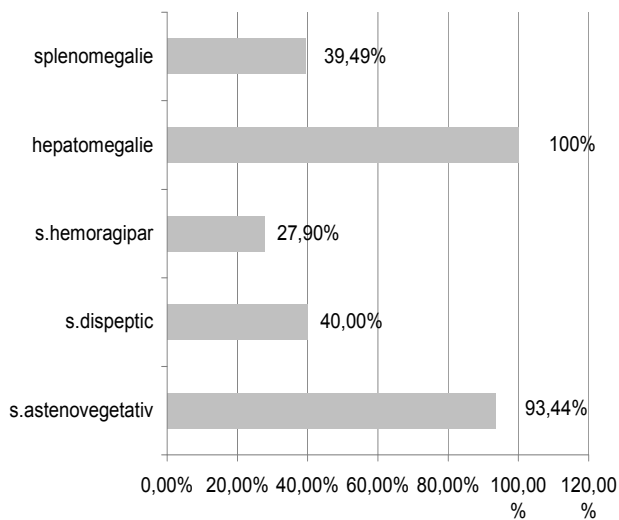


Figura 1. Caracteristica clinică a pacienților cu HCV C la inițierea tratamentului antiviral

Toți pacienții au avut o durată de boală între 1 și 18 ani. După acest criteriu pacienții au fost clasificați în felul următor: de la 1 la 5ani – 62,30%; 6-10 ani – 27,78%; 11-15 ani – 6,65% și ≥16 ani – 3,37%.

Din anamneza epidemiologică a hepatitei cronice virale C la pacienții aflați în studiu, calea de transmitere parenterală a fost depistată în 95,08% cazuri, prin hemotransfuzii – 4,92% pacienți, intrafamilială – 3,27% și donatori de sânge – 1,63% pacienți.

În funcție de nivelul viremiei la începutul tratamentului, pacienții au fost clasificați astfel: 150-100.000 copii/ml – 11,44%; 100.001-1.000.000 copii/ml – 31,14%; 1.000.001-10 mil. copii/ml – 34,42% și ≥ 10.000.001 – 23,00%.

Modificările clinice și cele biochimice au fost evidențiate prin evaluarea următorilor indici: ALAT, bilirubina totală (BL tot.), proba cu timol (vezi tabelul).

Valorile indicilor biochimici pe parcursul tratamentului antiviral

Indicii biochimici	La inițierea tratamentului	După 4 săptămâni	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni	După 48 săptămâni
ALAT	1,18±0,15	0,63±0,008	0,6±0,1	0,67±0,1	0,55±0,12
BL tot.	18,64±0,98	19,67±1,38	18,65±1,4	18,52±1,5	22,07±2,76
Proba cu timol	4,61±0,43	3,5±0,42	3,87±0,58	3,36±0,32	3,87±0,82

Din tabel se observă că în urma administrării tratamentului antiviral indicii biochimici după 48 de săptămâni s-au normalizat.

Din figura 2 constatăm că ARN-HCV la inițierea tratamentului antiviral era pozitiv în 100% cazuri, după care se reduce treptat: după 4 săptămâni de tratament – cu 31,15% pacienți, după 12 săptămâni – cu 42,37%, după 24 săptămâni – cu 73,77%, la sfârșit de tratament ARN-HCV s-a redus la 88,53% din totalul de pacienți. ARN-HCV a rămas pozitiv la 7 persoane, ceea ce constituie 11,47% din bolnavii studiați.

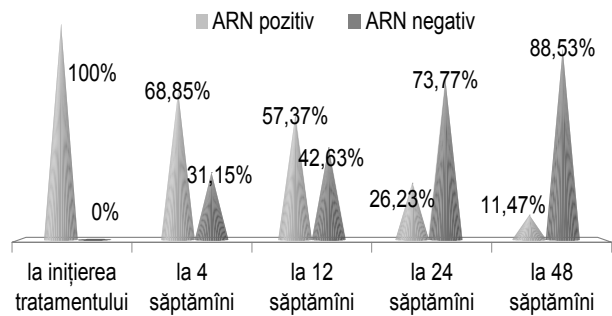


Figura 2. Dinamica ARN- HCV la pacienții cu HCV C pe parcursul tratamentului antiviral

Concluzii

1. Durata bolii a fost de la 1 la 18 ani, mai frecvent de la 1 la 5 ani – 62,30% și 6-10 ani – 27,78%.
2. Infectarea cu virusul hepatic C a avut loc preponderent pe cale parenterală, constituind 95,08%, prin hemotransfuzii – 4,92% pacienți, intrafamilial – 3,25% și donatori de sânge – 1,63% pacienți.
3. Simptomatologia clinică s-a manifestat prin sindroamele astenovegetativ, dispeptic, hemoragipar.
4. Testele biochimice au indicat valori moderat crescute ale bilirubinei totale, ALAT și ale probei cu timol la inițierea tratamentului antiviral combinat pegasys și copegus, care la sfârșit de tratament au revenit la normă, iar la 7 pacienți transaminazele au rămas mărite.
5. La sfârșit de tratament antiviral combinat prin pegasys și copegus, reducerea ARN-VHC a avut loc la 88,52% din totalul de pacienți, fapt ce confirmă eficacitatea acestui tratament.

Bibliografie

1. Afdhal N., Diererich D., Pockros P., et al. *Epoetin alfa maintainis ribavirin dose in HCV- infected patients: a prospective double blind, randomized controlled study.* In: Gastroenterology, 2004, p.1302.
2. Cârstea D., Ciutică I. *Infecția cu virusuri hepatice. Modalități evolutive și posibilități terapeutice.* Cluj-Napoca, 2002, p. 104-118.
3. Dumbravă V. *Bazele hepatologiei.* Vol. I, Chișinău, 2010; p. 344-348.
4. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis C.* Paris, 26-28 February, 1999. Consensus statement. European Association for the Study of the Liver. In: J. Hepatol., 1999; nr. 30, p. 956-961.
5. Lundh M., Arnholm B., Bjokman P., Hellstrand K. et al. *Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin.* In: J. Viral. Hepat., 2013; nr. 20(4), p. e82-e89 (www.medscape.com).
6. Marc G., Ghany, David R., Nelson, Doris B., Strader, David L., Thomas, and Leonard B. *An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver,* 2011.

7. Matsuda F., Torii Y., Enomoto H. et al. *Anti-interferon- α neutralizing antibody is associated with nonresponse to pegylated interferon- α plus ribavirin in chronic hepatitis C*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (10), 2012, p. 694-703.
8. Motavaf M., Safari S., Alavian S. *Therapeutic potential of RNA interference: a new molecular approach to antiviral treatment for hepatitis C*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (11), 2012, p. 757-765.
9. Pântea V. *Efecte adverse ale terapiei antivirale în hepatita virală C cronică și managementul lor*. În: Sănătate Publică și Management în Medicină. Materialele Conferinței a VII privind maladia infecțioasă în Republica Moldova „Actualități în patologia infecțioasă și cea parazitara”, nr. 5, Chișinău, 2012, p. 5.
10. Pântea V. *Hepatitele virale acute și cronice*. Actualități. Chișinău, 2009, p. 148-180.
11. Pântea V. *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament*. Chișinău, 2011, p. 49-61.
12. Shiffman M., Salvatiere S., Hubbard S., et al. *Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon ribavirin, and epoetin alfa*. In: Hepatology, 2007, p. 46.
13. Sulkowski M., Lawitz E., Shiffman M. et al. *Final results of the ideal (individually dosing efficacy versus flat dosing) to assess optimal pegylated interferon therapy phase MB study (abstract)*. In: Journal Hepatology, 2008, nr. 2, p. 5370.
14. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. *Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C*. In: Nat. Genet., 2009; nr. 41, p. 1105-1109.
15. Tedder R., Tuke P., Wallis N., Wright M., Nicholson., Grant P. *Therapy-induced clearance of HCV core antigen from plasma predicts an end of treatment viral response*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 20 (1), p. 65-71
16. Wartelle-Bladou C., Le Folgoc G., Bourliere M., Lecomte L. *Hepatitis C therapy in non-genotype 1 patients: the near future*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (8), 2012, p. 525-536.
17. Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Rajender Reddy K., Marcellin P., Diago M. et al. *Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (11), 2012, p. 766-774.

Lilia Cojuhari, dr. în med., conf. univ.,
Catedra Boli Infecțioase FECMF
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. Ștefan cel Mare și Sfânt 163
Tel. 0(22)205343; Mob. 069263301
E-mail: lilia_cojuhari@yahoo.com

TACTICA DE TRATAMENT AL ANGIOMATOZEI HEPATICE

Galina PAVLIUC, Sergiu PISARENCO, Maria DANU,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie nr. 2,
LCȘ Hepatochirurgie

Summary

Treatment tactics of liver angiomatosis

Indications and contraindications for surgical treatment of hemangiomas are still widely debated in the literature. The results of examination and treatment of 43 patients aged from 42 to 65 years with angiomatosis of the liver, that were treated at the clinic between 1998 and 2013 are presented in this study. Among them were 35 women and 8 men. Solitary hemangiomas were detected in 32 and multiple in 11 patients. We analyzed the information content of the diagnostic methods and recommend to conduct a survey in the following algorithm: physical examination, multipositional ultrasound, ultrasound mode Doppler, CT with bolus enhancement. Scintigraphy was performed in patients with multiple angiomatosis to determine the volume of a functioning liver parenchyma. 13 patients were operated. Direct indications for surgery were peripheral tumors of large size (due to the danger of a rupture with the development of intra-abdominal bleeding), and progressive tumor growth. Preference is given to the enucleation of hemangiomas as sparing surgery with minimal blood loss. Postoperatively outflow of bile from the liver parenchyma was noted in 2 patients. There was not mortality after surgery. None-operated patients are recommended dynamic monitoring with the course of preventive treatment and gentle way of life.

Keywords: *computed tomography, ultrasound, hemangioma of the liver.*

Резюме

Тактика лечения ангиоматоза печени

Вопросы показаний и противопоказаний к оперативному лечению гемангиом печени продолжают широко обсуждаться в литературе. В работе представлены результаты обследования 43-х больных с гемангиомами печени, находящихся на лечении в период с 1998 по 2013 г., в возрасте 42-65 лет, 35 женщин и 8 мужчин. Единичные гемангиомы обнаружены у 32, множественные у 11 пациентов. Диагностический мониторинг включал: общеклиническое обследование, УЗИ поли-позиционное, УЗИ в режиме доплерографии, КТ с болюсным усилением. Сцинтиграфия выполнялась при множественном ангиоматозе для определения состояния объема функционирующей паренхимы печени. Оперировано 13 больных. Прямыми показаниями к операции были периферические опухоли больших размеров, когда была опасность разрыва с внутрибрюшным кровотечением, а также прогрессивный рост опухоли, когда невозможно было исключить онкопатологию. Предпочтение отдавали энуклеации гемангиом, органо-

сохраняющим операциям. Атипичная резекция печени проводилась при локализации нескольких гемангиом в соседних сегментах. Желчеистечение в п/о периоде возникло у 2 пациентов, послеоперационной летальности не было. Не оперированным пациентам рекомендовали динамическое наблюдение с курсом медикаментозной коррекции 1-2 раза в год, включающей гепатопротекторы, реологические препараты, витаминотерапию и щадящий образ жизни.

Ключевые слова: ангиоматоз печени, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, послеоперационный период.

Introducere

Hemangioamele sunt cele mai frecvent întâlnite tumori hepatice benigne, de regulă caracterizate prin tablou clinic asimptomatic și diagnostic ocazional. Se întâlnesc la aproximativ 8% din populație. Tumoarea nu are tendință spre malignizare [2, 5]. În etiologia bolii se află patologia ereditară înăscută – dereglarea formării și dezvoltării vasculare. Patologia se întâlnește de 6 ori mai des la femei decât la bărbați (estrogenii provoacă apariția și dezvoltarea tumorii) [4, 8]. Aceasta se confirmă prin creșterea progresivă a tumorii la paciente în timpul gravidității și în terapia hormonală. D. Ronaldo comunică despre tipul familial al hemangioamelor [9].

Creșterea tumorii este, de regulă, lentă, cu manifestare clinică mai frecvent la vârsta de 40-50 de ani [1, 3]. Hemangioamele pot fi localizate subcapsular, intraparenchimos sau pe pedicul, în cazul creșterii extra-organ. Implementarea pe larg în practica medicală a metodelor neinvazive de diagnostic cu informativitate sporită (ultrasonografia, TC) a influențat considerabil asupra diagnosticului patologiei [6, 7].

În literatură continuă pe larg discuțiile despre indicațiile și contraindicațiile tratamentului chirurgical, despre utilizarea metodelor alternative de tratament în hemangioamele hepatice. Tactica chirurgicală activă aplicată anterior a fost substituită cu atitudinea rezervată față de efectuarea intervențiilor chirurgicale. Tratamentul chirurgical al angiomatozei hepatice rămâne o problemă majoră în chirurgia hepatică contemporană. Absența indicațiilor stricte pentru tratament chirurgical sau conservativ confirmă actualitatea problemei.

Sarcinile cercetării au fost: analiza informativității celor mai des folosite metode de investigații, stabilirea indicațiilor și contraindicațiilor tratamentului chirurgical al pacienților cu hemangioame.

Materiale și metode

În perioada 1998-2013, s-au aflat la tratament 43 de pacienți cu angiomatoză hepatică, cu vârsta de la 42 până la 65 de ani, 35 femei, 8 bărbați. Heman-

gioame solitare au fost depistate la 32 de pacienți, multiple – la 11. După localizare: în lobul drept – 34 de cazuri, în lobul stâng – 9. Diametrul chisturilor a variat de la 5 până la 11 cm. Monitoringul de diagnostic a inclus: ultrasonografia abdominală cu Doppler-color, scintigrafia hepatică, TC abdominală și diagnostic general de laborator.

Rezultate

Tabloul clinic al angiomatozei a fost direct proporțional cu dimensiunile tumorii, localizarea ei, prezența și numărul complicațiilor. 15 pacienți au fost internați cu tablou clinic bine exprimat. Acuzele de bază: dureri surde în regiunea subbordului costal drept, senzație de plenitudine cu distensie, disconfort abdominal. Îngălbenirea tegumentelor la momentul internării a fost prezentă la 7 bolnavi. Asimetria abdominală a fost depistată la 5 pacienți cu angiomatoză multiplă. La investigația de laborator, hiperbilirubinemia se atesta la 7 pacienți, valorile bilirubinei nu depășeau 80 mmol/l. Creșterea fermeților hepatici s-a determinat în 11 cazuri, micșorarea protrombinei și fibrinogenului – în 5 cazuri.

Dintre investigațiile instrumentale, inițial s-a efectuat ultrasonografia abdominală. Criterii de bază la stabilirea diagnosticului au fost: forma tumorii, caracterul conturului, dimensiunile și structura. Semne caracteristice pentru hemangiom au fost: contur neregulat, lipsa vascularizației, semnul diluării tumorale în centrul ei. Ultrasonografia abdominală în hemangioame de dimensiuni mari a avut rezultate variabile și a fost completată cu ecografia Doppler-color pentru aprecierea structurilor vasculare intra- și peritumorale. Cu ajutorul ultrasonografiei abdominale diagnosticul a fost stabilit la 28 de pacienți.

Ultrasonografia a fost obligatorie, dar nu definitivă în planul de investigații. La 15 pacienți la care diagnosticul ultrasonografic a fost incert, s-a folosit tomografia computerizată abdominală. În decursul ultimilor 10 ani, a apărut posibilitatea efectuării acestei investigații în regimul accesoriu bulus, care a mărit informativitatea până la 90%. Semne caracteristice au fost claritatea conturilor, prezența „flăcărilor” la periferia formațiunilor și sectorul de hialinoză în centru. Tomografia computerizată a oferit informații importante despre topografia vaselor megestrale și căilor biliare adiacente. Scintigrafia hepatică a fost efectuată la un număr limitat de pacienți (7 cazuri cu angiomatoză multiplă), pentru aprecierea volumului parenchimului funcțional.

Tactica de tratament chirurgical a fost individualizată, cu evaluarea topografiei tumorale, a vârstei și patologiei concomitente. Rezecția de ficat nu a fost primordială, scopul principal fiind păstrarea maximală a parenchimului hepatic funcțional. Au fost

operații 13 pacienți, dintre care 3 cu hemangioame multiple, 10 cu hemangioame unice.

Au fost efectuate următoarele tipuri de intervenții chirurgicale:

- rezecția atipică de ficat – 4,
- enuclearea hemangiomului – 6,
- alcoolizarea tumorii – 1,
- omentohepatopexia – 2.

Rezecția atipică de ficat a fost indicată în cazurile localizării câtorva hemangioame în diferite segmente învecinate; enuclearea – în localizarea marginală supcapsulară; omentopexia – la 2 pacienți cu hemangioame multiple de dimensiuni mari și imposibilitatea efectuării intervenției chirurgicale radicale. Alcoolizarea a fost aplicată la 1 bolnav cu hemangioame multiple de dimensiuni medii.

În perioada postoperatorie timpurie, la 2 pacienți s-au format fistule biliare externe cu biliragie, care s-au închis de sine statator în decurs de 10 zile. Durata medie de spitalizare a constituit 12 zile. Examenul histologic a constituit diagnosticul final. Tratamentul conservativ a constat într-un regim corect de viață, cu limitarea efortului fizic, a procedurilor termale; medicație hormonală, administrarea profilactică a hepatoprotectoarelor. Bolnavilor li se recomandă control dinamic ultrasonografic de 2 ori pe an.

Concluzii

Diagnosticul complex al hemangioamelor se efectuează în următoarea ordine: examen obiectiv, ultrasonografie, ecografie Doppler-color, tomografie computerizată a cavității abdominale.

Tactica de tratament chirurgical este justificată la pacienți cu localizarea periferică a hemangioamelor, în cazul dimensiunilor lor mari, când este pericolul eruperii cu hemoragii profuze.

Enuclearea hemangioamelor, ca intervenție organomenajantă, este o operație cu pierderi sangvine minimale și constituie metoda optimă de tratament chirurgical.

Pacienții cu angiomatoză care nu necesită tratament chirurgical urmează a fi supuși investigațiilor de dispensar o dată pe an, cu un curs de tratament profilactic.

Bibliografie

1. Гальперин Э.И. *Диагностика и лечение кавернозных гемангиом печени*. В: Хирургия, 1984, с. 61-64.
2. Завенян З.С. *Тактические подходы к хирургическому лечению очаговых заболеваний печени*. В: Хирургия, 2004, с. 54-58.
3. Котляров П.М. *Возможности УЗ диагностики в определении природы объёмного поражения печени*. В: Медицинская радиология, 1990, с. 14-17.
4. Рудаков В.А. *Хирургическая тактика при гемангиомах печени в зависимости от локализации и объёма поражения*. В: Анналы хирургической гепатологии, 1996, т. 1, с. 246-247.
5. Чардаров Н.К., Ганиев Ф.А., Багмет Н.И. *Гемангиомы печени: хирургический взгляд. Обзор литературы*. В: Анналы хирург. гепатологии., 2012, т. 17, № 1, с. 86-93.
6. Bruneton I.N. *Ultrasonography of hepatic cavernous haemangiomas*. In: Brit. J. Radiol., 1983, vol. 56, p. 791-795.
7. Freeny P.C., Vimont T. R. *Cavernous hemangioma of the liver – ultrasonography, arteriography and computed tomography*. In: Radiology, 1979, vol. 132, p. 143-148.
8. Tafagi H. *Diagnosis and management of cavernous hemangioma of the liver*. In: Semin. Surg. Onco, 1985, vol. 26, № 2, p. 12-22
9. Trastek V.F., Van Heerden I.A. *Cavernous hemangioma of the liver: resect or observe?* In: Amer. J. Surg., 1983, vol. 145, № 1, p. 49-53.

Sergiu Pisarencu, dr. med, cercetător științific superior

Catedra Chirurgie nr. 2, LCȘ Hepatochirurgie,
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Aleco Russo 11,
mob. 079452403

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: BLAME THE GUT MICROBIOTA – THE ORIGINAL PATHOGENETIC MECHANISMS?

Angela PELTEC,

Department of Internal Medicine,
Gastroenterology and Hepatology
University of Medicine and Pharmacy
“Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova

Summary

In the past decade, a growing body of research functionally links the intestinal microbiota with the development of steatosis and with the progression to NASH. The composition of the microbiota directly influences calorie extraction, body fat composition, and body weight. Microbiota dysbiosis can promote NASH both by decreasing choline levels and increasing toxic methylamines. Bile acids may be further crucial factors linking gut microbiome composition, dysmetabolism and liver damage in NAFLD. Intestinal microflora produces a number of potentially hepatotoxic compounds such as ethanol, phenols, ammonia, which generate of reactive oxygen species and consequently liver inflammation.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, gut microbiota, gut-liver axis.

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени: причастна ли кишечная микрофлора – оригинальные патогенетические механизмы?

В последнее десятилетие все больше исследований связывают влияние кишечной микрофлоры на развитие стеатоза и на прогрессию стеатогепатита. Состав микрофлоры непосредственно влияет на количество калорий, извлечённых из пищи, на состав жира и на вес тела. Кишечный дисбиоз индуцирует стеатогепатит, уменьшая уровень холина и увеличивая количество токсических метаболитов холина (метиламины). Желчные кислоты играют решающую роль во взаимосвязи кишечной микрофлоры с повреждением печени при стеатогепатите. Микрофлора кишечника производит гепатотоксичные вещества, такие как этанол, фенолы и амоний, которые генерируют активные формы кислорода и провоцируют повреждение печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени, кишечная микрофлора, кишечно-печеночная ось.

Introduction

The gut microbiota is now considered as a major metabolic internal organ, composed of $> 10^{14}$ microorganisms and containing a second genome (named the metagenome), which is up to 100–400 times that of humans [6]. Culture-independent, large-scale tools [7] and associated projects such as the Human Microbiome Project [8] or the MetaHit consortium [6] have enabled major breakthroughs in the understanding of gut microbiota composition and functions in different pathological conditions. Data suggest an important impact of the gut microbiota on health [9] and in the pathogenesis of certain inflammatory and metabolic [10] diseases such as type 2 diabetes [11] and obesity. Recent literature also points to a potential role in the development of NAFLD.

A close interplay exists between the gut and liver, named “gut-liver axis”. The functional relationship between the liver and the gastrointestinal tract is highlighted by multiple important physiological processes that intimately interconnect these organs. The term gut–liver axis in its present lexicon was introduced in 1978 by *Volta et al.* [1] in relation to the production of IgA antibodies directed against intestinal microorganisms and food antigens in liver cirrhosis. Since then the scientific literature has produced a body of widely cited articles functionally linking the 2 organs [2] in health and disease.

The liver, the largest organ in the body, has a dual blood supply. The hepatic artery, which arises from the celiac artery, supplies oxygenated blood to the liver, and the portal vein conducts venous blood from the intestines and the spleen. Approximately 75% of hepatic blood flow is derived from the hepatic portal vein (1000–1200 mL/min), and therefore, the liver is constantly exposed to nutrients, toxins, food-derived antigens, microbial products, and microorganisms derived from the intestinal tract

[5]. The relation between the gut and liver has been based on the evidence that beneficial substances produced by the liver are absorbed by the gut and more than 70% of the blood liver supply derives from the portal vein, the direct venous outflow of the intestine [12]. An impaired gut barrier exposes the liver to gut-derived toxic factors, and a disrupted liver physiology may prompt gut dysfunction. A key role in the maintenance of gut-liver axis health has been attributed to intestinal bacteria.

The human gastrointestinal tract, particularly the large bowel, contains 10–100 trillion bacteria and approximately 500–1500 different bacterial species of the human body [3]. The intestinal microflora consists of a dynamic mixture of microbes that quantitatively and qualitatively greatly differ among species and individuals [14]. In addition, surface-adherent and luminal microbial populations also differ; indeed, the ratio of anaerobes to aerobes is lower at the mucosal surfaces than in the lumen [15]. Life style, age, dietary habits, exposure to antibiotics, and host genotype play essential roles in the composition of the intestinal microflora [4]; moreover, disruption of the delicate balance that represents the ecosystem of bacterial communities of the gastrointestinal tract can lead to severe metabolic and inflammatory pathologies. Humans and intestinal bacteria have developed an adaptive commensal relationship supported by the synergistic interplay of multiple intestinal defence mechanisms, including luminal factors, inhibition of mucosal attachment, prevention against penetration and immunological clearance mechanisms.

During the last decades non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become one of the most common forms of chronic liver disease [16]. It includes a wide spectrum of pathological liver conditions, ranging from simple hepatic fat accumulation to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with or without fibrosis, which can eventually progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [17]. The pathogenesis of NAFLD has not been well understood. Like other complex diseases, both genes and environment contribute to NAFLD. Recently, there has been a growing body of evidence to implicate gut microbiota in NAFLD. [18]. Here we reviewed the current understanding of gut microbiota and its potential mechanisms in the pathogenesis of NAFLD and gut microbiota modulation as a new therapeutic strategy in NAFLD.

NAFLD and Gut Microbiota

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of chronic liver disease in Western societies, with a prevalence ranging from 20% to

40% in the general population. Clinical importance of NAFLD has grown in recent years, mainly in consequence of the obesity epidemics, sedentary habits and high calorie diet adopted by people of Western countries, reflecting the increase in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases.

While most patients with NAFLD remain asymptomatic, 20% progress to develop nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which in turn can lead to cirrhosis, portal hypertension, hepatocellular carcinoma (HCC), and increased mortality. NASH can be classified as primary NASH (associated with obesity, type 2 diabetes (T2DM), and hyperlipemia) and secondary NASH (occurring after pharmacological interventions, parenteral nutrition, jejunioileal bypass surgery, or Wilson's disease). Despite its high prevalence, factors leading to progression from NAFLD to NASH remain poorly understood.

According to the classical theory, NASH develops in two steps:

- first the healthy liver become steatotic as a consequence of insulin resistance that, in turn, increases the transport of fatty acids from adipose tissue;
- second, additional insults, such as bacterial lipopolysaccharide (LPS) - gut-derived factors, induce oxidative stress by generation of reactive oxygen species, increased lipid peroxidation, and production of cytokines, particularly TNF α , that sustain liver damage [20].

In the past decade, a growing body of research functionally links the intestinal microbiota with the development of steatosis (first hit) and with the progression to NASH (second hit). A recent theory suggests that, because simple hepatic steatosis is a benign process in the majority of patients, NASH might be a separate disease with a different pathogenesis. Many hits, especially gut-derived and adipose tissue-derived factors, may act in parallel and finally result in liver inflammation [21].

Gut Microbiota may promote NASH through several mechanisms:

1. Promotes obesity by increased capacity to extract and subsequently store energy from food.
2. Alteration of gut permeability which provoke low-grade inflammation and immune disturbance.
3. Microbiota dysbiosis induces decreasing choline levels and increasing amount of toxic metabolites of choline.
4. Modification of bile acid metabolism.
5. Microbiome composition influences increasing endogenous ethanol production.

A. Gut microflora may promote obesity by increased capacity to extract and subsequently store energy from food

Calorie intake of Western society diets is a key determinant of metabolic syndrome. The gut microbiota is able to process otherwise indigestible dietary polysaccharides [22–24] into short-chain fatty acids [25] that can subsequently be absorbed by the intestine. Moreover, the gut microflora directly impacts gene regulation to favor increased storage into adipose tissue. Experiments comparing the feces of obese and lean individuals demonstrated that the level of short-chain fatty acids was higher in the obese whereas residual calories from food were concomitantly reduced. The microbiota from obese animals displayed increased capacity to extract and subsequently store energy compared with that of lean animals [25, 26].

In obese populations with a high prevalence of obesity-related disease, the overall number of gut microbiota was reduced. Likewise, children from rural Africa displayed increased microbiota richness and biodiversity than same-age healthy children from Western Europe [27].

The microbiota composition differs in obese and lean individuals, with increased Bacteroidetes and decreased Firmicutes levels in the obese although they ingested the same amount of food suggesting that Bacteroidetes may be responsive to calorie intake [28]. Ravussin et al. suggested that the increase in fat content rather than weight modifications drove the increase in numbers of Firmicutes [29].

Long-term dietary habits have a profound effect on the human gut microbiota and therefore on potential deleterious metabolic outcomes [31]. It has been proposed that the human gut microbiota should be divided into three Enterotypes, which can be compared with blood types, have been identified based on studies of the microbiome in different large groups of patients. Each suggested enterotype is dominated by a different genus—Bacteroides, Prevotella, or Ruminococcus [36]. These Enterotypes differ according to the abundance of the three dominant genera, each of them able to process certain types of nutrients [30]. **Enterotype 1**, enriched in Bacteroides spp., has been associated with diet rich in protein and animal fat (Western diet); **Enterotype 2** (dominated by Prevotella spp.) is associated with the consumption of a diet rich in carbohydrates/fiber.

These findings indicate that the composition of the microbiota directly influences calorie extraction, body fat composition, and body weight. In humans, several lines of evidence now correlate the composition of the intestinal microbiota with

multiple metabolic and inflammatory parameters as well as dietary habits [32]. Taken together, these studies show that the composition of the microbiota is a critical player in the metabolic status of the host and its disturbance is associated with metabolic abnormalities that are associated with the “first hit” (steatosis) during NAFLD pathogenesis.

B. Alteration of gut permeability (leaky gut) by the gut microflora induce low-grade inflammation and immune disbalance

The gut epithelium plays a central role in demarcating microbes in the gut from the host immune system. Gut epithelial cells are linked to one another with tight junctions, which play a pivotal role in maintaining intestinal barrier integrity. NAFLD and steatohepatitis have been associated with small intestinal bacterial overgrowth and increased intestinal permeability [33].

Furthermore, both gut permeability and the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth correlated with the severity of steatosis, although not with the presence of NASH [34]. Interestingly, patients with NAFLD were reported to have significantly increased gut permeability and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) when compared with healthy individuals, suggesting that overgrowth of the intestinal bacterial flora gut could lead to bacterial translocation, portal endotoxemia, and ultimately hepatic injury. More recently, *Gabele et al.* have presented novel experimental evidence about the association between impaired intestinal barrier function and hepatic fibrogenesis and inflammation [35].

All together these data support the theory that disturbances in the homeostasis between bacteria and host at the intestinal epithelial cell level lead not only to altered intestinal barrier but also promote bacterial translocation from the gut into the portal circulation, further inducing liver damage.

C. Altered dietary choline metabolism

Choline is an important phospholipid component of the cell membrane, and a key partner of fat metabolism in the liver, which promotes lipid transport from the liver. A choline-deficient diet induces liver steatosis. Moreover, the establishment of fatty liver conditions in subjects on choline-depleted diet was associated with an imbalance in the composition of Gammaproteobacteria/Erysipelotrichi classes. Hence, microbiota dysbiosis can promote NASH both by decreasing choline levels and increasing toxic methylamines. Enzymes produced by the gut microflora catalyse the conversion of dietary choline into toxic methylamines. The uptake by the liver of those amines can induce liver inflammation.

D. Modification of bile acid metabolism

Bile acids may be further crucial factors linking gut microbiome composition, dysmetabolism and liver damage in NAFLD. Representing the main components of bile, bile acids are secreted into the duodenum and work to emulsify liposoluble dietary nutrients to facilitate their digestion and absorption. They also have a strong antimicrobial activity. Bile acids damage bacterial cell membranes by interacting with membrane phospholipids, which results in bactericidal activity. Dietary fats (high in saturated fat), by promoting changes in host bile acid composition, can markedly alter conditions for gut microbial assemblage, resulting in dysbiosis. Reciprocally, the gut microbiota is able to modulate bile acid metabolism, through farnesoid X receptor stimulation. By modifying bile acid metabolism gut flora could therefore contribute indirectly to the development of NAFLD. In fact, bile acids have a central role in digestion, absorption of liposoluble diet fraction and in cholesterol homeostasis; they further regulate lipid and glucose metabolism, thus playing an important role in insulin resistance. Bile acid metabolism may also be affected by the range and activity of the gut microbiota.

E. Microbiome composition influences increasing endogenous ethanol production

Intestinal microflora produces a number of potentially hepatotoxic compounds such as ethanol, phenols, ammonia, which are delivered to the liver by the portal circulation. Those compounds activate Kupffer cells and stimulate their production of nitric oxide and cytokines. Acetaldehyde and acetate are two major metabolites of ethanol. While acetate is a substrate for fatty acid synthesis, acetaldehyde may lead to the production of reactive oxygen species (ROS). This could be involved in liver injury by contributing to the disruption of intestinal barrier function and to the two-hit mechanisms of NASH. *Zhu et al.* observed an increase of alcohol-producing bacteria in the gut microbiota of children with NASH, associated with an elevated blood alcohol concentration, without dietary alcohol consumption [37]. Interestingly, changes in Enterobacteria seem to be a frequent feature in obesity and weight changes. Importantly, this endogenously produced alcohol has a well-established role in the generation of ROS and consequently liver inflammation. Moreover, this could participate in the increase of gut permeability.

Conclusion

The evidence presented here demonstrates that obese patients have altered gut microbiota with an increase in the relative proportion of Bac-

teroidales and Clostridiales. The composition of the microbiota directly influences calorie extraction, body fat composition, and body weight.

Bacterial overgrowth and increased intestinal permeability are observed in patients with NAFLD. Disturbances in the homeostasis between bacteria and host at the intestinal epithelial cell level lead to altered intestinal barrier and promote bacterial translocation from the gut into the portal circulation, further inducing liver damage.

Microbiota dysbiosis can promote NASH both by decreasing choline levels and increasing toxic methylamines. The uptake by the liver of those amines can induce liver inflammation.

Bile acids may be further crucial factors linking gut microbiome composition, dysmetabolism and liver damage in NAFLD. Dietary fats (high in saturated fat), by promoting changes in host bile acid composition, can markedly alter conditions for gut microbial assemblage, resulting in dysbiosis. By modifying bile acid metabolism gut flora could therefore contribute indirectly to the development of NAFLD.

Intestinal microflora produces a number of potentially hepatotoxic compounds such as ethanol, phenols, ammonia, which are delivered to the liver by the portal circulation. This endogenously produced alcohol has a well-established role in the generation of reactive oxygen species and consequently liver inflammation. We are convinced that the future evaluation of all of these pathophysiologic processes will guide efforts to develop new therapies for NAFLD.

Bibliography

- Volta U., Bonazzi C., Bianchi F.B. et al. *IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis*. In: Ric. Clin. Lab., 1987; nr. 17, p. 235–242.
- Ilan Y. *Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis*. In: World J. Gastroenterol., 2012; nr. 18, p. 2609–2618.
- Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K. & Knight R. *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*. In: Nature, 2012; nr. 489, p. 220–230.
- Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., Power S.E., O'Connor E. M., Cusack S. et al. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. In: Nature, 2012; nr. 488, p. 178–184.
- Miyake Y., & Yamamoto K. (2013). *Role of gut microbiota in liver diseases*. In: Hepatology Research, 2013; nr. 43(2), p. 139–146.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. In: Nature, 2010; nr. 464, p. 59–65.
- Weinstock G.M. *Genomic approaches to studying the human microbiota*. In: Nature, 2012; nr. 489, 250–256.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. *The human microbiome project*. In: Nature, 2007; nr. 449, p. 804–810.
- Thomas L.V., Ockhuizen T. *New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report*. In: Br. J. Nutr., 2012; nr. 107(Suppl. 1), p. S1–13.
- Harris K., Kassis A., Major G., Chou C.J. *Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders?* In: J. Obes., 2012; 879151.
- Serino M., Luche E., Gres S. et al. *Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota*. In: Gut, 2012; nr. 61, p. 543–553.
- Son G., Kremer M., Hines I.N. *Contribution of gut bacteria to liver pathobiology*. In: Gastroenterol. Res. Pract., 2010, Jul. 28.
- Guarner F., Malagelada J.R. *Gut flora in health and disease*. In: Lancet, 2003; nr. 361(9356), p. 512–519.
- Abt M.C., Artis D. *The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis*. In: Curr. Opin. Gastroenterol., 2009; nr. 25(6), p. 496–502.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. *Diversity of the human intestinal microbial flora*. In: Science, 2005; nr. 308 (5728), p. 1635–1638.
- Day C.P. *Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem*. In: Clinical Medicine, 2011; nr. 11, p. 176–178.
- Brunt E.M. *Pathology of nonalcoholic fatty liver disease*. In: Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2010; 7, p. 195–203.
- Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. *Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease*. In: Hepatology, 2009; nr. 49, p. 1877–1887.
- Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R. et al. 2003. *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. In: Hepatology, nr. 37, p. 917–923.
- Law K., Brunt E.M. *Nonalcoholic fatty liver disease*. In: Clin. Liver Dis., 2010; nr. 14(4), p. 591–604.
- Tilg H., Moschen A.R. *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis*. In: Hepatology, 2010; nr. 52(5), p. 1836–1846.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. In: Nature, 2006; nr. 444, p. 1027–1031.
- Sonnenburg J.L., Xu J., Leip D.D. et al. *Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont*. In: Science, 2005; nr. 307, p. 1955–1959.
- Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. *Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome*. In: Science, 2006; nr. 312, p. 1355–1359.
- Topping D.L., Clifton P.M. *Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides*. In: Physiol. Rev., 2001; nr. 81, p. 1031–1064.
- Schwiertz A., Taras D., Schafer K. et al. *Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects*. In: Obesity (Silver Spring), 2010; nr. 18, p. 190–195.
- De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa*. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010; nr. 107, p. 14691–14696.
- Clarke S.F., Murphy E.F., Nilaweera K. et al. *The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights*. In: Gut Microbes, 2012; nr. 3, p. 186–202.

29. Ravussin Y., Koren O., Spor A. et al. *Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice*. In: Obesity (Silver Spring), 2012; nr. 20, p. 738–747
30. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. *Enterotypes of the human gut microbiome*. In: Nature, 2011; nr. 473, p. 174–180.
31. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes*. In: Science, 2011; nr. 334, p. 105–108.
32. Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S. et al. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. In: Nature, 2012; nr. 488, p. 178–184.
33. Artis D. *Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut*. In: Nat. Rev. Immunol., 2008; nr. 8, p. 411–420.
34. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. *Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease*. In: Hepatology, 2009; nr. 49, p. 1877–1887.
35. Gabele E., Dostert K., Hofmann C. et al. *DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH*. In: J. Hepatol., 2011; nr. 55, p. 1391–1399.
36. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. *Enterotypes of the human gut microbiome*. In: Nature, 2011; nr. 473, p. 174–180.
37. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. *Characterization of the gut microbiome in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH*. In: Hepatology, 2013; nr. 57(2), p. 601–609.

Angela Peltec, dr. med., asistent universitar
Chişinău, str. Testemiţanu 29
Tel. 373 22 403529, Mob. 373 79435493
E-mail: apeltec@yahoo.com

GAMA-GLUTAMILTRANSFERAZA CA FACTOR DE RISC CARDIOVASCULAR: MIT SAU REALITATE?

Angela PELTEC,
Departamentul de Medicină Internă,
Gastroenterologie și Hepatologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemiţanu”

Summary

Gamma-glutamyltransferase as risk factors for cardiovascular disease: myth or reality

Gamma-glutamyltransferase is an established liver function test and a sensitive marker of hepatic inflammation. Recent studies have focused increasing attention on the usefulness of GGT as a predictor of cardiovascular disease. As a result, identifying higher than expected GGT levels should alert the physician to study patients more detailed, with the hopeful

outcome of preventing unnecessary cardiac-related events and deaths in future years.

Keywords: *gamma-glutamyltransferase, cardiovascular disease, risk factors, liver steatosis.*

Резюме

Гамма-глутамилтрансфераза как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: мифы и реальность

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) является признанным печёночным тестом и чувствительным маркером печеночного воспаления. В последних исследованиях все большее внимание было сосредоточено на использовании ГГТ как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, определение повышенного уровня ГГТ должно побудить врача к детальному исследованию пациента с целью предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти в последующие годы.

Ключевые слова: *гамма-глутамилтрансфераза, сердечно-сосудистые заболевания, фактор риска, стеатоз печени.*

Introducere

Gama-glutamyltransferaza (GGT) este enzima responsabilă pentru catabolismul extracelular al glutatationului – principalul antioxidant tiolic din celulele mamiferelor. GGT este situat pe membranele celulelor cu activitate secretoare sau absorbtivă ridicată, cum ar fi ficatul, rinichii, pancreasul, intestinul, inima, creierul și prostata [3]. Activitatea serică a GGT este afectată de factori genetici și de mediu [17]. GGT este un test enzimatic al funcției hepatice de generația a doua, care a fost inițial folosit ca un marker sensibil al inflamației hepatice.

Modificări ale concentrației GGT au fost raportate într-o mare varietate de condiții clinice, inclusiv în patologia pancreatică, infarctul miocardic, insuficiența renală, bolile pulmonare obstructive cronice, diabetul zaharat și alcoolism [1, 6, 14]. Modificări ale concentrațiilor serice ale GGT sunt, de asemenea, găsite la pacienți care utilizează medicamente cum ar fi fenitoina și barbituricele, precum și la persoanele cu aport crescut de carne [7].

Pe lângă utilizarea în diagnostic, nivelul GGT serice are o semnificație epidemiologică substanțială. Este cunoscut faptul că nivelul GGT crește, independent de consumul de alcool, cu vârsta și alte condiții patologice, cum ar fi diabetul zaharat [4], obezitatea [15] și insuficiența cardiacă congestivă. Diferite studii arată o asocieră pozitivă între nivelul de GGT serică și: 1) indicele de masă corporală, consumul de alcool, fumatul; 2) nivelul lipoproteinelor totale și lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL), colesterolului seric, acidului uric, trigliceridelor serice; 3) frecvența bătailor cardiace, nivelului tensiunii

arteriale sistolice și diastolice, folosirea medicamentelor antihipertensive, prezența patologiei cardiace de natură ischemică preexistentă, diabetul zaharat, utilizarea contraceptivelor orale și menopauza (femeile gravide au valori mai mici de GGT) [16].

În această revistă a literaturii vom analiza proprietățile biochimice și metabolice ale GGT, aplicabilitatea lui ca marker al steatozei hepatice și vom descrie rolul posibil în patogeneza sindromului metabolic, diabetului zaharat tip 2 și a bolilor cardiovasculare (BCV) ulterioare, propunând strategii terapeutice pentru ameliorarea steatozei hepatice și a riscurilor asociate.

GGT ca marker al patologiei hepatice

Nivelul seric al GGT este semnificativ crescut în bolile hepatobiliare, cu cele mai mari valori în sindromul colestatic [18]. GGT a fost investigată și adoptată ca un test funcțional hepatic sau enzimă hepatică în anii '60-70 ai secolului trecut. Acesta este un test sensibil, valorile lui fiind anormale la majoritatea pacienților cu boli hepatice, indiferent de cauză, cu toate că valori mai mari se găsesc la pacienții cu coleastăză.

Primele studii clinice au arătat o prevalență ridicată a GGT anormale la pacienții cu cancer hepatic primar sau secundar. Nivelul ridicat al GGT asociat cu hepatocarcinomul poate fi pozitiv la bolnavii cu hepatom, care au valoarea normală a alfa-fetoproteinei. GGT poate fi utilă în detectarea, monitorizarea sau chiar precizarea hepatocarcinomului, dar până acum nu există rezultate suficiente care să sugereze o sensibilitate ridicată a acestei metode.

Steatoza hepatică

Ficatul gras nonalcoolic (FGNA) reprezintă depunerea în exces a grăsimii în ficat, fiind strâns asociat cu creșterea nivelului de GGT, ceea ce explică relațiile epidemiologice dintre GGT și obezitate, rezistența la insulină, diabet și ficat gras [8-10]. Mecanismele prin care creșterea GGT este legată de steatoza hepatică nu au fost determinate. *Ortega și colab.* [12] consideră că grăsimea din ficat ar putea provoca alterarea hepatocitelor, care ar stimula sinteza de GGT. Și invers, excesul de grasime în ficat ar putea spori stresul oxidativ, ceea ce duce la excesul de glutatation, cu o creștere compensatoare în sinteză a GGT. În cele din urmă, o producție GGT mai mare ar putea fi secundară unei inflamații hepatice moderate, induse de steatoza hepatică.

Tulburările metabolice

The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP) a propus o definiție a sindromului metabolic, care include prăguri pentru cinci variabile ușor de măsurat, legate

de rezistența la insulină: circumferința abdominală, nivelul trigliceridelor, nivelul de colesterol HDL, nivelul glicemiei «à jeun» și al tensiunii arteriale [2]. Există dovezi că ficatul, care este principala sursă de GGT serică, reprezintă un organ-cheie în dezvoltarea sindromului metabolic. Relațiile dintre GGT serică, obezitate și alte tulburări metabolice, cum ar fi tulburarea nivelului glicemiei, hipertrigliceridemia și diminuarea nivelului HDL colesterolului, permit folosirea nivelului crescut al GGT ca predictor al dezvoltării sindromului metabolic și diabetului zaharat de tip II. O altă asociere importantă între GGT și sindromul metabolic este constatarea că nivelul crescut de GGT se întâlnește la persoanele obeze, în special la cei cu obezitate abdominală. Legătura dintre GGT și sindrom metabolic se extinde la o asociație între niveluri ridicate ale GGT în cazul hipertensiunii arteriale. Astfel, se pare că toate componentele principale ale sindromului metabolic sunt legate de creșterea GGT serice.

Bolile cardiovasculare

Nivelul GGT serice are un impact de prognostic al evenimentelor fatale în formele cronice ale bolii coronariene, insuficiența cardiacă congestivă și accidentele vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice. Acest lucru s-a dovedit a fi adevărat pentru ambele sexe, cu o relație clară doză – răspuns și cu o semnificație puternică de prognostic pentru GGT, mai ales la persoanele tinere. Din păcate, mecanismul prin care GGT este asociat cu bolile cardiovasculare nu este elucidat.

Deși mecanismul care stă la baza acestei asocieri rămâne în mare parte necunoscut, nivelul GGT serice poate fi asociat cu aceste condiții patologice printr-un mecanism legat de stresul oxidativ. Multe studii experimentale au arătat că GGT joacă un rol important în sistemele antioxidante de apărare la nivel celular [5].

Mai mult decât atât, nivelul fierului hemic din alimente este asociat pozitiv cu concentrațiile plasmatice de GGT, întrucât nivelul antioxidantilor din alimente, mai ales al vitaminei C și beta-carotenului, este invers asociat cu nivelul GGT serice [7].

Deși nu există nici o îndoială cu privire la utilizarea GGT în monitoringul funcției hepatice, în prezent există date că GGT are o implicare directă în formarea plăcii aterosclerotice [13]. Gama-glutamyltransferaza ar putea avea un rol în patogeneza aterosclerozei: activitatea GGT a fost detectată în plăcile ateromatoase ale arterelor carotide și coronariene și s-a demonstrat că hidroliza glutatationului de către GGT poate declanșa oxidarea catalizată de fier al lipoproteidelor de densitate mică (LDL), precum și producerea speciilor reactive de oxigen. Aceste evenimente joacă un rol central în evoluția aterosclerozei: formarea fibrozei

în placă, apoptoza elementelor celulare ale leziunii, erodarea și rupura plăcii, creșterea agregării plachetare și apariția trombozei.

Rolul posibil al GGT în progresarea aterosclerozei ne sugerează ideea că valoarea sa predictivă este cel puțin parțial independentă de consumul de alcool autoraportat. Totodată, a fost confirmat faptul că consumul de alcool are un efect protector în infarctul miocardic [19].

Cu toate acestea, disponibilitatea largă și costurile mici ale screeningului, permit identificarea nivelului crescut al GGT la persoanele sănătoase, ceea ce ar trebui să alerteze medicul pentru a studia acești pacienți mai detaliat, cu scopul de a preveni evenimentele cardiovasculare nedorite și consecințele lor în viitor [11].

Concluzii

Studiile epidemiologice arată că GGT este un marker adecvat de bolii ficatului gras, în cazul în care factorii cunoscuți, care provoacă o creștere a GGT, au fost excluși (de exemplu, consumul de alcool, hepatita de etiologie virală tipurile B și C).

Nivelul GGT în limita maximă de referință a fost dovedit a fi un biomarker independent puternic pentru sindromul metabolic (sindromul de rezistență la insulină), care este asociat cu o cascadă de anomalii în sistemul redox al tiolului. GGT este, de asemenea, un marker independent de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Acesta a fost corelat pozitiv cu vârsta, sexul, nivelul trigliceridelor, al tensiunii arteriale, cu indicele de masă corporală, LDL, nivelul glicemiei „à jeun”, ingestia de etanol și fumatul, provocând creșterea riscului cardiovascular.

Se cer studii suplimentare pentru a evalua importanța globală a GGT, ca factor de risc pentru prezicerea dezvoltării sindromului metabolic și a bolilor cardiovasculare.

Bibliografie

1. Emdin M., Pompella A., Paolicchi A. *Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque*. In: *Circulation*, 2005; nr. 112, p. 2078-2080.
2. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. In: *JAMA*, 2001; nr. 285, p. 2486-2497.
3. Green R.M., Flamm S. *AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests*. In: *Gastroenterology*, 2002; nr. 123, p. 1367-1384.
4. Karlson B.W., Wiklund O., Hallgren P., Sjolind M., Lindqvist J., Herlitz J. *Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischemia*. In: *J. Intern. Med.*, 2000; nr. 247, p. 449-456.

5. Karp D.R., Shimooku K., Lipsky P.E. *Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death*. In: *J. Biol. Chem.*, 2001; nr. 276, p. 3798-3804.
6. Lee D.H., Jacobs D.R. Jr., Gross M. et al. *Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study*. In: *Clin. Chem.*, 2003; nr. 49, p. 1358-1366.
7. Lee D.H., Steffen L.M., Jacobs D.R. *Association between serum gamma-glutamyltransferase and dietary factors: CARDIA study*. In: *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; nr. 79(4), p. 600-605.
8. Malnick S.D., Beergabel M., Knobler H. *Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder*. In: *QJM*, 2003; nr. 96, p. 699-709.
9. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. In: *Diabetes*, 2001; nr. 50, p. 1844-1850.
10. Marchesini G., Forlani G. *NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 35, p. 497-499.
11. Mason J.E., Starke R.D., Van Kirk J.E. *Gamma-Glutamyltransferase: A Novel Cardiovascular Risk BioMarker*. In: *Prev. Cardiol.*, 2010; nr. 13, p. 36-41.
12. Ortega E., Koska J., Salbe A.D., Tataranni P.A., Bunt J.C. *Related Articles, 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.
13. Paolicchi A., Emdin M., Ghiozeni E. et al. *Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity*. In: *Circulation*, 2004; nr. 109, p. 1440.
14. Pompella A., Emdin M., Passino C., Paolicchi A. *The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases*. In: *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004; nr. 42, p. 1085-1091.
15. Rantala A.O., Lilja M., Kauma H. et al. *Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome*. In: *J. Intern. Med.*, 2000; nr. 248, p. 230-238.
16. Ruttman E., Brant L.J., Concin H., Diem G., Rapp K., Ulmer H. *Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163944 Austrian adults*. In: *Circulation*, 2005; nr. 112, p. 2130-2137.
17. Whitfield J.B., Zhu G., Nestler J.E., Heath A.C., Martin N.G. *Genetic covariation between serum gamma-glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors*. In: *Clin. Chem.*, 2002; nr. 48, p. 1426-1431.
18. Whitfield J.B. *Gamma-glutamyltransferase*. In: *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2001; nr. 38, p. 263-355.
19. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A. et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study*. In: *Lancet*, 2004; nr. 364, p. 937-952.

Angela Peltec, doctor în medicină

Departmentul de Medicină Internă, Gastroenterologie și Hepatologie, USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, str. Testemițanu 29, SCR

Tel. mob. 79435493

E mail: apeltec@yahoo.com

COLESTAZA INTRAHEPATICĂ ÎN SARCINĂ

Nicolae PROCA,

disciplina Gastroenterologie și Hepatologie, Clinica Medicală nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

Intrahepatic cholestasis of pregnancy

intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a pregnancy-specific liver disorder characterized by maternal pruritus in the third trimester, raised serum bile acids and increased rates of adverse fetal outcomes. The etiology of ICP is complex and not fully understood, but it is likely to result from the cholestatic effects of reproductive hormones and their metabolites in genetically susceptible women. Equally unclear are the mechanisms by which the fetal complications occur. This article reviews the epidemiology, clinical features, diagnosis, etiology and management of ICP.

Keywords: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, maternal pruritus, serum bile acids.

Резюме

Внутрипеченочный холестаз беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных называют также доброкачественным рецидивирующим холестазом беременности или зудом беременных. Этиология внутрипеченочного холестаза беременных неизвестна, заболевание проявляется обычно в третьем триместре беременности. Как правило, у матери заболевание протекает доброкачественно, однако при этом повышен риск преждевременных родов, мертворождения и развития патологических состояний плода. Холестаз рецидивирует при последующих беременностях и часто носит семейный характер. Применение урсодеоокси-холевой кислоты в III-м триместре беременности не только облегчает зуд и улучшает состояние матери, не вызывая при этом побочных эффектов, но и существенно улучшает прогноз для плода. В данной статье обсуждаем патогенетические механизмы клинических проявлений и, отталкиваясь от них, рассматриваем возможные подходы к лечению.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, зуд беременных, урсодеооксихолевая кислота.

Introducere

Deși primele comunicări despre sindromul de colestază la gravide au apărut cu 100 de ani în urmă, totuși până acum lipsesc teoriile unice despre etiologia și patogenia hepatozei colestatice în sarcină. Semnificația cunoașterii acestei afecțiuni constă în asocierea ei cu riscuri fetale precum nașterea prematură, mortalitatea fetală perinatală și stresul fetal. Această asociere face necesară cooperarea

interdisciplinară – între medicii-dermatologi, gastroenterologi, obstetricieni și pediatri. Scopul acestui articol este de a sublinia caracteristicile clinice, de laborator și managementul colestazei intrahepatice de sarcină, în vederea evitării riscurilor fetale.

Icterul la gravide cel mai des este determinat de patologia hepatică – de *icterul hepatic*, mai rar *subhepatic* și *suprahepatic*.

Icterul la gravide se poate diviza în 2 grupe mari: *I grupă* – icterul determinat de patologia sarcinii:

- colestaza intrahepatică la gravide,
- distrofia lipidică acută la gravide,
- icterul pe fond de gestoază,
- icterul cu vome excesive a gravidelor.

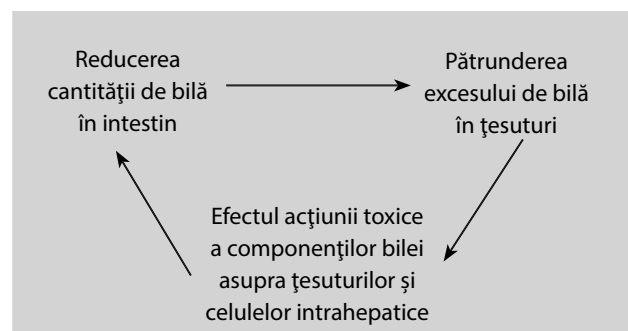
II grupă – icterul determinat de patologii concomitente:

- hepatitele acute virale (A, B, C, D, E, Epstein Bar, herpes tipurile I și II, citomegalovirus),
- hepatitele medicamentoase,
- hepatitele toxice, etanolice,
- obstrucția căilor biliare (icter mecanic),
- unele infecții bacteriene,
- unele infecții parazitare,
- sepsis,
- bolile cronice hepatice de diferită etiologie,
- anemiile hemolitice,
- hiperbilirubinemiile familiale nehemolitice ș.a.

Colestaza intrahepatică în sarcină este a doua cauză (după hepatitele acute virale) de apariție a icterului la gravide; ea are câteva sinonime: *pruritul gravidelor*, *hepatoza colestatică la gravide*, *colestaza recidivantă benignă la gravide*, *icterul idiopatic la gravide*.

Conform nomenclatorului de clasificări (revizia a X-a), colestaza intrahepatică în sarcină se încadrează în grupa O26.6. *Afectarea hepatică în sarcină, naștere și postnatală*.

Simptomele colestazei în sarcină pentru prima dată au fost descrise de F. Alfeld în 1883. Mai detaliat acest tip de colestază a fost descris în 1954 de A. Svanborg și L. Torling. La baza formării simptomelor clinice și de laborator ale colestazei în sarcină stau câțiva factori reflectați în figura ce urmează.

Factorii patogenetici ai colestazei intrahepatice

Factorii cauzali ai colestazei intrahepatice:

Colestaza hepatocelulară și cea canaliculară pot

fi condiționate de:

- Afectarea virală hepatică
- Afectarea etanolică hepatică
- Afectarea medicamentoasă și toxică a ficatului
- Insuficiența cardiacă de stază
- Dereglările metabolice
- Colestaza intrahepatică benignă recidivantă
- Colestaza intrahepatică la gravide
- Mucoviscidoza
- Insuficiență de $\alpha 1$ antitripsină etc.

Colestaza extralobulară are loc în cadrul cirozei biliare primitive, formei intrahepatice a colangitei sclerozante primare, atreziei biliare etc.

Colestaza intrahepatică de sarcină reprezintă o patologie colestatică benignă, care de obicei se dezvoltă în trimestrul III de sarcină (28-30 săptămâni); poate să se rezolve de sine stătător peste câteva zile după naștere; totodată, poate recidiva iarăși în timpul sarcinilor următoare.

Actualmente se discută mai multe teorii de dezvoltare a colestazei de sarcină printre care: hormonală, genetică, virală.

La baza teoriei *hormonale* stă creșterea nivelului de estrogeni și progesteron în organismul gravidei, în trimestrele II-III ale sarcinii. După părerea lui S. Sherlock, în timpul gravidității $17-\beta$ estradiolul, nimerind în canaliculul biliar, inhibă pompa de export a acizilor biliari, dereglând astfel transportul acizilor biliari în ducturile mai mari.

În ultimii ani, conform teoriei *genetice*, se consideră că în patogeneza colestazei intrahepatice la gravide un rol deosebit îl au mutațiile genetice, care codifică proteinele cu funcții de transport biliar (MDR3, BSEP, MPP2).

Modificările genelor care favorizează apariția CIG

Gena	Funcția genei	Consecințe
FIC1	Codează P-ATP-aza, enzimă transportor intracelular al aminofosfolipidelor	Sindrom Biller – ciroză hepatică în copilărie. Colestază intrahepatică benignă recidivantă
ABCB11	Codează translocaza canaliculară ATP-dependență, ce asigură transportul acizilor biliari din hepatocite	Colestază intrahepatică recidivantă benignă
MDR3/ABCB4	Codează fosfatidilcolintranslocaza canaliculară, transportor intracelular al fosfatidilcolinei	Colestază intrahepatică benignă recidivantă

Colestaza intrahepatică de sarcină apare la 1-2 din 1000 femei însărcinate și variază în funcție de regiunea geografică. Cea mai înaltă morbiditate printre gravide se întâlnește în Chile și Bolivia – 15%, în Franța, Elveția – 0.5%, în timp ce în țările scandinave cu mult mai frecvent (în Suedia până la 3%).

Clinica colestazei intrahepatice în sarcină

Simptomul clinic principal al colestazei de sarcină este **pruritul intens**, preponderent nocturn, cauzat de creșterea concentrației acizilor biliari în serul sangvin de 10-100 ori. Pruritul poate fi generalizat, dar cel mai des debutează pe palme, tălpi și într-o măsură mai mică pe față și gât. În medie, peste 4 săptămâni după debutul pruritului poate apărea icterul.

Alte simptome întâlnite în colestaza de sarcină pot fi: anorexia, urina întunecată, scaunul decolorat, dureri sub rebordul costal drept, infecție a tractului urinar, steatoree, scădere ponderală, deficitul vitaminelor liposolubile.

Pruritul, se intensifică mai mult noaptea, cu creșterea intensității spre sfârșitul sarcinii și dispariție în primele 2 săptămâni după naștere. În 20-25% cazuri, pe fondul pruritului apare icterul, care este însoțit de: decolorarea maselor fecale (albicioase), colorarea urinei (întunecată).

În cazurile colestazei de sarcină de lungă durată, pot apărea:

- deficitul de calciu, vitamină D, cu dureri în oase, miopatie și osteoporoză;
- deficitul vitaminei E, cu slăbiciuni în mușchi;
- deficitul vitaminei A, cu hiperkeratoză a pielii, xeroftalmie, „orbul găinilor” – hemeralopie;
- deficitul vitaminei K, sindrom hemoragic, hipoprotrombinemie.

După naștere toate simptomele legate de deficitul de vitamine treptat regresează.

În cazul sarcinilor repetate, la 60-70% din pacienții cu colestază intrahepatică este posibilă recidivarea patologiei. Iar în cazul unei evoluții îndelungate, colestaza de sarcină poate trece în: ciroză biliară primară, steatoză hepatică gravă, litiază biliară.

Prezența colestazei de sarcină se consideră un factor de risc pentru făt. Din datele literaturii se cunoaște că acizii biliari au acțiune uterotonică – trecând bariera placentară, duc la intoxicarea fătului. În 20-40% cazuri au loc nașteri premature. În 1-10% cazuri se dezvoltă moartea antenatală a fătului. Riscul crește începând cu săptămâna a 35-a de sarcină. La gravide cu colestază intrahepatică netratată fătul moare în $\approx 10\%$ cazuri, iar la cele tratate – în 0-2% cazuri.

Diagnosticul colestazei de sarcină

Diagnoza se bazează pe aprecierea parametrilor biochimici hepatospecifici, astfel obținând unele modificări, cum ar fi:

- concentrația crescută a acizilor biliari în ser poate fi primul și unicul indice patologic,
- fosfataza alcalină > 7–10 ori,
- bilirubina directă > 2–5 ori,
- GGTP > 2–5 ori,
- colesterolul > 2–5 ori,
- trigliceridele > 2–5 ori,
- transaminazele (ALT, AST) sunt în limitele normale sau puțin crescute, în unele cazuri maximal crescute. Caracteristică pentru colestaza de sarcină este creșterea nivelului ALT și AST în ziua 1-2 după naștere, legată de mărirea citolizei pe fond de hiperestrogenie;
- toți indicii biochimici, de regulă, se normalizează peste 2-6 săptămâni după naștere;
- la sfârșitul primei luni după naștere, scade nivelul colesterolului și al FA până la normă sau rămân puțin ridicate.

Nota bene! Prezența pruritului în absența erupțiilor cutanate la o femeie în trimestrele II-III de sarcină induce un diagnostic prezumtiv de colestază intrahepatică. Creșterea serică a acizilor biliari se consideră cel mai important marker pentru a prezice o colestază de sarcină.

Diagnosticul diferențial, de regulă, nu este dificil, mai ales la gravidele cu colestază recidivantă. Diagnosticul diferențial este mai dificil la acutizarea în timpul sarcinii a maladiilor cronice hepatice, care până la sarcină aveau o clinică asimptomatică (colangita sclerozantă primitivă, colangita sclerozantă, hepatitele cronice cu sindrom de colestază).

Efectuarea biopsiei hepatice în timpul sarcinii în așa cazuri, de regulă, nu este indicată, deoarece nu influențează tratamentul (și în colestaza intrahepatică de sarcină, și în maladiile cronice hepatice întreruperea sarcinii în trimestrul III nu este indicată).

Diagnosticul diferențial al colestazei intrahepatice în sarcină se stabilește în comparație cu:

1. Hepatitele acute și cronice de etiologie virală și de altă etiologie;
2. Infecția cu citomegalovirus;
3. Mononucleoza;
4. Colecistita calculoasă;
5. Colangiocarcinomul;
6. CBP;
7. Colangita sclerozantă;
8. Boli de piele;
9. Reacții alergice care se manifestă cu prurit cutanat;

10. Boala Wilson-Conovalov;
11. Hemocromatoza;
12. Deficitul de alfa-1 antitripsină.

În cazurile în care pruritul nu dispăre după naștere, e necesar de presupus ciroza biliară primitivă și de efectuat în dinamică: FA; GGTP; anticorpii antimitochondriali; IgM.

Tratamentul colestazei de sarcină

Este stabilit faptul că în tratamentul colestazei de sarcină un rol important îl are regimul alimentar:

- diminuarea în alimente a conținutului de grăsimi animale,
- substituirea grăsimilor animale cu cele vegetale de masă moleculară medie, deoarece pentru asimilarea lor practic nu sunt necesari acizii biliari și enzime pancreatice,

În CIG se recomandă:

- alimentație fracționată – de 4-5 ori/zi,
- reducerea conținutului de grăsimi, alimente prăjite, iuți,
- proteine până la 120 g/24 ore,
- se recomandă terciuri de hrișcă, ovăs, brânzică,
- vitamine din grupa B, acid folic, linoleic.

De asemenea, se recomandă enterosorbenți – eubicor câte 1-2 pliculițe x 3 ori/zi în formă de cursuri sau pe toată perioada sarcinii.

În anii precedenți, pentru tratamentul colestazei intrahepatice de sarcină se foloseau antihistaminele, fenobarbitalul, colesteramina și chiar dexametazona (în cazurile grave). La moment toate aceste remedii se consideră neefective și, mai mult ca atât, au efecte adverse.

Particularități terapeutice:

- *Antihistaminele* micșorează pruritul, însă nu acționează asupra markerilor biochimici ai colestazei.
- La fel *fenobarbitalul* în doze mici (15 mg 3-4 ori/zi) micșorează pruritul la 50% pacienți, însă nu are o acțiune pozitivă asupra metabolismului acizilor biliari în colestaza intrahepatică de sarcină.
- A fost o încercare de a trata colestaza intrahepatică de sarcină cu dexametazon (în doză 12 mg/24 ore, timp de 7 zile). S-a dovedit că în cazurile necomplicate, de gravitate ușoară a CIG, administrarea dexametazonului normalizează nivelul acizilor biliari și aminotransferazele, reduce cu mult pruritul. În același timp, luând în considerație acțiunea sistemică a glucocorticoizilor, administrarea lor în tratamentul CIG necesită studii și discuții adăugătoare.

- Micșorarea pruritului și nivelului acizilor biliari în serul sangvin în colestaza intrahepatică de sarcină se obține și la administrarea colesteraminei (3 gr x 4 ori/zi), în combinație cu fitamenadionom (10 mg s/c o dată în 5-7 zile) și acid folic (1 mg pe zi per os). Însă la moment este dovedit că colesteramina nu îmbunătățește indicii biochimici ai ficatului la gravidele cu CIG. O acțiune adversă a colesteraminei este: dereglarea absorbției grăsimilor, vitaminelor și a unor medicamente, cu dezvoltarea: steatoreei, micșorării asimilării în intestin a vitaminelor, mai ales a vitaminei K, și dereglarea coagulării sângelui. Colesteramina se recomandă de indicat în combinație cu vitamina K, sub controlul indicilor de coagulare a sângelui.

Luând în considerație faptul că la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină există un risc înalt de hemoragii după naștere (din cauza absorbției scăzute a vit. K), în tratament se recomandă de inclus vitamina K în injecții, cu 3 zile înainte de naștere și 3 zile după naștere.

O experiență bogată în ultimii 10 ani s-a acumulat în folosirea **AUDC** (*ursosan*) în tratamentul maladiilor însoțite de colestază, inclusiv în colestaza de sarcină. La moment este dovedit cert că AUDC nu are acțiuni adverse asupra fătului și poate fi folosit în colestaza de sarcină. AUDC este recomandat ca terapie de linia I în colestaza intrahepatică de sarcină.

AUDC (ursonan) posedă efectele:

- *Anticolectatic*, prin inhibiția secreției acizilor biliari toxici în bilă din contul legării concurente de către receptorii intestinali și stimulării exocitozei în hepatocite din contul activării a-proteinchinazei Ca-dependente, ceea ce induce reducerea acizilor biliari hidrofobi.
- *Coleretic* – induce colereza bicarbonat dependentă, astfel sporește evacuarea acizilor biliari hidrofobi în intestin.
- *Hepatoprotector* – încadrarea AUDC în stratul fosfolipidic membranal.
- *Litolitic* – reduce litogenitatea bilei, prevenind formarea calculilor.

Astfel, AUDC (*ursosan*) se va administra în doză de 10-15 mg/kg în 24 de ore seara, unimomentan, sau 1 caps. (250 mg) ziua și 1-2 caps. seara.

Folosirea AUDC este bine-venită și din considerentele că pacientele care au suportat colestază de sarcină au risc înalt de formare a calculilor biliari. AUDC este un preparat biologic sigur, care permite: ameliorarea esențială a evoluției sarcinii, prelungirea (normalizarea) duratei ei, asigurarea unei mase corporale mai mari a nou-născuților.

Concluzii

1. Colestaza intrahepatică de sarcină este o formă reversibilă de colestază, care apare la paciente cu predispoziție genetică în ultimele luni de sarcină. Ea se caracterizează clinic prin prurit și leziuni tegumentare exclusiv secundare.

2. Prezența CIG se consideră un factor de risc pentru făt: în 20-40% din cazuri au loc nașteri premature; în 1-10% cazuri se dezvoltă moartea antenatală a fătului.

3. Tratamentul recomandat în colestaza intrahepatică în sarcină este administrarea acidului ursodeoxicolic.

Bibliografie

1. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates*. In: *Hepatology*, 2004; nr. 40, p. 467-474.
2. Glantz A., Reilly S.J., Benthin L., Lammert F., Mattsson L.A., Marschall H.U. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine*. In: *Hepatology*, 2008; nr. 47, p. 544-551.
3. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. *Liver disease in pregnancy*. In: *Lancet*. Feb. 13, 2010; nr. 375(9714), p. 594-605.
4. Lammert F. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Lammert et al. In: *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, vol. 6, p. 123-132.
5. Lee R.H., Kwok K.M., Ingles S. et al. *Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy*. In: *Am. J. Perinatol.*, 2008; nr. 25, p. 341-345.
6. Lorente S., Montoro M.A. *Cholestasis of pregnancy*. In: *Gastroenterol. Hepatol.*, 2007; nr. 30 (9), p. 541-548.
7. Pusi T., Beuers U. *Intrahepatic cholestasis in pregnancy*. In: *Orphanet. J. Rare. Dis.*, 2007; nr. 2, p. 26.
8. Голованова Е.В., Петраков А.В. (2011). *Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени*. Тер. архив, 2, с. 33-39.
9. Подымова С.Д. *Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций*. В: *Гастроэнтерология, М.*, 2004, том 6, № 2, с. 18-24.

N. Proca, dr. în med., conf. univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”;

Chișinău, str. N. Testemițanu 29

Tel.: 022-205545; mob.: 069239775

E-mail: procanicolae@ymail.com

ASPECTE CLINICE ALE TOXOCAROZEI ÎN ASOCIERE CU CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ C (CAZ CLINIC)

Tatiana ȘTIRBU, Gheorghe PLĂCINTĂ,
Catedra Boli Infecțioase Tropicale
și Parazitologie Medicală,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„N. Testemițanu”

Summary

Clinical aspects of toxocariasis in association with cirrhosis C (Case Report)

Larval toxocariasis caused by Toxocara canis, in humans can take different clinical forms, from the simplest to the most severe. Common for all these forms are the multitude of symptoms and clinical manifestations which will lead to errors in diagnosis and ineffectiveness of treatment with further worsening of the condition. The Toxocariasis is often underestimated, been considered unimportant concomitant pathology, with the elimination of the importance of this association from the scenario of treatment. For better treatment, it is important to know that Toxocariasis has the ability to disturb the human body's immune response and exacerbate the development of any concomitant pathologies. The case presented below are important because of the association between Toxocariasis and cirrhosis C – one of the most frequent and important diseases clinically, epidemiologically and economically in Moldova.

Keywords: larval toxocariasis; cirrhosis.

Резюме

Клинические аспекты токсокароза в ассоциации с циррозом печени вирусной этиологии С (клинический случай)

Личиночный токсокароз, вызванный в организме человека Toxocara canis, может принимать различные клинические формы – от самых простых до самых тяжелых. Общим для всех этих форм является многообразие симптомов и клинических проявлений, что обязательно приведет к ошибкам в диагностике и неэффективному лечению, с дальнейшим ухудшением состояния больного. Токсокароз часто недооценивается, считаясь неважной сопутствующей патологией, важность её ассоциации с основной патологией исключается из сценария проведения лечения. Для эффективного лечения, важно знать, что токсокароз способен нарушить иммунный ответ человеческого организма и ухудшает развитие любой сопутствующей патологии. Случай, представленный ниже, важен из-за ассоциации с циррозом печени вирусной этиологии С – одним из наиболее частых и важных заболеваний в Р. Молдова.

Ключевые слова: личиночный токсокароз; цирроз печени.

Introducere

Toxocaroză reprezintă o parazitoză întâlnită pe întreg globul pământesc, fiind determinată predilect de două tipuri de paraziți: *Toxocara canis* și *toxocara cati* [2]. Omul este o gazdă intermediară pentru toxocaroză, infectându-se prin ingerarea accidentală a ouălor paraziților din sol sau alte medii infestate. Gazde definitive pentru toxocaroză sunt câinii, mai ales cățeeii, pentru *Toxocara canis* și pisicile pentru *Toxocara cati* [9]. Genul *Toxocara* aparține clasei *Nematoda*, ordinului *Ascaroidea* și familiei *Ascaridoidea*, cuprinzând 21 de specii. *Toxocara canis* și *T. cati* sunt speciile cele mai frecvent implicate în toxocaroză umană [1]. Sondaje la nivel mondial au arătat că prevalența apariției *T. canis* a variat de la 86% la 100% la căței și de la 1% la 45% la câinii adulți [1, 7]. Examenele sanitaro-helmintologice ale probelor de sol din raioanele republicii, efectuate în Centrul Național de Sănătate Publică, au depistat ouă de *Toxocara* în 23,7% de probe în anul 2008, 20,7% în 2009 și 33,8% în 2010.

La om, infecția cu *T. canis* duce la apariția mai multor sindroame, cu severitate diferită. Trei dintre acestea sunt bine cunoscute, și anume: *larva migrans viscerale* (VLM), *larva migrans oculare* (OLM) și *toxocaroză ocultă* (TO) [8]. Gravitatea sindroamelor apărute depinde nu numai de cantitatea de paraziți ingerată, ci și de starea organismului uman. Din păcate, multe dintre persoanele cu aceste forme rămân nedizagnosticate, din cauza manifestărilor clinice nespecifice și a erorilor de diagnostic [6]. VLM apare ca urmare a ingerării unei cantități mari de paraziți sau a unei ingerări repetate de *Toxocara* [1, 9]. Cel mai frecvent această formă apare la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 7 ani, însă infecția este frecventă și la maturi. Simptomele clinice întâlnite sunt: febră, hepatomegalie, dureri abdominale, vărsături, diaree, tuse / respirație șuierătoare, bronhospasm, inapetență, scădere în greutate, oboseală și dureri de cap, eozinofilie înaltă, leucocitoză și hipergammaglobulinemie [2, 4]. Ocazional în hepatita toxocarozică sunt detectați multipli noduli cu densitate scăzută, vizualizați la tomografia computerizată [3].

Helminții au capacitatea de a perturba puternic răspunsul imun al organismului-gazdă prin intermediul diferitor mecanisme imunomodulatoare și imunoreglatoare, ceea ce le oferă posibilitatea supraviețuirii pe parcursul a mai multor ani. Răspunsul imun în diverse helmintiaze este similar în majoritatea cazurilor, fiind Th2 dependent prin inducerea producerii unei cantități semnificative de IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 și IL-13, concomitent crescând valorile IgE și ale eozinofilelor, cu scăderea consecutivă a nivelului clasei de celule Th1. Astfel, alte patologii virale,

bacteriene și parazitare se vor declanșa cu un răspuns imun aberant, ceea ce va agrava evoluția acestora și va duce la o vindecare mai tardivă și mai dificilă [6].

În Republica Moldova, o altă problemă actuală este hepatita virală cronică și ciroza hepatică de etiologie virală. La noi în țară indicii morbidității prin hepatita virală acută C s-a redus de la 6,14 în 1997 până la 2,24 la 100 000 locuitori în 2002. Totuși, indicii morbidității prin hepatite cronice de origine virală rămân a fi destul de înalți (prevalența fiind de 894,8 la 100 000 populație), ceea ce are consecințe social-medice și economice grave, exprimate prin circa 31 000 de bolnavi cu hepatite virale cronice (HVC) și 45 000 cu ciroze hepatice (CH) înregistrate în prezent. Conform datelor statistice, în Moldova se înregistrează anual circa 5000 de persoane cu HVC și CH de etiologie virală, în urma cărora în republică decedează anual circa 3000 de persoane. Potrivit datelor instituțiilor internaționale, Republica Moldova se află pe primul loc în lume după mortalitatea prin ciroze hepatice. Impactul economic al morbidității prin hepatite virale în Republica Moldova, în anii 1997-2010, a constituit 962.541.000 lei [11]. În anul 2012 au fost depistate primar 804 cazuri de hepatită cronică C, față de 703 cazuri în 2011, deci în RM numărul persoanelor cu hepatită virală cronică C este în creștere.

Totalizând cele expuse, putem conchide că toxocaroză, pe fundal de ciroză hepatică de etiologie virală, contribuie la o evoluție particulară a acestei patologii. Acțiunea invaziv-alergică de durată și

tensionarea răspunsului imun, mediat celular și umoral prin componente antigenice, dereglează răspunsul imun antiviral. Cele expuse argumentează analiza cazului prezentat în contextul identificării formei de prevalență patogenetică și luării deciziei privind ordonarea curei de tratament.

Prezentare de caz și discuții

Pacienta C.V., de 58 de ani, din mun. Chișinău, se află la supraveghere din decembrie 2010. A fost internată în regim de urgență în IMSP SCBI „T. Ciorbă”, unde s-a aflat în perioada 08.12.2010 – 01.01.2011.

În secția de internare starea generală a fost apreciată de gravitate medie. Pacienta prezenta acuzele: fatigabilitate, dureri în rebordul costal drept, meteorism. La examenul obiectiv: tegumentele palide, cu prezența erupției maculare în regiunea feței și a unor peteșii unice pe corp; în pulmoni auscultativ respirație aspră, raluri nu s-au determinat, FR – 20r/min.; zgomotele cardiace ritmice, FCC – 72 b/min.; TA – 120/80 mm/Hg; abdomenul suplu, ficatul + 3 cm. sub rebordul costal drept, splina + 2 cm. sub rebordul costal stâng.

Ulterior, în a doua zi de la internare, starea se agravează cu apariția epistaxisului, se intensifică fatigabilitatea, inapetența, durerile abdominale și meteorismul. Rezultatele investigațiilor de laborator pe durata aflării în staționar și ale ulterioarelor examinări sunt prezentate în tabelul ce urmează.

Hemoleucograma și parametrii examenului biochimic al sângelui în dinamică

Indicatori/dată	09.12.10	24.12.10	15.03.11	03.11.11	11.11.11	08.05.12	24.10.12	15.01.13	29.01.13
Hemoglobina (g/l)	169,0	163,0	130,0	148,0	152,0	123,0	142,0	133,0	151
Eritrocite (10 ¹² /l)	5,3	5,0	4,2	4,6	4,8	3,8	4,4	4,3	4,9
Indice de culoare	-	-	-	0,97	0,9	-	0,97	-	0,92
Trombocite (10 ⁹ /l)	-	160,0	-	160,0	-	-	146,0	-	149,0
Leucocite (10 ⁹ /l)	5,8	6,1	3,0	13,8	11,7	5,1	4,5	3,9	5,1
Mielocite (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Metamielocite (%)	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Nesegmentate (%)	1	4	-	12	2	-	7	3	2
Segmentate (%)	48	61	60	52	31	59	44	44	35
Eozinofile (%)	11	11	6	17	42	9	12	14	21
Limfocite (%)	-	-	26	14	21	31	28	25	40
Monocite (%)	-	-	8	5	4	8	9	13	2
VSH (mm/h)	12	14	4	12	25	10	14	13	10
AlAT (u/l)	286,4	288,2	223,0	189,0	122,3	223,0	259,9	318,8	297,6
AsAT (u/l)	233,8	231,9	248,0	157,0	122,1	128,0	313,1	264,7	236,8
γ-GTP (u/l)	-	-	118,0	-	-	88,0	-	-	-
Proba cu timol (u/l)	8,8	-	9,8	10,7	9,0	9,6	6,7	4,8	7,2

Anti-HCV sum. pozitiv la fiecare internare. ARN VHC nu a fost investigat. USG organelor abdominale (09.12.2010): hepatomegalie (lobul drept – 150 mm, lobul stâng – 76 mm), semne ecografice pentru hepatită cronică și pancreatită cronică, colecist deformat. Markerii serologici parazitari: anti-Ascaris IgG – 0,641/0,311; anti-Lambliia IgM – negativ; anti-Toxocara Canis IgG – 35,2 (valoarea de referință – ≤11); AMA – negativ; ANA – negativ. Diagnosticul clinic la externare a fost: hepatită cronică C cu activitate sporită, rapid progresivă, cu trecere în ciroză hepatică. Colecistită cronică acalculoasă, DCB. Pancreatită cronică în acutizare. Toxocaroză larvarică, forma larva migrans viscerală.

S-a efectuat tratament patogenetic și simptomatic cu hepatoprotectoare, antihistaminice, enzime pancreatice, antioxidante, cardioprotectoare. De asemenea, s-a prescris tratament larvicid cu albendazol 0,4 1 p. × 2 ori pe zi – 10 zile. Pacienta s-a externat cu o ușoară ameliorare clinică și paraclinică.

Starea pacientei s-a menținut satisfăcătoare până la 02.11.2011, când se internează repetat în SCBI „T. Ciorba” cu diagnosticul: ciroză hepatică de etiologie virală C, cu activitate sporită, Child-Pough. Colecisto-pancreatită cronică în acutizare. Bronșită cronică obstructivă în acutizare. Toxocaroză recidivantă.

La examinare: tegumente palide, hepatomegalie moderată, leucocitoză moderată ($13,8 \times 10^9$), eozinofilie (17%), creșterea dublă a transaminazelor și a probei cu timol (11,5 u/l) (vezi tabelul). La ECG – bradicardie (FCC – 58 b/min), ritm sinus, AE cordului – orizontală. Investigațiile coproparazitologice nu au identificat prezența helmintiazelor sau a altor protozoare. S-a administrat tratament antibioterapeutic, antihistaminic, hepato- și gastroprotector, mucolitic, vitaminoterapie. Nu s-a prescris tratament larvicid. Se externează la domiciliu la 11.11.11 cu ameliorare clinică, însă cu o înrăutățire a tabloului hematologic (eozinofilele – 42%).

Pe parcursul următorului an, starea generală a pacientei se menține relativ satisfăcătoare, cu periodice stări de fatigabilitate și pusee de durere abdominală difuză. În această perioadă, pacienta face repetate investigații biochimice și generale ale sângelui, cu menținerea eozinofiei crescute. În mai 2012, a fost realizată tomografia computerizată cu contrast a abdomenului, fără a fi vizualizată vreă formațiune de volum. La 23.10.2012 se adresează medicului infecționist, cu internare ulterioară în SCBI „T. Ciorba”, prezentând acuzele: fatigabilitate pronunțată, durere abdominală difuză și senzație de durere în tot corpul. La internare în hemoleucogramă s-a determinat eozinofilie (12%), o ușoară tendința de leucopenie și o creștere marcată a transaminazelor, α -FP – negativ.

A fost efectuată USG organelor interne: hepatomegalie (lobul drept – 14,7 cm., lobul stâng – 7,4 cm.). Colecist deformat. Polip al vezicii biliare. Semne de pancreatită cronică. S-a confirmat diagnosticul precedent. Se externează la domiciliu la 02.11.2012, fără modificări semnificative în starea clinică și cea paraclinică. La 06.11.2012 a fost efectuată scintigrafia ficatului, cu concluzia: tablou scintigrafic de modificare parenchimatooasă difuză semnificativă a ficatului. Hepatomegalie.

Pe data de 29.01.2013, se internează repetat, deoarece starea s-a înrăutățit brusc, au reapărut puseele de durere în întreg corpul, fatigabilitate marcată și dureri abdominale difuze. În hemoleucogramă a fost remarcată progresarea eozinofiei (21%) și a transaminazelor. La USG organelor interne, suplimentar la cele precedente, au fost depistate semne de hipertenzie portală; în rinichiul stâng – un calcul cu diametrul 0,6 cm și cu multiple ecouri sonografice. De această dată, titrul de anticorpi către *Toxocara canis* IgG a crescut semnificativ, ajungând la 86,60.

După cum se observă din acest caz, pe tot parcursul supravegherii (o perioadă ce depășește 3 ani) se constată, de rând cu manifestările clinice și de laborator de afectare hepatică avansată de etiologie virală C, și manifestări clinice și de laborator pentru activitate parazitară toxocarică. Nu s-a stabilit o corelație directă între activitatea afectării hepatice prin indicii de citoloiză și hipereozinofilia sangvină. Totuși, unele manifestări cum ar fi: exacerbarea bronșitei cronice, semne pronunțate de rău general cu dureri în tot corpul, fatigabilitate pronunțată pot fi atribuite invaziei toxocarice. De fapt, intensificarea acestor manifestări corelau direct cu indicele de hipereozinofilie sangvină.

Astfel de asocieri pot fi întâlnite frecvent, deoarece separat aceste nosologii sunt răspândite la populația din Republica Moldova. În astfel de situații, este foarte important de a determina factorii de prevalență patogenică și ordonarea curelor de tratament. Sunt necesare studii complexe, aprofundate pentru identificarea rolului ascetei invazii în progresarea cirozei hepatice de etiologie virală. Nu este cunoscut impactul tratamentului larvicid, care are acțiune hepatotoxică, asupra evoluției hepatice ulterioare.

Concluzii

1. Asocierea toxocarozii cu ciroza hepatică poate fi un factor nefast în evoluția cirozei și necesită abordări care ar identifica gradul de activitate parazitară, cu luarea deciziei privind administrarea tratamentului larvicid.

2. Această asociere ar putea fi frecvent întâlnită în Republica Moldova, deoarece pe nosologii separate prevalența este foarte înaltă pentru ambele entități etiologice.

3. Se impune un studiu aprofundat științific, în vederea identificării acestor asocieri, elaborării criteriilor ce ar justifica ordonanța tratamentului și evoluția cazurilor asociate.

Bibliografie

1. Dickson Despommier. *Toxocariasis: Clinical Aspects; Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects*. In: Clin. Microbiol. Rev., 2003, April; nr. 16(2), p. 265-272.
2. Figueiredo S.D., Taddei J.A., Menezes J.J. et al. *Clinical-epidemiological study of toxocariasis in a pediatric population*. In: J. Pediatr., 2005, nr. 81, p. 126-132.
3. Plăcintă Gh., Deatisen V., Smeșnoi V. și coaut. *Sindromul de hepatocitoliză la bolnavii cu toxocaroză pe fundalul tratamentului cu albendazol*. În: Romanian Journal of hepatology, 2007, vol. 3, p. 56-57.
4. Magnaval J.F., Glickman L.T., Dorchie P., Morassin B. *Highlights of human toxocariasis*. In: Korean J. Parasitol., 2001, nr. 39, p. 11.
5. Małgorzata Paul, Jerzy Stefaniak, Hanna Twardosz-Pawlik and Krystyna Pecold. *The co-occurrence of Toxocara ocular and visceral larva migrans syn-*

- drome: a case series. In: Cases Journal, 2009, nr. 2, p. 68-81 (doi:10.1186/1757-1626-0002-000006881).
6. Placinta Gh. *Clinical and laboratory efficacy of interleukin-5 low dose and citomix in patients with larval toxocarosis*. In: J. Physiological Regulating Medicine, 2011, p. 31-34, Milano, Italy.
 7. Schantz P.M. *Toxocara larva migrans* now. In: Am. J. Trop. Med. Hyg., 1989, nr. 41, p. 21-34.
 8. Smith H., Noordin R. *Toxocara. The Enigmatic Parasite*. Edited by Holland CVSmith HV. CABI Publishing; 2006, p. 89-112.
 9. Taylor M.R. *The epidemiology of ocular toxocariasis*. In: J. Helminthol., 2001, nr. 75, p. 109-118.
 10. Tonelli E. *Toxocariasis and asthma: a relevant association*. In: J. Pediatr., 2005, nr. 81, p. 95.
 11. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 17.02.2012, nr. 34-37, nr. 115.

Gheorghe Plăcintă, dr. în med., conf. univ.,
șef Catedră Boli Infecțioase, FECMF
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 163
Tel. (022) 205-348; mob. 068111142
E-mail: gheorgheplacinta@yahoo.com

CALITATEA VIEȚII PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B

Ina ROMANCIUC,

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

Summary

Quality of life in patients with chronic viral hepatitis B

Chronic liver diseases, including viral hepatitis, have a negative impact on quality of life (QL), but few studies have evaluated quality of life in chronic viral hepatitis B (CVH B). The purpose of this study was to evaluate the QL in patients with CVH B and the impact of various factors on QL. We investigated 35 patients with CVH B, using clinical methods and laboratory tests. Psychometric testing appreciated the presence and degree of depression (Hamilton test), the quality of life was revealed using SF-36. All patients' data were compared with results from the control group - 29 healthy individuals. **Results.** CVH B patients had significantly lower total SF-36 scores than healthy individuals ($51,85 \pm 2,10$ vs $74,90 \pm 1,09$, $p < 0,001$), with better results in men and in people younger than 40 ears. The majority of patients (74%) have had positive depressive scores, in 48% of patients depression was subclinic (mild depression). Total SF-36 scores (also all scales of test) were lower in depressive CVH B patients in comparison with nondepressive ones ($47,02 \pm 1,88$ vs $68,83 \pm 2,94$, $p < 0,001$). The higher depressive scores were associated with the lowest quality of life ($41,19 \pm 2,23$). The activity of transaminases

and the type of viral infection (presence of HBeAg) have not influenced QL in CVH B patients. **Conclusion.** Chronic viral hepatitis B has a negative impact on quality of life due to alteration of emotional state and depressive reactions (in 74% of patients), with better results in men and in people younger than 40 ears. The activity of transaminases and presence of HBeAg have not influenced quality of life in CVH B patients.

Keywords: chronic viral hepatitis B, depression, quality of life.

Резюме

Качество жизни у больных вирусным гепатитом В

Хронические заболевания печени, в том числе и хронические вирусные гепатиты, сопровождаются снижением качества жизни (КЖ) больных. Однако, качество жизни при хроническом вирусном гепатите В не достаточно исследовано. **Целью** данного исследования было оценить качество жизни у больных хроническим гепатитом В (ХВГ В) и факторы влияющие на их КЖ. **Материал и методы.** Обследовано 35 больных с ХВГ В с проведением клинического осмотра, биохимических исследований и психометрического тестирования для выявления депрессии (тест Гамильтона) и определения качества жизни (опросник SF-36). Данные, полученные в группе больных, сравнили с результатами контрольной группы – 29 практически здоровых лиц. **Результаты** показали, что в группе пациентов с ХВГ В качество жизни было значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($47,02 \pm 1,88$ vs $68,83 \pm 2,94$, $p < 0,001$). У мужчин и у лиц моложе 40 лет данный показатель был несколько лучше. У большинства пациентов (74%) с ХВГ В было выявлено депрессивное состояние, у 48% больных определили легкую степень депрессии. Общие показатели КЖ (а также все шкалы теста) были ниже в группе депрессивных больных в сравнении с больными ХВГ В без депрессии ($47,02 \pm 1,88$ vs $68,83 \pm 2,94$, $p < 0,001$). Самые низкие показатели КЖ выявлены у больных со средне-высоким уровнем депрессии ($41,19 \pm 2,23$). Активность трансаминаз и фаза вирусной инфекции (наличие HBeAg) не повлияли на КЖ у обследованных лиц с ХВГ В. **Выводы.** Хронический вирусный гепатит В сопровождается снижением качества жизни больных, обусловленным психоэмоциональным статусом, в частности депрессивным состоянием (у 74%). Показатели КЖ несколько лучше у мужчин, у лиц моложе 40 лет. Активность трансаминаз и фаза вирусной инфекции (наличие HBeAg) не повлияли на КЖ у обследованных лиц с ХВГ В.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, депрессия, качество жизни.

Introducere

Infecția cu virus hepatic B (VHB) este o cauză majoră de dezvoltare a bolilor cronice difuze ale ficatului. Cu toate că prevalența infecției VHB diferă în funcție de zona geografică, ea, totuși, se consideră cea mai răspândită infecție în lume. Sub aspect glo-

bal, mai mult de 2 miliarde de persoane au contractat VHB, dintre ei 350 milioane rămân cronic infectați. S-a estimat că 15-40% din purtătorii cronici ai infecției VHB pot dezvolta ciroză hepatică și hepatocarcinom, condiționând mai mult de 1 miliard de decese anual din cauza consecințelor infecției cronice cu VHB [1]. Prezentarea clinică a infecției VHB poate varia de la una asimptomatică (majoritatea pacienților) până la insuficiență hepatică acută (hepatita acută virală B) sau până la hepatită cronică virală B (HC VHB) și, ulterior, ciroză hepatică [2, 3].

Cu toate că s-au acumulat cunoștințe vaste despre evoluția naturală și variantele infecției VHB, totuși, sunt puține publicații consacrate impactului acestei infecții asupra calității vieții pacienților. În contrast, subiectul legat de calitatea vieții a fost studiat, în special, la pacienții cu hepatita cronică virală C [4-7]. În literatură găsim și publicații ale cercetărilor care menționează că reducerea calității vieții în hepatitele cronice virale nu depinde de etiologia VHB sau VHC și este comparabilă în ambele infecții [6, 8], pe când alți autori au înregistrat indici ai calității vieții mai favorabili în infecția VHB versus VHC [9].

Fiind o maladie cronică, infecția VHB poate duce la probleme psihologice. În literatură găsim studii despre statutul psihologic și stresorilor psihosociali determinați de prezența bolii, precum și impactul acestora asupra calității vieții. Opinia cea mai susținută este că anume factorii psihoemoționali determină reducerea calității vieții în hepatitele cronice virale (VHB și VHC), dar nu activitatea citolitică sau faza infecției virale [4, 10-12]. Există numeroase relatări despre reducerea calității vieții la pacienții cu hepatite cronice virale în perioada tratamentului antiviral și ameliorarea indicilor după finisarea curei de tratament [10-13].

Un alt factor cu impact asupra indicilor calității vieții la pacienții cu infecție VHB este progresarea maladiei, astfel, în stadiile avansate ale bolii (ciroza hepatică) s-au înregistrat indici mai scăzuți ai calității vieții, comparativ cu hepatita cronică virală B fără ciroză [8, 14-16]. Mai mult ca atât, există și cercetări, în care s-au obținut la pacienții cu HCV B asimptomatici indici ai calității vieții comparabili cu cei din grupul persoanelor sănătoase [14, 15]. Dintre factorii psihoemoționali, capabili să afecteze calitatea vieții în hepatitele cronice virale, cele mai studiate stări sunt depresia și anxietatea. Însă majoritatea lucrărilor s-au efectuat la pacienții cu hepatită cronică virală C [4-7, 11].

Există numeroase cercetări care demonstrează că momentul diagnosticării hepatitei cronice virale este un eveniment traumatizant pentru pacient și poate duce la reacții depresive [11], pentru care

savanții ruși au propus termenul *depresii nosogene* [17-19]. Depresia, la rândul ei, poate condiționa expresivitatea tabloului clinic (somatizarea depresiei) și este un factor important în reducerea calității vieții bolnavilor [17-20].

Pentru exprimarea cantitativă a indicilor calitativi ce caracterizează calitatea vieții se folosesc o serie de chestionare, dintre care cel mai răspândit este chestionarul SF-36 (*The MOS 36-Item Short-Form Health Survey*, autori J.Ware et al.). Fiind un chestionar general, permite evaluarea calității vieții respondenților cu diferite nosologii și compararea rezultatelor lor cu rezultatele din populația sănătoasă. Acest instrument posedă o sensibilitate înaltă și este scurt (36 de întrebări), simplu și comod.

Scopul studiului: aprecierea calității vieții bolnavilor cu hepatită cronică virală B și a factorilor cu impact asupra acestui indice.

Material și metode

În studiu au fost incluse 35 de persoane cu hepatită cronică virală B (HCV B) cu vârsta cuprinsă între 19 și 62 de ani, dintre ei 19 pacienți cu vârsta mai tânără de 40 ani și 16 – mai mare de 40 de ani. Bărbații (18) au constituit 51,43%, iar femeile (17) – 48,57%. Din totalul de bolnavi, persoane cu diagnosticul de HCV B stabilit mai puțin de 6 luni în urmă – 8 (22,86%), pacienți cu durata diagnosticului între 6 luni și 5 ani – 15 (42,86%) și persoane diagnosticate cu mai mult de 5 ani în urmă – 12 (34,29%).

Toți pacienții au fost investigați prin metode clinice (sindroamele astenic, dispeptic, dureri în abdomen), de laborator și instrumentale (parametrii sindroamelor citolitic, colestatic, hepatopriv, imuno-inflamator, hipertensiune portală).

În funcție de expresivitatea sindromului citolitic, pacienții au fost divizați în două grupuri: cu activitate minimală (ALT ≤ 2 N) – 16 (45,71%) și cu activitate moderată-maximală (ALT > 2 N) – 19 (54,29%). Prezența HBeAg s-a înregistrat la 17 (48,57%) pacienți, iar 18 (51,43%) au fost HBeAg (-) negativi.

Pentru *aprecierea calității vieții* a fost utilizat chestionarul SF-36, compus din 36 întrebări grupate în opt scări (categorii), care pot fi sistematizate prin scoruri sumare pentru componenta mentală sumară și componenta fizică sumară. Scările SF-36 sunt: funcționare fizică (PF), importanța sănătății fizice (RP), durere corporală (BP), sănătate generală (GH), vitalitate (VT), funcționare socială (SF), importanța problemelor emoționale (ER), sănătate mentală (MH).

Rezultatele se evaluează prin punctajele acumulate la fiecare scară, precum și prin scorul total al calității vieții (QL). Cu cât scorurile scărilor sunt mai înalte, cu atât calitatea vieții este mai bună.

În studiu a fost folosit și un instrument psihometric, care permite depistarea și cuantificarea depresiilor (stărilor depressive) – *testul Hamilton (HDRS-21)*, care include 21 de itemi ce reflectă afectivitatea persoanei și consecințele ei vegetosomatice și se evaluează cantitativ în funcție de expresivitatea fiecărui simptom. Rezultatele se evaluează prin sumarea punctajului: suma punctelor de la 0 până la 7 mărturisește despre lipsa depresiei; suma punctelor de la 8 până la 16 – despre depresie ușoară, 17-25 puncte acumulează persoanele cu expresivitate moderată a depresiei, punctajul mai mare de 26 relevă o depresie severă. Punctajul maximal – 52 puncte.

În calitate de *lot-martor* au fost examinate 29 de persoane practic sănătoase (s-a confirmat lipsa patologiei gastrointestinale, hepatice, cardiovasculare, renale, endocrine, autoimune, psihice), cu anamnezic familial neagrav. Acest grup a fost constituit din 17 (58,62%) femei și 12 (41,38%) bărbați cu vârsta cuprinsă între 18 și 42 de ani, vârsta medie – $30,97 \pm 1,05$ ani.

Rezultate obținute

Indicele integral al calității vieții la pacienții cu hepatită cronică virală B (HCV B) a constituit $51,85 \pm 2,10$ puncte, fiind mai redus comparativ cu acest parametru în grupul de persoane sănătoase – $74,90 \pm 1,09$ puncte ($p < 0,001$). Bărbații au avut rezultate mai favorabile – $53,85 \pm 2,35$ puncte, comparativ cu femeile – $46,62 \pm 1,93$ puncte ($p < 0,05$), iar persoanele mai tinere – $53,57 \pm 2,84$ puncte, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mare de 40 de ani – $46,54 \pm 1,86$ puncte ($p < 0,05$).

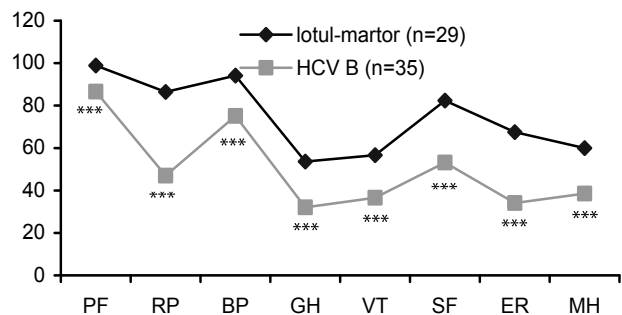
Comparând indicele integral al calității vieții la pacienții cu HCV B în funcție de activitatea procesului hepatic, nu au fost obținute diferențe veridice între bolnavii cu $ALT \leq 2N$ – $52,02 \pm 3,58$ puncte și cei cu $ALT > 2N$ – $50,46 \pm 2,08$ puncte ($p > 0,05$). De asemenea, nici faza infecției VHB nu a influențat valorile calității vieții, rezultatele sumare ale calității vieții fiind aproximativ similare la pacienții cu HBeAg(+) – $49,63 \pm 2,21$ puncte și la cei cu HBeAg(-) – $52,13 \pm 2,12$ puncte ($p > 0,05$).

În acest studiu s-a analizat calitatea vieții în funcție de prezența și de gradul depresiei, care a fost cuantificată cu ajutorul testului Hamilton. Rezultatele acestei testări au pus în evidență punctaje depressive crescute în HCV B – $13,49 \pm 1,15$ puncte, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor – $4,72 \pm 0,43$ puncte ($p < 0,001$). Deși 25,71% (9) pacienți cu HCV B au fost nedepresivi, majoritatea – 74,29% (26) – au acumulat scoruri Hamilton caracteristice pentru

prezența depresiei: grad ușor 48,57% (17), depresie moderată 22,85% (8), depresie severă 5,71% (2).

Astfel, scorul sumar al calității vieții la pacienții cu HCV B nedepresivi – $68,83 \pm 2,94$ puncte – nu s-a deosebit de calitatea vieții în lotul-martor ($p > 0,05$). Însă la persoanele depressive cu HCV B indicele integral al calității vieții a fost semnificativ mai redus – $47,02 \pm 1,88$ puncte, atât în comparație cu lotul-martor ($p < 0,001$), cât și versus pacienții nedepresivi ($p < 0,001$). Importanța statutului emoțional în reducerea calității vieții se reflectă și în faptul că cele mai reduse valori ale calității vieții s-au înregistrat la bolnavii cu depresie moderată-severă (10) – $41,19 \pm 2,23$ puncte, comparativ cu depresia ușoară (17) – $51,34 \pm 1,12$ puncte ($p < 0,001$).

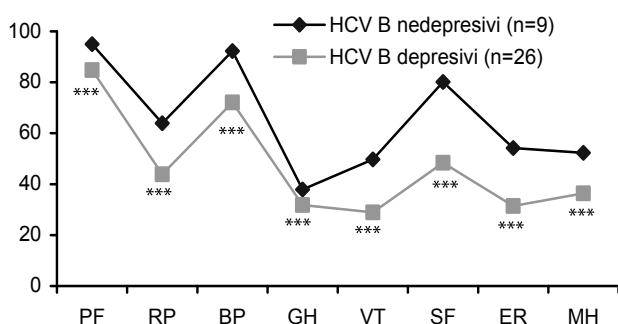
Deoarece indecele sumar al calității vieții integrează punctajele celor 8 scări componente ale testului SF-36, în acest studiu au fost analizate rezultatele tuturor scărilor testului la pacienții cu HCV B, comparativ cu persoanele sănătoase. Reducerea calității vieții în hepatita cronică virală s-a produs din contul tuturor scărilor testului SF-36, atât a celor ce reflectă componenta mentală, cât și a scărilor componente fizice. Reprezentarea grafică a scorurilor calității vieții în hepatita cronică virală B, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor, este redată în *figura 1*.



Notă: *** – $p < 0,001$ comparativ cu lotul-martor; funcționare fizică (PF), importanța sănătății fizice (RP), durere corporală (BP), sănătate generală (GH), vitalitate (VT), funcționare socială (SF), importanța problemelor emoționale (ER), sănătate mentală (MH).

Figura 1. Indicii calității vieții la pacienții cu hepatită cronică virală B (HCV B) și în lotul-martor

În acest studiu au fost analizați parametrii ce caracterizează calitatea vieții în funcție de diferiți factori. Cele mai importante diferențe au fost obținute în funcție de statutul emoțional, astfel bolnavii cu HCV B depresivi au acumulat scoruri ale calității vieții semnificativ mai reduse, comparativ cu pacienții HCV B nedepresivi. Aceste diferențe sunt reprezentate grafic în *figura 2*.



Notă: *** – $p < 0,001$ comparativ cu HCV B nedepresivi;
 * – $p < 0,05$ comparativ cu HCV B nedepresivi;
 funcționare fizică (PF), importanța sănătății fizice (RP), durere corporală (BP), sănătate generală (GH), vitalitate (VT), funcționare socială (SF), importanța problemelor emoționale (ER), sănătate mentală (MH).

Figura 2. Indicii calității vieții pacienților cu hepatită cronică virală B depresivi și nedepresivi

Faza infecției virale și activitatea procesului hepatic nu au influențat semnificativ scările testului SF-36, din care se compune indicele calității vieții.

Discuții

Acest studiu a avut ca scop studierea calității vieții pacienților cu hepatită cronică virală B și a impactului diferitor factori asupra calității vieții. Pentru evaluarea cantitativă a acestui parametru calitativ s-a folosit testul validat SF-36. Astfel, în lotul de pacienți cu HCV B s-au înregistrat valori ale indicelui sumar al calității vieții semnificativ mai reduse, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor.

Acest rezultat corespunde cu rezultatele obținute de alți cercetători. Calitatea vieții a fost măsurată de savanții din China la 520 de pacienți cu infecție cronică VHB în diferite etape ale bolii. Rezultatele acestei cercetări au arătat că infecția VHB influențează negativ asupra calității vieții [16]. Rezultate similare au fost obținute de cercetătorii din Turcia (156 pacienți) [21] și, de asemenea, în cercetarea multinațională cu participarea pacienților din SUA, Canada, Marea Britanie, Spania, Hong Kong, China (în total – 534 pacienți) [22].

Impactul negativ al infecției VHB este controversat pentru unii savanți care nu au obținut reduceri semnificative ale indicilor calității vieții în HCV B în lipsa cirozei hepatice, comparativ cu populația sănătoasă [8, 9, 14]. Scăderea indicilor calității vieții (a scorului sumar și a scorurilor componente) la pacienții cu HCV B din studiul prezentat s-a produs din contul persoanelor depresive, ceea ce demonstrează ca anume starea psihoemoțională, depresia cauzată de prezența bolii au cel mai important impact asupra calității vieții la acești bolnavi. Faza infecției virale și

activitatea procesului în ficat, însă, nu au influențat scorurile calității vieții în studiul nostru.

Puținele publicații din literatura relevantă, care prezintă rezultatele cercetărilor la bolnavii cu infecție cronică cu VHB și factorii care influențează calitatea vieții, susțin că calitatea vieții acestor bolnavi depinde de stadiul evolutiv al bolii, deoarece în ciroza hepatică indicii calității vieții au fost mai reduși comparativ cu hepatita cronică VHB [8, 9, 14, 16]. Printre alți factori cu impact asupra calității vieții în infecția VHB se menționează starea socioeconomică și suportul social [22].

Importanța factorilor psihoemoționali în reducerea calității vieții la bolnavii cu hepatite cronice virale a fost studiată de savanții din lume, în special, în caz de infecție VHC. Rezultatele cercetărilor au pus în evidență rolul primordial al stresului psihoemoțional, inclusiv depresiei, în reducerea calității vieții în hepatita cronică VHC, dar nu activitatea procesului hepatic sau faza infecției virale [4, 10-12], fapt, confirmat și de cercetarea noastră.

Astfel, rezultatele obținute prin investigarea bolnavilor cu hepatită cronică virală B, în paralel cu aprecierea statutului emoțional și a calității vieții, au demonstrat că depistarea hepatitei cronice virale B este un eveniment stresant pentru pacienți, capabil să inducă reacții depresive (74%), iar depresia condiționează reducerea calității vieții la acești bolnavi.

Aceste rezultate sugerează necesitatea diagnosticării timpurii a stărilor depresive la persoanele cu infecție cronică VHB, în special a depresiilor ușoare, mascate, subclinice (în studiul nostru diagnosticate la 48% bolnavi prin metode psihometrice). Iar comunicarea adecvată medic – pacient și consilierea, informarea pacientului despre boală sunt necesare și pot avea efect terapeutic asupra stării emoționale, contribuie la reducerea stresului și a fondului depresiv și, în consecință, la ameliorarea calității vieții pacienților.

Concluzii

Bolnavii cu hepatită cronică virală B au un nivel scăzut al calității vieții, condiționat de prezența stresului psihoemoțional și a depresiei (la 74%), cu indici mai favorabili la bărbați și la persoanele mai tinere de 40 de ani. Date concludente despre influența activității procesului hepatic sau a fazei infecției virale (prezența HBeAg) asupra calității vieții în HCV B nu au fost obținute.

Bibliografie

1. Custer B., Sullivan S.D., Hazlet T.K. et al. *Global epidemiology of hepatitis B virus*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2004; nr. 38(3), p. S158-168.
2. Fattovich G. *Natural course and prognosis of chronic hepatitis type B*. In: Viral Hepatitis Rev., 1996; nr. 2, p. 263-276.

3. US CDC. *Hepatitis Surveillance*: Report Number 60. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 2005
4. Gallegos-Orozoco J.F., Fuentes A.P., Gerardo A. et al. *Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C*. In: *Arh. Med. Res.*, 2003, nr. 34(2), p. 124-129.
5. Thein H.H., Haber P.S., Dore G.J. *Quality of life of women living with hepatitis C*. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, nr. 18 (12), p. 1329-1331.
6. Pojoga C., Dumitrascu D.L., Pascu O. et al. *Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy*. In: *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2004; nr. 16(1), p. 27-31.
7. Hauser W., Zimmer C., Schiedermaier P., Grandt D. *Biopsychosocial predictors of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C*. In: *Psychosom. Med.*, 2004; nr. 66, p. 954-958.
8. Svirtlih N., Pavic S., Terzic D. et al. *Reduced Quality of life in patients with chronic viral liver disease as assessed by SF12 questionnaire*. In: *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2008; nr. 17(4), p. 405-409.
9. Bondini S., Kallman J., Dan A. et al. *Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Hepatitis B*. In: *Liver International*, 2007; nr. 27(8), p. 1119-1125.
10. Park C.K., Park S.Y., Kim E.S. et al. *Assessment of quality of life and associated factors in patients with chronic viral liver disease*. In: *Taehan Kan Hakhoe Chi*, 2003; nr. 9, p. 212-221.
11. Cutler N. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. posted at January 19, 2009. http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
12. Atesci F.C., Cetin B.C., Oguzhanoglu N.K. et al. *Psychiatric disorders and functioning in hepatitis B virus carriers*. In: *Psychosomatics*, 2005; nr. 46, p. 142-147.
13. Ware J.E., Bayliss M.S., Mannochia M., Davis G.I. *International Hepatitis Therapy Group. Health related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response*. In: *Hepatology*, 1999; nr. 30, p. 550-555.
14. Woo G., Tomlinson G., Yim C. et al. *Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B*. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2012, Jul., nr. 26(7), p. 445-451.
15. Ong S.C., Mak B., Aung M.O., Li S.C., Lim S.G. *Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients*. In: *Hepatology*, 2008, Apr., nr. 47(4), p. 1108-1117.
16. Lam E.T., Lam C.L., Lai C.L. et al. *Health-related quality of life of Southern Chinese with chronic hepatitis B infection*. In: *Health Qual. Life Outcomes*, 2009, Jun. 5, nr.7, p. 52. doi: 10.1186/1477-7525-7-52.
17. Fontana R.J., Hussain K.B., Schwartz S.M. et al. *Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy*. In: *J. Hepatol.*, 2002; nr. 36, p. 401-407.
18. Дробижев М.Ю. *Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., 1998, 32 с.
19. Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Москва, 2001, 252 с.
20. Romanciuc I., Lupaşco I., Dumbrava V.-T. *De ce depinde calitatea vieţii la pacienţii cu hepatite cronice virale?* În: *Curierul Medical*, 2012; nr. 3(327), p. 222-224.
21. Isikgoz Tasbakan M., Onen Sertoz O., Pullukcu H. et al. *Comparison of quality of life in hepatitis B virus carriers versus chronic hepatitis B virus carriers versus the normal population*. In: *Turk. Med. Sci.*, 2010; nr. 40(4), p. 575-583.
22. Levy A.R., Kowdley K.V., Tafesse E. et al. *The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons*. In: *Value Health*, 2008; nr. 11(3), p. 527-538.

Ina Romanciuc,
 cercetător științific, doctor în medicină,
 USMF „Nicolae Testemițanu”,
 Laboratorul de Gastroenterologie.
 Str. N. Testemițanu, 29.
 Tel. +37369053013;
 e-mail: romanciuc.ina@gmail.com

CONTRIBUȚII ALE ECOGRAFIEI DOPPLER-DUPLEX COLOR ÎN DIAGNOSTICUL BOLII HEPATICE CRONICE ȘI HIPERTENSIUNII PORTALE

**Carolina ȚÂMBALĂ¹, Vasile ȚURCANU¹,
 Vlada-Tatiana DUMBRAVĂ², Vladimir CAZACOV,
 Eugen DARIF³,**

¹ Catedra Radiologie și Imagistică Medicală,
 USMF „Nicolae Testemițanu”;

² Departamentul Medicină Internă, disciplina
 Gastroenterologie, Clinica medicală nr. 4,
 USMF „N. Testemițanu”;

³ Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Contributions of Doppler-Duplex Color's Ecography in the diagnosis of chronic liver disease and portal hypertension

Proper evaluation of hypertension portals, though, remains to be a complicated issue and the subject of discussions due to lack or insufficient entries has a well defined and hemodynamic indices accepted evidence of vascular portal studies. In this work is analyzed the Doppler-duplex position intake in the study of portal hypertension and its complications. There are also identified and analysed the clues necessary to assess vascular hemodynamics in hepatic cirrhosis portal hypertension, both with the purpose of diagnosis and prognosis for complications.

Keywords: *Doppler-duplex color ecography, portal hypertension, vascular indices, liver cirrhosis.*

Резюме

Вклад ультразвукового дуплексного доплеровского исследования в диагностике цирроза печени и портальной гипертензии

Надлежащая оценка портальной гипертензии остается сложным вопросом и предметом обсуждения,

из-за отсутствия или недостаточного дополнения четкого протокола рассмотрения и общепринятых гемодинамических показателей для изучения сосудистых нарушений при портальной гипертензии. В настоящей статье анализируется вклад ультразвукового дуплексного доплеровского исследования в диагностике портальной гипертензии и осложнений. Определены и проанализированы необходимые индексы для оценки портальной гемодинамики при циррозе печени, как для диагностических, так и для прогностических осложнений.

Ключевые слова: ультразвуковое дуплексное доплеровское исследование, портальная гипертензия, сосудистые показатели, цирроз печени.

Introducere

Necesitatea evaluării hemodinamicii pe axul splenoportal în cazul sindromului de hipertensiune portală este o problemă actuală, datorată incidenței sporite a patologiei date și a aspectelor patogenetice specifice. Diagnosticul timpuriu și managementul adecvat al patologiei poate ameliora cu certitudine prognosticul și speranța de viață a pacienților cu afecțiuni cronice hepatice. Identificarea, însă, prin metodele invazive a hipertensiunii portale este dificilă, atât din motivul procedurilor laborioase, cât și din cauza stării grave a pacienților. De aici concluzia logică a necesității optimizării diagnosticului hipertensiunii portale prin metode noninvazive – problemă complicată recunoscută de numeroase studii [1, 3, 7, 11].

În practica clinică este deosebit de important a identifica cât mai devreme elementele hipertensiunii portale, ecografia permițând și aprecierea complicațiilor evolutive ale bolii hepatice cronice [2, 4, 5, 10]. Cuantificarea manifestărilor imagistice și modificărilor patologice notate în legătură cu HTP servește ca bază pentru planificarea actului terapeutic. Elementele de diagnostic de interes, alături de datele care țin de bolnavul însuși, privit în complexitatea sa, trebuie analizate comparativ cu cele obținute în lotul control și, respectiv, cu cele obținute post-terapeutic. În literatura autohtonă nu am găsit nici o altă comunicare privind explorarea complexă ecografică a sistemului port, personalizarea structurii anatomice vasculoportale și aprecierea stării funcționale a parenchimului hepatic, cu elaborarea unei fișe informative de monitorizare a pacientului hepatic. Aspectele prezentate au justificat efectuarea acestui studiu.

Scopul lucrării. Pentru o definire cât mai corectă a evoluției bolii hepatice și HTP ecografic, am evaluat rezultatele examinărilor hemodinamicii portale la pacienții hepatici (ciroză hepatică, n=50) și le-am corelat cu rezultatele obținute la subiecți sănătoși (n=20).

Materiale și metode

Sunt trecute în revistă metodele de bază utilizate în diagnosticul hipertensiunii portale. Imagistic s-a urmărit dezvoltarea hipertensiunii portale, fiind evaluate valorile următoarelor măsurări: examinarea suprafeței ficatului cu sonda liniară; dimensiunile splinei în ax longitudinal și ax transversal, aria; diametrele, parametrii velocimetriци și de debit la nivelul venei porte, venei lienale și venei mezinterice superioare; complianța respiratorie la nivelul venei lienale și venei mezinterice superioare; circulația porto-sistemică – colaterale splenorenale, omentogastrice, vena coronară stângă, vena ombilicală; diametrele și fazicitatea respiratorie a venelor hepatice; parametrii arteriali la nivelul arterei hepatice și lienale (preponderent indicii de impendanță), indicii hipertensiunii portale, de congestie, splenoportal, vascular portal (vezi tabelul).

De asemenea, sunt evaluați indicii velocimetriци ai axului venos splenoportal utilizați atât în cazul evoluției naturale, cât și în cazul evoluției sub tratament. Tehnica în regim de dopplerografie a fost scannerul *Woluson E-8(GE)*.

Rezultate

Din cei 20 de subiecți sănătoși incluși în studiu, 9 au fost de sex feminin și 11 de sex masculin. Vârsta medie a celor cuprinși în lot a fost de 48±9,8 ani, cu valori de la 24 la 58 de ani. Pentru un studiu complex al hemodinamicii pe axul splenoportal am analizat mai mulți indici cantitativi (vezi tabelul).

Modificările indicilor ecografiei Doppler prezente la pacienții încadrați în studiu

Parametri	Subiecți sănătoși	Notă (formulă)
Vena portă		
Diametrul, mm	10 ± 1,4	
Viteza medie a fluxului, cm/s	18 ± 2,0	HTP (hipertensiune portală) Vm < 16 (cm/s)
Volumul fluxului, ml/min	1250 ± 145	
Indicele de congestie portală (IC)	0,046 HTP > 0,10	IC = PR ² /Vit. medie V. portă (cm/s) (Mitiko V.V. a. 2000) 1. Corelează cu nivelul HTP 2. Factor de risc al HV, HTP > 0,10
Vena lienală		
Diametrul, mm	6,1 ± 1,5	
Viteza medie a fluxului, cm/s	15,3 ± 0,8	
Volumul fluxului, ml/min	287 ± 24	
Artera hepatică		
Diametrul a. hepatice proprii, mm;	2,7 ± 0,06	
Comune	4,6 ± 0,07	

Viteza maximă a fluxului a. hepatice, cm/s	55 ± 10	
Volumul, ml/min	194 ± 71	
Indicele de rezistență (IR)	0,59 ± 0,06	IR = Vit. max a. hepatice – Vit. min. a. hepatice (arată nivelul rezistenței periferice în sistemul arterial, crește în CH)
Indicele pulsatil (IP)	1,05 ± 0,07	IPuls. = Vit. max. a. hepatică/Vit. min. a. hepatică
Artera lienală		
Diametrul, mm	4,4 ± 0,09	
Viteza maximă, cm/s	60 ± 16	
Volumul, ml/min	378 ± 112	
Indicele de rezistență (IR)	0,55 ± 0,05	IR = (V. max – V. min)/V. min
Indicele pulsatil (IP)	0,87 ± 0,07	
Lungimea splinei, mm	110 ± 20	
Indicele splenoportal (ISP)	28,1 ± 10 %	ISP=V. flux. v. lienală/ V. flux. v. portă x 100% (Sato, 1996)
Indicele HTP	HTP > 1,2	RI art. hepatică x 0,69 x RI art. lienală x 0,87 / Vit. med v. portă (Li Zhang/PhD; Yun-You Duan PhD, 2007)
Indicele vascular-portal (cm/s)	HTP < 12	IVP = Vit. med. v. portă/ PI art. hepatică. (Iwao, 1997)

Datele obținute au fost analizate sub forma unui Sistem de Bază de Date și exprimate, la necesitate, procentual, fiind interpretate cu ajutorul unor formule [2, 4, 8, 9] și comparate cu rezultatele lotului de bolnavi hepatici (n=50) examinați. Majoritatea bolnavilor au prezentat afectare hepatică de tip cirotic (87%), predominant de etiologie virală, și au fost examinați concomitent, utilizând o gamă largă de metode imagistice (endoscopia, ecografia, scintigrafia hepato-splenică, angiogramografia computerizată cu utilizarea protocolului Rong-Tu), metode ce au oferit o informație de diagnostic esențială în cazul pacienților cu ciroză hepatică, ce pot aduce elemente de diagnosticare și prognosticare importante.

Examinările au fost efectuate cu același aparat, în aceleași condiții-standard de setare a aparatului și de către același examinator, ceea ce a asigurat o coerență și o evaluare nuanțată a interpretărilor clinice, de diagnostic și de tratament. Sindromul de hipertensiune portală, prezent în toate cazurile luate în studiu, s-a caracterizat printr-o mare varietate de semne imagistice. Cele mai frecvente aspecte patologice evidențiate ecografic la pacienții cu hipertensiune portală au fost: splenomegalia (97%), diametre crescute ale venelor portă și splenică (83%), structură hepatică hiperreflectivă cu ecogenitate hepatică intens crescută (81%) (figurile 1, 2).

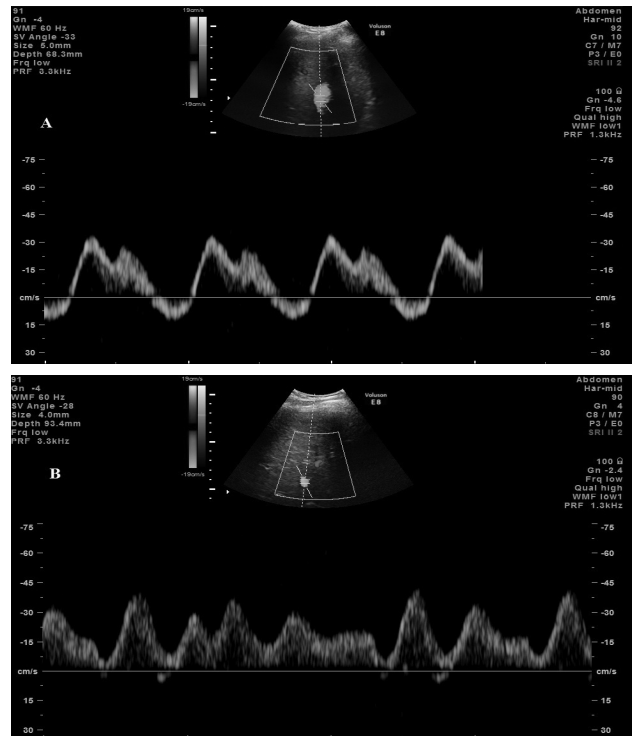


Figura 1. Spectrul dopplerografic la nivelul venelor hepatice (A – normă, B – ciroză hepatică)

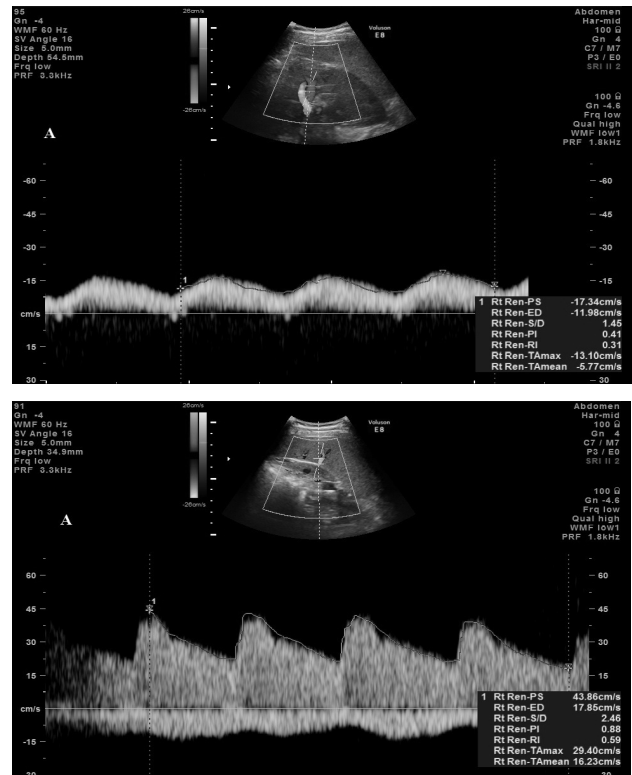


Figura 2. Parametrii dopplerografici la nivelul arterei și venei lienale în normă

Gradul splenomegaliei a variat semnificativ în funcție de clasa Child, între splenomegalie și trombocitopenie a existat o corelație medie, semnificativă statistic (p<0,01). Lungimea splinei în medie a fost de 19,8±2,9 cm, indicele splenic (IS) a variat foarte mult (19,6-42,0 cm²), constituind media de 24,6±8,0

cm² (N=15±7 cm²). Parenchimul lienal, în majoritatea cazurilor (83%), a fost neomogen, hipoecogen, cu multiple anastomoze între artera lienală și vena în hilul splinei. În 23 de cazuri ecostructura splinei a fost granulată, din cauza existenței unor procese patologice intrasplenice (figurile 3, 4).

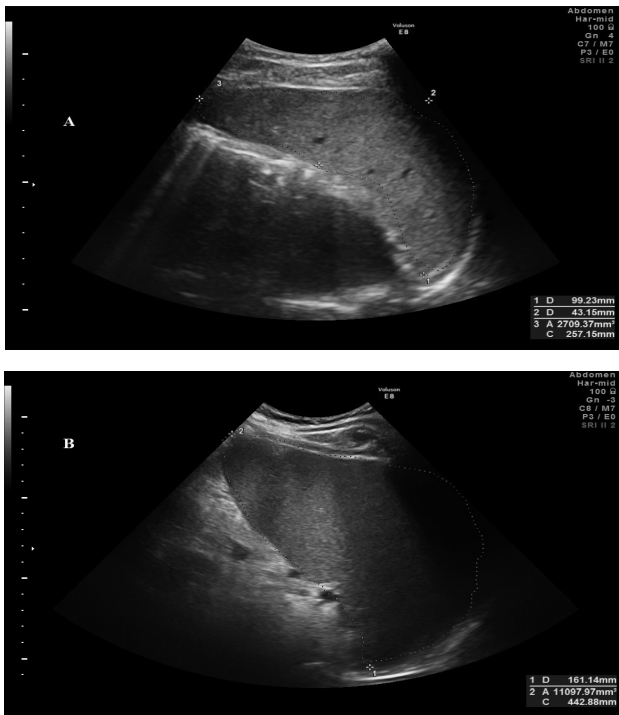


Figura 3. Dimensiunile splinei (A – normă, B – ciroză hepatică)

Modificările de densitate a parenchimului hepatic au fost variabile (figura 4).

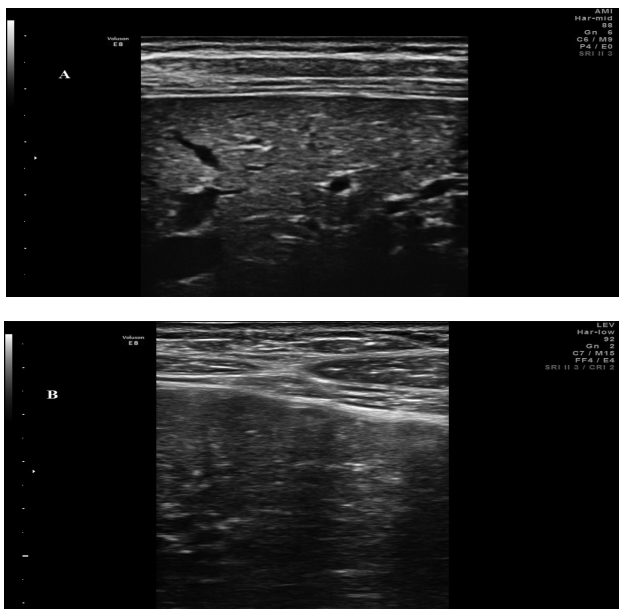


Figura 4. Suprafața ficatului examinată cu sondă liniară (A – normă, B – ciroză hepatică)

Ficatul atrofic, cu ecostructură neomogenă, nodulară s-a întâlnit la 72,9% din pacienții cirofici, asociind semne clinice de hipertensiune portală: dilatarea v. porte, splenomegalie, ascită, varice esofagiene.

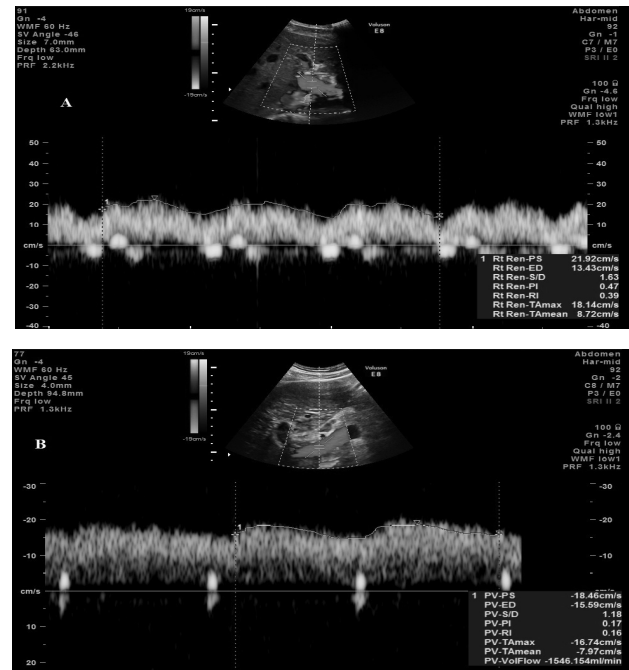


Figura 5. Parametrii dopplerografici la nivelul v. porte (A – normă, B – ciroză hepatică)

În numai 11% din cazuri ficatul are dimensiuni normale, restul reprezentând o combinație de atrofie și hipertrofie segmentară. Splenomegalia de diferite grade a fost diagnosticată în majoritatea cazurilor: la 12 bolnavi am atestat splina mărită cu 15%, la 13 – cu 20-25% și la 25 bolnavi – cu 30-40%, comparativ cu norma. Anomaliile vasculare ale splinei, atestate în cazuistica noastră, includ: infarctul splenic (2 cazuri), aneurismul arterei splenice (2 cazuri), varice perisplenice (16 cazuri), tromboza venei splenice (2 cazuri) și șunturile splenorenale, recanalizarea v. ombilicale (29 cazuri).

Identificarea neocolateralelor a fost mai frecventă la pacienții cu varice esofagogastrice de gradele II-III, fiind direct proporțională cu prezența episoadelor hemoragice din ele (figura 6).

Semnele ecografice tipice ale hipertensiunii portale din ultrasonografia convențională au fost suplinite cu anumiți indici velocimetrici (figurile 7-8) și corelate, de asemenea, cu parametrii clinico-biologici, conform recomandărilor EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) pentru examinarea ecografică performantă și completă în hipertensiunea portală [3, 4].

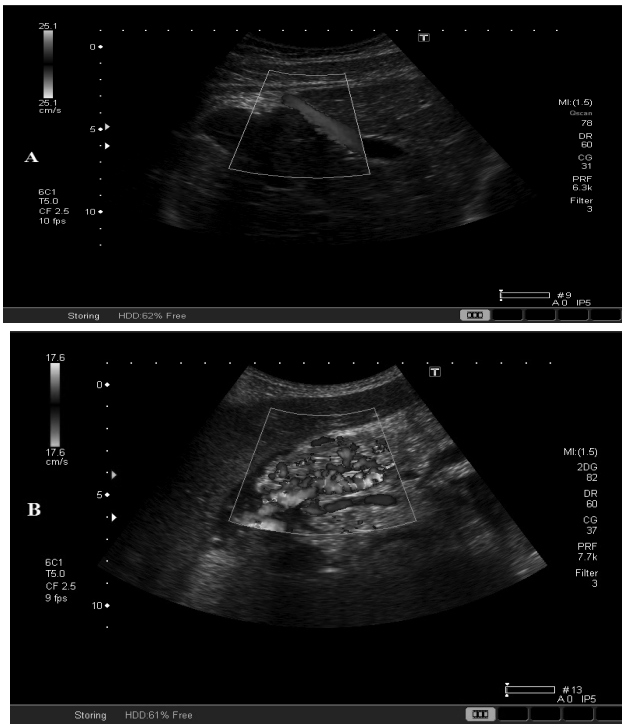


Figura 6. Colaterale portosistemice (A – recanalizarea venei ombilicale, B – omentogastrice)

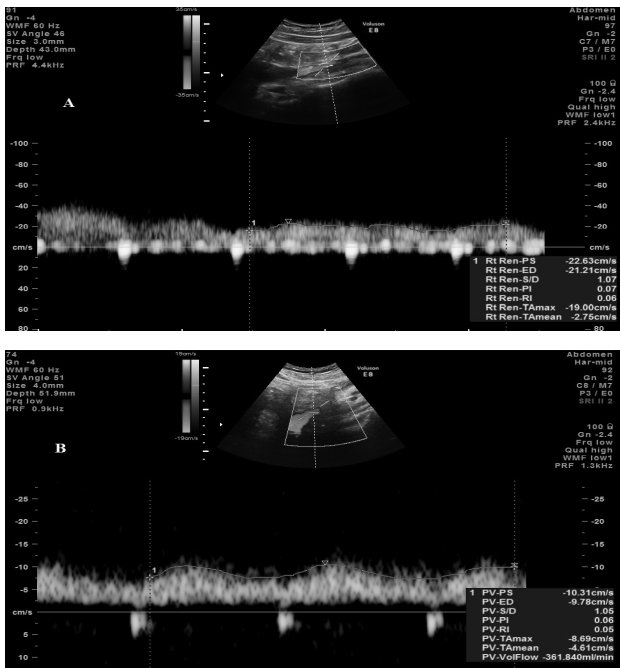


Figura 7. Parametrii dopplerografici la nivelul venei mezenterice superioare (A – normă, B – ciroză hepatică)

Concluzii

1. Protocolul de examinare imagistică utilizat de noi pentru evaluarea pacienților încadrați în studiu este reprezentat de ecografie, examinare eco-Doppler a axului vascular portal, cu utilizarea analizei dopplerofluxometrice, examen scintigrafic, endoscopia digestivă, TC, după caz.

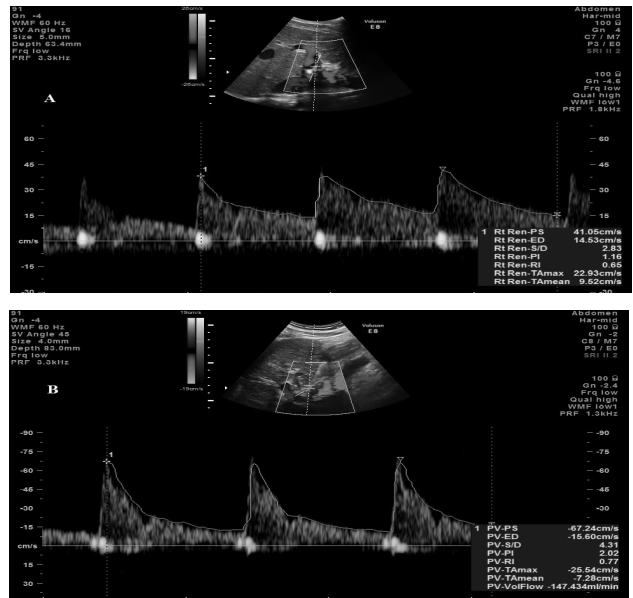


Figura 8. Parametrii dopplerografici la nivelul arterei hepatice (A – normă, B – ciroză hepatică)

2. Examinarea Doppler constituie un mijloc de diagnostic al HTP la pacienții hepatici, o metodă rapidă, accesibilă și neinvazivă de personalizare a structurii anatomice vasculoportale, de apreciere a stării funcționale a parenchimului hepatic, posibilă prin explorarea complexă ecografică a sistemului port și elaborarea unei Fișe informatizate de monitorizare a fiecărui pacient, sub forma unui Sistem de Bază de Date.

3. Din cele analizate am făcut o deducție semnificativă: reducerea rezervelor funcționale hepatice se însoțește de redistribuirea circulației portale, cu inversarea fluxului și dezvoltarea unei circulații splenice hiperdinamice, care agravează evoluția hipertensiunii portale.

Bibliografie

1. Anghelici Gh. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozelor hepatice*. Teză de doctorat. Chișinău, 2008.
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. 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, August 7; nr. 11(29), p. 4560-4565.
6. Hotineanu V., Cazacov V., Țâmbală C., Cuțitaru I., Cotoneț A., Darii E. *Impactanța metodelor imagistice moderne în diagnosticul hipertensiunii portale și splenopatiei portal-hipertensive cirogene*. În: Arta Medica, 2010, nr. 3. (42), p. 37-39.
 7. Li Zhang, Yun-You Duan, Jin-Mao Li, Ji-Kai Yin. *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.
 8. Soo-Yeon Kim, Woo Kyoung Jeong, Yongsoo Kim et al. *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.
 9. Tcaciuc E. *Modificările hemodinamice centrale și portale și corecția lor la pacienții cu ciroze hepatice*. Teză de doctorat, Chișinău, 2003.

Carolina Țâmbală, doctorand,
Catedra Radiologie și Imagistică Medicală,
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. G. Asachi 71/7
Tel.: (022) 28 17 08; mob.: 069275083
E-mail: caroli@bk.ru

MANIFESTĂRILE CLINICO-PARACLINICE ȘI FACTORII PRECIPITANȚI AI INSUFICIENȚEI HEPATICE CRONICE DIN CIROZA HEPATICĂ

**Liudmila TOFAN-SCUTARU¹, Irina CERVINSKI¹,
Vlada-Tatiana DUMBRAVĂ¹, Iulianna LUPAȘCO²,
Natalia TARAN², Elina BERLIBA¹,
Svetlana ȚURCAN², Nicolae PROCA¹,
Iurie MOSCALU¹, Adela TURCANU¹,
Lucia COBÎLȚEAN¹, Elena CHIRVAS²,
Gheorghe HAREA², Maria COJUHAR³, Cătălin GANEA⁴**

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină Internă, disciplina Gastroenterologie;

²Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;

³IMSP Spitalul Clinic Republican;

⁴Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, România, Facultatea de Medicină

Summary

Clinical and laboratory manifestations and precipitating factors of chronic liver failure in hepatic cirrhosis

The study group included 80 patients with liver cirrhosis (LC), Child-Pugh stage B and C average age 54.95 ± 1.09 years, with chronic liver failure (CLF). Lot of comparison

– and 21 patients with liver cirrhosis, Child-Pugh stage A. *Clinical manifestations in patients with liver cirrhosis Child-Pugh stage B and C with chronic liver failure, shows polymorphism; there were found basic clinical syndromes: ascites (91.3%), jaundice (88.7%), bleeding (53.8%), fever (47.5%), endocrine (9%), of cardiovascular disorders (30%). We established the base of the CLF precipitating factors: alcohol (45%), spontaneous bacterial peritonitis (23.8%), respiratory infections and / or urinary infections (18.8%), upper gastrointestinal bleeding (20%) misuse of food proteins (20%). Reliable correlations were determined between respiratory infections and / or urinary infections with Child-Pugh score and MELD score. We determined the presence of multiple precipitating factors and also established correlation between the values MELD score with number precipitating factors of CLF from LC. In patients with LC with CLF it was established true positive correlation of the hepatodepressive syndrome indices studied each and with serum Na⁺ and negative correlation with the degree of ascites and with Child-Pugh and MELD scores. It was established truthful negative correlation of natriemi with total bilirubin and MELD and Child-Pugh scores, so hyponatremia may serve as a prognostic factor for the development of CLF from LC.*

Keywords: Chronic liver failure, cirrhosis, Child-Pugh, MELD.

Резюме

Клинические, лабораторные проявления и провоцирующие факторы хронической печеночной недостаточности при циррозе печени

В основной группе включены 80 пациентов с циррозом печени (ЦП), стадии Child-Pugh B или C, средний возраст 54,95±1,09 лет, с хронической печеночной недостаточностью (ХПН). Группа сравнения – 21 больных с ЦП, стадия Child-Pugh A. Клинические проявления у пациентов с ЦП стадия Child-Pugh B или C, с ХПН показывают полиморфизм; установлены основные клинические синдромы: асцитический (91,3%), желтушный (88,7%), геморрагический (53,8%), лихорадки (47,5%), эндокринный (9%), сердечно-сосудистых нарушений (30%). Определены основные провоцирующие факторы ХПН: алкоголь (45%), спонтанный бактериальный перитонит (23,8%), инфекции дыхательных и/или мочевыводящих путей (18,8%), кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (20%), богатая белком диета (20%). Установлена корреляция инфекций дыхательных и/или мочевыводящих путей с баллами оценки ЦП по шкале Child-Pugh и по MELD. Чаще встречалось сочетание нескольких триггерных факторов ХПН. Обнаружена корреляция оценки ЦП по MELD с количеством обнаруженных сопутствующих провоцирующих факторов ХПН. У пациентов с ЦП с ХПН выявлена положительная корреляция исследованных показателей гепатодепрессивного синдрома с Na⁺ в сыворотке и отрицательная корреляция со степенью асцита и с баллами оценки ЦП по шкале Child-Pugh и по MELD. Установлена отрицательная корреляция натриемии с общим билирубином и с баллами оценки ЦП

по шкале Child-Pugh и по MELD, так гипонатриемия может служить прогностическим фактором для прогрессирования ХПН при ЦП.

Ключевые слова: хроническая печеночная недостаточность, цирроз печени, Child-Pugh, MELD.

Introducere

Afecțiunile hepatice cronice reprezintă una dintre cauzele majore de morbiditate și mortalitate în întreaga lume și, îndeosebi, în Republica Moldova. Atenția sporită a cercetătorilor asupra insuficienței hepatice cronice (IHC) este condiționată de răspândirea largă a maladiilor hepatice cronice – afecțiuni cu consecințe medicale și sociale grave, IHC fiind o formă clinică specifică de insuficiență hepatică asociată cel mai frecvent cu ciroza hepatică (CH). Giroza hepatică este stadiul final al tuturor afecțiunilor hepatice cronice inflamatorii sau degenerative de etiologie diferită și evoluție progresivă [2, 3, 4, 10, 11, 20, 21]. Incidența CH în lume constituie circa 240 milioane anual, prevalența acestei afecțiuni, după datele autopsiei, este de 4-10%. În Republica Moldova sunt înregistrate anual aproximativ 5000 de persoane cu hepatită cronică și ciroză hepatică, 200 de oameni devin invalizi, iar peste 2000 de persoane își pierd viața din cauza complicațiilor CH. În majoritatea țărilor CH constituie a 9-a cauză a mortalității, în special la persoanele cu vârsta de 40-65 de ani, iar în Republica Moldova – a 3-a cauză a mortalității [3, 11, 14, 20]. Pacienții cu ciroză hepatică decompensată netratați au un prognostic nefavorabil cu probabilitatea de supraviețuire la 5 ani de 14-35% [2, 3, 4, 5, 10, 13, 14, 15, 21]. Decesul bolnavilor cu ciroză hepatică este determinat, pe de o parte, de complicațiile sindromului de hipertensiune portală, iar pe de altă parte – de insuficiența hepatocelulară.

Insuficiența hepatică cronică (IHC) se definește ca o afecțiune hepatică severă, care se dezvoltă pe fundal de patologie hepatică cronică, cu dereglări hepatocelulare, cu sau fără formare a șunturilor portosistemice și care se manifestă prin disfuncția ficatului și dereglări neuropsihice [3, 9, 12, 16]. IHC se dezvoltă lent, timp de luni sau ani. Fiind caracteristică pentru ciroza hepatică avansată, IHC acoperă un spectru larg de aspecte clinice, biochimice și modificări neurofiziologice, mecanismul patogenetic principal al căruia constă în insuficiența hepatocelulară și/sau hipertensiunea portală (formarea șunturilor portosistemice), manifestată prin dereglarea unei sau a mai multor funcții hepatice, cauzată de alterarea parenchimului ficatului [1, 3-6, 8, 9, 12, 13].

Manifestările clinice sunt determinate de alterarea funcțiilor hepatice (de sinteză, metabolică, de reglare a homeostaziei, de detoxicare etc.). Afectarea funcției de sinteză se manifestă prin apariția

semnelor de coagulopatie progresivă, până la dezvoltarea sindromului de coagulare disimnată intravasculară, se dezvoltă hipoalbuminemia, cu progresarea ascitei, cu apariția edemelor periferice [1, 3-6, 8-13, 17]. Dereglarea de formare și eliminare a bilei, de metabolizare a bilirubinei determină apariția icterului. Deteriorarea metabolizării hormonilor, a glucidelor contribuie la dezvoltarea sindromului endocrin. Prin dereglarea echilibrului acido-bazic, apare hipokaliemia, se dezvoltă acidoza metabolică sau alcaloza respiratorie metabolică. Reducerea funcției de detoxificație provoacă apariția encefalopatiei hepatice [1, 2, 3, 4, 19, 21].

Hipertensiunea portală, care se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică, agravează semnele de encefalopatie, creând condiții ca substanțele cerebrotoxice să nimerească din tractul gastrointestinal în creier prin șunturile portosistemice, ocolind ficatul [1, 3-6, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 19].

Factorii precipitanți ai IHC din ciroza hepatică reprezintă un element de pronostic nefavorabil pentru bolnavii cu CH, indiferent de etiologia și stadiul bolii. Aceasta se referă la deteriorarea funcției ficatului și, ulterior, a altor organe în urma unui eveniment declanșator, la un pacient cu ciroză hepatică anterior bine compensat sau destul de bine stabilizat [1, 3-6, 8, 9, 12, 13].

Printre factorii declanșatori ai IHC sunt importanți: hemoragiile (din varice sau gastrice, din eroziuni și/sau ulcere ale mucoasei tractului digestiv, metro-ragiile etc.); infecțiile sistemelor respirator și urinar, peritonita bacteriană spontană; factorii care reduc funcția de detoxicare a ficatului (alcool, medicamente, consum de droguri hepatotoxice, exotoxine, endotoxine, infecții, constipație), dereglările metabolice (acidoză, azotemie, hipoglicemie), dereglările electrolitice (micșorarea concentrației kaliului, a natriului și a magneziului, creșterea nivelului de mangan în ser), tulburările circulatorii (tratament diuretic inadecvat, paracenteză cu evacuare masivă a lichidului ascitic fără transfuzii corespunzătoare, hipovolemie, hipoxie); suprimarea sintezei ureei (diuretice, scăderea nivelului de zinc, acidoza); aportul crescut de proteine (dietă bogată în proteine), creșterea catabolismului proteic (deficit de albumine, hematoame masive, febră, intervenții chirurgicale, infecții, hiperglucagonemie), dezvoltarea procesului neoplazic în ficat [1, 3-6, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 21].

Mortalitatea pe termen scurt, indusă de IHC la pacienții cu CH, este mai mult de 50%, deoarece această condiție este frecvent asociată cu o evoluție rapidă spre o disfuncție multiplă de organe (MODS) [9, 15].

Instalarea IHC la pacienții cu CH implică probleme de diagnostic, tratament, evoluție și pronostic al

bolii. Actualmente sunt necesare eforturi considerabile pentru a caracteriza mai bine sindromul de IHC la pacienții cu CH, spre a obține o perspectivă mai bună în diagnostic și pentru o optimizare a terapiei IHC din CH, în scopul ameliorării calității vieții pacienților cu CH și prelungirii duratei vieții lor [1, 6, 8–11, 15, 16, 17].

Obiectivele lucrării

1. Studiarea manifestărilor clinice, observate la pacienții cu ciroză hepatică stadiul Child-Pugh B sau C, cu insuficiență hepatică cronică.

2. Evaluarea factorilor precipitanți de bază ai insuficienței hepatice cronice la pacienții cu ciroză hepatică stadiul Child-Pugh B sau C și aprecierea corelațiilor acestora cu punctajul scorurilor Child-Pugh și MELD.

3. Studiarea la pacienții cu ciroză hepatică cu insuficiență hepatică cronică a sindroamelor hepatice de laborator și stabilirea corelațiilor dintre diferiți parametri luați în studiu și legăturii lor cu punctajul scorurilor Child-Pugh și MELD.

Materiale și metode de cercetare

Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2010-2011. Studiul este unul prospectiv, bazat pe observația pacienților pe parcursul spitalizării și evaluarea datelor clinico-paraclinice. Pentru a determina care pacienți sunt eligibili pentru realizarea scopului studiului, au fost folosite: 1) criteriile de includere – diagnosticul de CH confirmat, stadiul CH clasa Child-Pugh B sau C, prezența datelor clinico-paraclinice de IHC, vârsta peste 18 ani; 2) criteriile de excludere: insuficiența hepatică acută, carcinomul hepatocelular.

Pacienții au fost cercetați în baza unui chestionar de studiu, care a inclus date de anamneză, date clinice obiective și explorări paraclinice. Scorurile de prognostic la pacienții cu ciroză hepatică au fost calculate după Child-Pugh și MELD. 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, timpului de protrombină (TP) Quick. Clasificarea de prognostic Child-Pugh a inclus: clasa A (5-6 puncte), clasa B (7-9 puncte) și clasa C (10-15 puncte) [2–6, 15, 20].

Evaluarea modelului de dezvoltare a stadiului final al bolii hepatice s-a efectuat cu ajutorul scorului MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), utilizat în

prezent pentru stabilirea priorității la transplantul hepatic. Acest sistem de stabilire a prognosticului bolii hepatice severe reflectă în mod adecvat mortalitatea la 3 luni și a fost pus în practică în 2006, în cadrul zonei Eurotransplant [15]. MELD-ul este o scală numerică de la 6 (cel mai puțin grav) până la 40 (cel mai grav). Punctajul este calculat printr-o ecuație logaritmică, care utilizează 3 parametri: bilirubina, INR, creatinina.

$$\text{Scorul MELD} = 9,57 \times \text{Loge}(\text{creatinina mg/dl}) + 3,78 \times \text{Loge}(\text{bilirubina mg/dl}) + 11,2 \times \text{Loge}(\text{INR}) + 6,43$$

INR (*International Normalized Ratio*) este raportul timpului de protrombină la bolnav către timpul de protrombină la martor, normal, ridicat la puterea *International Sensitivity Index* (ISI).

Evaluarea tendințelor disfuncțiilor de organ la pacienții în stare critică poate ajuta la prezicerea mortalității. Interpretarea scorului MELD denotă riscul de mortalitate la 3 luni, astfel, un scor >40 prognozează risc de mortalitate de 100% la 3 luni și, respectiv, un scor de 30-39 – risc de mortalitate de 83%, scor de 20-29 – risc de mortalitate de 76%, scor de 10-19 – risc de mortalitate de 27%, scor <10 – risc de mortalitate de 4% [9, 15].

Timpul de protrombină (TP) Quick reprezintă un marker sensibil al funcției hepatice de sinteză și are valoare de prognostic atât în afecțiunile hepatice acute, cât și în cele cronice. TP Quick prelungit este un indicator pentru monitorizarea funcției de sinteză proteică a ficatului, de severitate în hepatitele acute și cele cronice. TP Quick depinde atât de capacitatea normală de sinteză hepatică a protrombinei (factorul II de coagulare), fibrinogenului, factorilor V, VII și X, cât și de prezența unei cantități adecvate de vitamina K. Factorii activi biologic (factorii II, VII, IX și X) necesită pentru sinteza lor vitamina K.

INR a fost apreciat prin formula-standard:

$$\text{INR} = (\text{TP} \backslash \text{MNPT}) / \text{ISI}$$

unde:

TP – timpul de protrombină al pacientului;

MNPT – timpul de protrombină normal, la martor;

ISI – *International Sensitivity Index* [2, 18].

În perioada 2010-2011, laboratorul biochimic al IMSP SCR a utilizat pentru determinarea INR tehnica *Behnk Trombolyzer*, la un ISI = 1,06 și la MNPT = 11,2. Conform acestor indici, a fost calculat scorul MELD.

Lotul de studiu (LS) a fost constituit din 80 de pacienți cu ciroză hepatică, de diversă etiologie, stadiul Child-Pugh B sau C, cu IHC de divers grad și factori precipitanți ai IHC; 51,3% (n=41) bărbați și 48,8% (n=39) femei, vârsta medie de 54,95 ± 1,09 ani (cuprinsă între 25 și 76 ani), selecția aleatoriu. *Lotul de comparație* (LC) a fost alcătuit din 21 de persoane

cu CH, de diversă etiologie, stadiul Child-Pugh A, fără IHC; 47,6% (n=10) femei și 52,4% (n=11) bărbați cu vârsta medie de 55,66±3,8 (cuprinsă între 18 și 75 de ani). Diferențe semnificativ statistice între cele 2 loturi în ce privește vârsta, sexul și etiologia nu există (p>0,05).

Diagnosticul a fost stabilit în baza principalelor sindroame hepatice, cu efectuarea examenului ecografic, scintigrafiei hepatice, conform criteriilor și clasificărilor internaționale, elucidate și în Protocoalele clinice naționale în domeniul hepatologiei. *Sindromul de citoliză* s-a evaluat prin determinarea valorilor transaminazelor: ALT (alaninaminotransferaza) și AST (aspartataminotransferaza), utilizându-se teste-standard, în conformitate cu IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*). Pentru a determina *sindromul de colestază*, s-au apreciat nivelul de bilirubină totală și cel al fracției conjugate de bilirubină (diazometoda L. Iendrassik, 1936), fosfataza alcalină (test fotometric standard), colesterolul total, gama-glutamiltanspeptidaza (metoda fotometrică propusă de Szasz G., Perijn J., 1974). Pentru aprecierea *sindromului hepatopriv*, s-au determinat proteinele totale (metoda unificată Biuret), albuminele serice (metoda colorimetrică cu bromcresol verde), timpul de protrombină – conform metodei Quick, INR. Investigarea *sindromului imuno-inflamator* a inclus efectuarea următoarelor teste: analiza generală a sângelui, efectuată la analizatorul hematologic PCE-210. *Dozarea natriului și a kaliului* s-a efectuat prin metoda colorimetrică cu ajutorul

seturilor de reagenți ale firmei *DAC-SpectroMed SRL* (Moldova), conform instrucțiunilor anexate la test [7].

Analiza statistică a datelor obținute a fost realizată utilizând programul *SPSS 17.0 (SPSS Inc)*, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestui program. Elementele și metodele statistice utilizate au fost reprezentate de indicatorii statistici descriptivi: frecvențe relative, valori medii, valori mediane și teste de semnificație statistică: teste de comparație (*testul t Student, testul χ^2 , testul ANOVA*), teste de corelație parametrică și neparametrică (respectiv: *Pearson și Spearman*).

Rezultate obținute

A fost atestată prezența următoarelor sindroame la pacienții din lotul de studiu: astenovegetativ – 100% (n=80), ascitic – 91,3% (n=73), icteric – 88,7% (n=71), splenomegalic – 88% (n=70), hepatomegalic – 85% (n=68), dispeptic – 77,5% (n=62), algic – 76,3% (n=61), hemoragic – 53,8% (n=43), hipersplenic – 48,7% (n=39), febril – 47,5% (n=38), al modificărilor cardiovasculare – 30% (n=24) și endocrin – 9% (n=7) (*figura 1*).

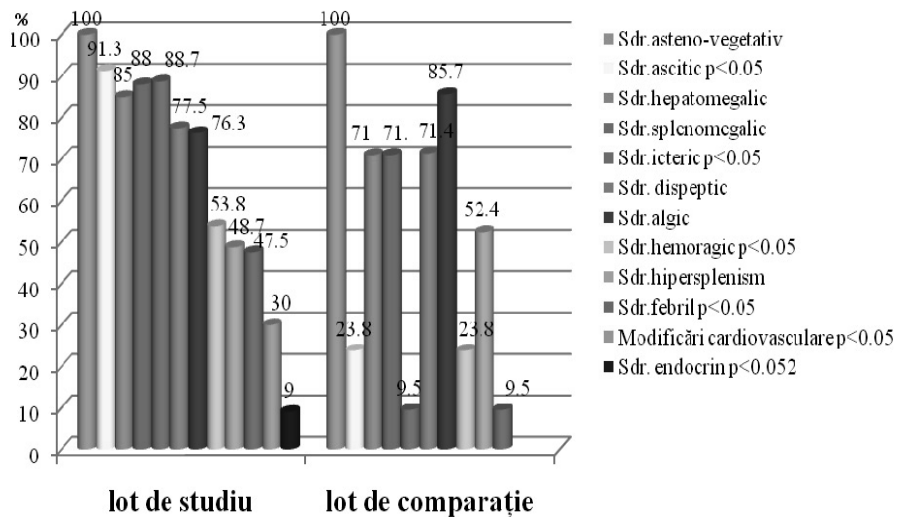


Figura 1. *Repartizarea pacienților din lotul de studiu și cel de comparație în funcție de sindroamele observate*

Efectuând analiza comparativă între frecvența depistării sindroamelor observate în lotul de studiu și cel de comparație, s-au stabilit diferențe semnificative statistic în ceea ce privește sindromul ascitic, LS: 91,3% (n=73) față de LC: 23,8% (n=5), $\chi^2=43,01$, p<0,05; sindromul icteric, LS: 88,7% (n=71) versus LC: 9,5% (n=2), $\chi^2 = 52,74$, p<0,05; sindromul hemoragic, LS: 53,8% (n=43), față de LC: 23,6% (n=5), $\chi^2=5,97$, p<0,05; sindromul febril, LS: 47,5% (n=38) versus LC: 9,5% (n=2), $\chi^2=10,25$, p<0,05. Doar la pacienții din lotul de studiu s-au observat sindromul endocrin, prezent în 9% (n=7) cazuri, și sindromul modificărilor cardiovasculare, relevat în 30% cazuri (n=24).

La pacienții din lotul de studiu, cu CH și prezență a sindromului de IHC, s-au evaluat factorii precipitanți ai IHC. La dezvoltarea sindromului de IHC au contribuit: consumul de alcool – în 45% cazuri; infecțiile, mai ales peritonita bacteriană spontană – în 23,8% cazuri, infecțiile respiratorii și/sau urinare, relevate în 18,8% cazuri; hemoragia digestivă superioară (HDS), determinată la 20% dintre pacienți; abuzul de proteine alimentare – în 20% cazuri. Alți factori au avut o contribuție mai mică, observată în mai puțin de 5% cazuri (*figura 2*). Ponderea factorilor precipitanți în agravarea IHC este diferită. Menționăm că în majoritatea cazurilor s-a determinat prezența concomitentă a mai multor factori precipitanți pentru dezvoltarea IHC.

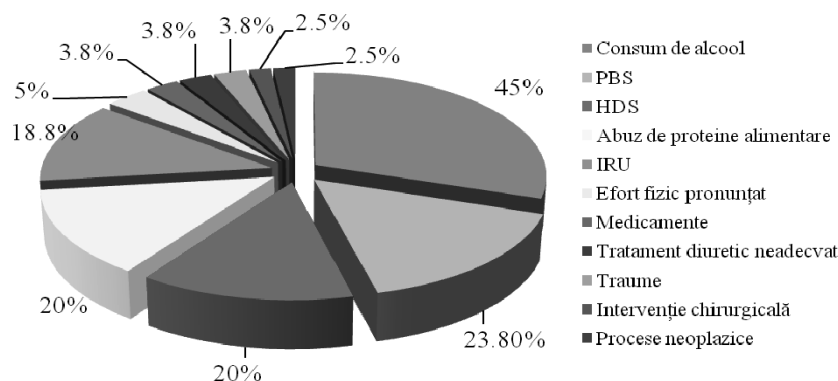


Figura 2. Reprezentarea grafică a factorilor precipitanți ai IHC, observați la pacienții din lotul de studiu

A fost apreciată corelarea factorilor precipitanți ai IHC cu scorul Child-Pugh și cu scorul MELD. Nu s-a stabilit o corelație statistică pentru toți factorii precipitanți ai IHC cu scorurile MELD și Child-Pugh. Astfel, s-au depistat corelații veridice ale infecțiilor respiratorii și/sau urinare cu scorul Child-Pugh, la un coeficient de corelație după Spearman $r=0,258$, $p<0,05$, și cu scorul MELD, la un coeficient de corelație după Spearman $r=0,239$, $p<0,05$ (Tabelul 1). S-au obținut rezultate de corelare semnificativă din punct de vedere statistic a valorilor scorului MELD cu numărul factorilor precipitanți ai IHC din CH la un coeficient de corelație după Spearman $r=0,269$, $p<0,05$.

Tabelul 1

Corelațiile dintre variabilele scorurilor Child-Pugh, MELD și factorii precipitanți ai IHC: infecții respiratorii și/sau urinare și numărul de afecțiuni asociate

Variabilele	Coeficientul de corelație (r)	Pragul de semnificație (p)
Scorul Child-Pugh – infecții respiratorii și/sau urinare	0,258*	$p<0,05$
Scorul MELD – infecții respiratorii și/sau urinare	0,239*	$p<0,05$
Scorul MELD – numărul factorilor precipitanți ai IHC din CH	0,269*	$p<0,05$

Notă: * – $p<0,05$.

Au fost studiați markerii esențiali ai sindroamelor patologice hepatice de laborator la pacienții din LS și rezultatele au fost comparate cu datele respective stabilite în LC.

Evaluând parametrii sindromului de colestază, s-a constatat că valorile medii ale markerilor de colestază sunt mult mai crescute la pacienții cu IHC, comparativ cu cei fără IHC. Astfel, în lotul de studiu s-a determinat majorarea bilirubinei totale ($125,32\pm 13,81$ mcmol/l), care a depășit de 6,7 ori indicii analogici înregistrați la persoanele din lotul de comparație ($18,58\pm 1,44$ mcmol/l), elevarea bilirubinei conjugate ($72,28\pm 9,68$ mcmol/l), ce a depășit de 14 ori valorile respective din LC ($5,08\pm 1,44$ mcmol/l).

În LS s-a stabilit o creștere semnificativă ($p<0,001$) a bilirubinei libere ($53,15\pm 5,23$ mcmol/l), ce a depășit de 3,9 ori valorile respective din LC ($13,51\pm 0,8$ mcmol/l).

Am observat o scădere veridică ($p<0,05$) a colesterolului în lotul de studiu ($2,80\pm 0,14$ mmol/l), comparativ cu cifrele respective atestate la pacienții din lotul de comparație ($3,55\pm 0,30$ mmol/l), ceea ce a fost interpretat ca scădere a funcției de sinteză a ficatului la pacienții cu IHC.

Prin evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții din LS cu IHC am stabilit o scădere, cu diferență statistic veridică, a timpului de protrombină Quick (TP) ($52,34\pm 1,36\%$), $p<0,001$, a proteinei totale serice ($63,54\pm 1,32$ g/l), $p<0,001$, și a albuminei serice ($25,54\pm 0,74$ g/l), $p<0,001$, comparativ cu indicii respectivi atestați la subiecții din lotul de comparație: TP ($78,52\pm 2,46\%$), proteina totală serică ($71,81\pm 1,0$ 4g/l) și albumina serică ($39,18\pm 0,78$ g/l). De asemenea, s-a constatat că timpul de tromboplastină parțial activată în ser este semnificativ statistic ($p<0,05$) mai prelungit în lotul de studiu ($66\pm 2,47$ sec) față de lotul de comparație ($38\pm 1,00$ sec).

Analiza VSH-ului și a leucogramei determină la pacienții din lotul de studiu creșterea veridică a VSH-ului ($36,74\pm 2,20$ mm/h), $p<0,001$, creșterea numărului de leucocite ($10,18\pm 0,29\times 10^9/l$), $p<0,05$, versus indicii analogici din lotul de comparație: VSH ($15,64\pm 2,56$ mm/h), leucocite ($5,46\pm 0,50\times 10^9/l$). În LS s-a depistat o deviere a formulei leucocitare spre stânga, cu tendință de creștere a neutrofilelor nesegmentate ($9,45\pm 0,66\%$), $p=0,06$, comparativ cu datele respective din LC ($6,80\pm 1,51\%$).

Incidența gradelor mai avansate ale hipersplenismului și anemiei la pacienții din lotul de studiu este reflectată de scăderea veridică a valorilor trombocitelor ($149,59\pm 9,36\times 10^9/l$) ($p>0,05$) și eritrocitelor ($3,29\pm 0,08\times 10^{12}/l$) ($p<0,001$), comparativ cu indicii similari la subiecții din lotul de comparație. În LS s-a atestat o scădere statistic veridică a hemoglobinei ($101\pm 2,27$ g/l, $p<0,05$), comparativ cu datele respective din LC.

În lotul de studiu s-a analizat corelarea după Pearson a parametrilor ce reprezintă funcția de sinteză hepatică – albumina, co-

lesterolul, factorii de coagulare – între ei și cu valorile bilirubinei, ale Na⁺ seric și cu gradul ascitei; de asemenea, s-a analizat rezultatul corelării acestor indici cu valorile scorurilor Child-Pugh și MELD (tabelul 2).

Tabelul 2

Analiza corelării (după Pearson) parametrilor ce reprezintă funcția de sinteză hepatică între ei, cu gradul ascitei, cu valorile bilirubinei, ale Na⁺ seric și cu valorile scorurilor Child-Pugh și MELD la pacienții din LS

Corelații									
		TP	Albu- mină	Coles- terol	Bilirubi- nă totală	Na ⁺	Scor MELD	Scor Child- Pugh	Grad ascită
TP	r	1,00	0,567 ***	0,326 **	- 0,573 **	0,212*	-0,672***	-0,584***	-0,393***
	p		p< 0,001	p< 0,01	p< 0,01	p< 0,05	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
Albu- mină	r	0,567**	1,00	0,484 ***	- 0,407 **	0,298**	-0,403***	-0,569***	-0,533***
	p	p< 0,01		p< 0,001	p< 0,01	p< 0,01	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
Coles- terol	r	0,326**	0,484 ***	1,00	- 0,002	0,267*	-0,290**	-0,400***	-0,371***
	p	p< 0,01	p< 0,001		p> 0,05	p< 0,05	p< 0,01	p< 0,001	p< 0,001
Bili- rubină totală	r	-0,573**	- 0,407 **	- 0,002	1,00	-0,457**	0,675***	0,441***	0,225*
	p	p< 0,01	p< 0,01	p> 0,05		p< 0,01	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,05
Na ⁺	r	0,212*	0,298 **	0,267 *	- 0,457 ***	1,00	-0,296**	- 0,298**	0,071
	p	p< 0,05	p< 0,01	p< 0,05	p< 0,001		p< 0,01	p< 0,01	p> 0,05

Notă: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Valorile medii ale timpului de protrombină Quick în LS corelează veridic cu nivelul albuminei serice (r=0,567, p<0,001), cu valorile medii ale colesterolului (r=0,326, p<0,01) și cu nivelul Na⁺ seric (r=0,212, p<0,05). S-a constatat că timpul de protrombină Quick corelează negativ, semnificativ statistic, cu valorile bilirubinei totale (r=-0,573, p<0,01), cu gradul ascitei (r=-0,393, p<0,001), cu scorul MELD (r=-0,672, p<0,001) și cu scorul Child-Pugh (r=-0,584, p<0,001) (tabelul 2).

Un parametru studiat, important în stabilirea evoluției cirozei hepatice, este albumina – unul dintre cei mai importanți markeri ai funcției de sinteză hepatică. Valorile medii ale albuminei serice în LS corelează veridic cu timpul de protrombină Quick (r=0,567, p<0,01), cu nivelul colesterolului (r=0,484, p<0,001) și cu cel al Na⁺ seric (r=0,298, p<0,01). Totodată, valorile medii ale albuminei serice corelează negativ, semnificativ statistic, cu valorile bilirubinei (r=-0,407, p<0,01), cu gradul ascitei (r=-0,533, p<0,001), cu scorul MELD (r=-0,403, p<0,001) și cu scorul Child-Pugh (r=-0,569, p<0,001) (tabelul 2).

Valorile medii ale colesterolului în LS corelează statistic veridic cu timpul de protrombină Quick (r=0,326, p<0,01), cu nivelul albuminei serice (r=0,484, p<0,001) și cu nivelul Na⁺ (r=0,267, p<0,05). S-a constatat că valorile medii ale colesterolului în LS corelează negativ, semnificativ statistic, cu gradul ascitei (r=-0,371, p<0,001), cu scorul MELD (r=-0,290, p<0,01) și cu scorul Child-Pugh (r=-0,400, p<0,001) (tabelul 2).

Indicii sindromului hepatopriv, studiați la pacienții din LS, se corelează pozitiv, veridic statistic între ei.

În LS s-au stabilit corelații negative, semnificative statistic, ale gradului ascitei cu parametrii sindromului hepatopriv: cu timpul de protrombină Quick (r=-0,393, p<0,001), cu albumina serică (r=-0,533, p<0,001) și cu colesterolul seric (r=-0,371, p<0,001). La pacienții cu CH și IHC din LS s-a stabilit o corelare veridică a gradului ascitei cu valorile medii ale bilirubinei totale (r=0,225, p<0,05). Bilirubina totală la pacienții din LS corelează cu gradul ascitei (r=0,225, p<0,05), cu scorul MELD (r=0,675, p<0,001) și, evident, cu scorul Child-Pugh (r=0,441, p<0,001) (tabelul 2).

Nivelul Na⁺ seric corelează veridic cu indicii sindromului hepatopriv și corelează negativ, statistic veridic, cu scorul MELD (r=-0,296, p<0,01) și cu scorul Child-Pugh (r=-0,298, p<0,01) (tabelul 2).

Discuții

Prin observarea a 80 de pacienți cu ciroză hepatică, de diversă etiologie, stadiul Child-Pugh B sau C, cu IHC de divers grad s-a reconfirmat faptul că tulburările clinice și umorale, ce caracterizează insuficiența hepatică cronică din ciroza hepatică, nu se limitează la ficat, ci se răspândesc la diferite organe și sisteme, de aceea simptomatologia evidențiată s-a

dovedit a fi polimorfă, fapt ce concordă cu datele altor autori [1, 16]. În acest context de preocupări s-au constatat unele caractere ce specifică IHC din ciroza hepatică.

Sindroamele clinice de bază ale IHC, stabilite la pacienții din lotul de studiu, sunt: sindroamele ascitic, icteric, hemoragic, al dereglărilor cardiovasculare, endocrin și febril. Pentru acestea s-au obținut diferențe semnificative statistic față de lotul de comparație, care a inclus pacienți cu CH, stadiul Child-Pugh A, fără IHC. Rezultatele studiului nostru confirmă varietatea și seriozitatea simptomelor clinice și a dereglărilor în analizele de laborator la pacienții cu IHC, fapt menționat în literatura de specialitate [2, 16].

Ascita se înregistrează, conform datelor din literatura de specialitate, în 63-93% cazuri de CH cu IHC [5, 6, 8, 9, 12], în studiul nostru alcătuiind 91,3%. Sindromul icteric, conform relatărilor din alte studii, se apreciază la pacienții cu CH cu IHC în 34-75% cazuri [2, 12, 16], ceea ce se concordă cu datele obținute în studiul nostru (88,7%).

Sindromul icteric s-a constatat mai frecvent în LS (88,7%) versus LC (9,5%, $p < 0,05$). Icterul se datorează preponderent incapacității ficatului cirotic de a metaboliza bilirubina și colestazei intrahepatice, la care se adaugă uneori componenta hemolitică sau cea obstructivă.

Febra, observată la pacienții cu CH și insuficiență hepatică cronică, poate fi o manifestare a infecțiilor. Febra și infecțiile, prin creșterea catabolismului proteic, devin factori trigger de encefalopatie hepatică [21]. Febra, înregistrată la pacienții cu CH și IHC, se poate datora și incapacității ficatului de a inactiva steroizii pirogeni, de tipul etiocolanolonei [2, 16, 20, 21]. Acest tip de febră nu răspunde la tratamentul antibiotic, este de intensitate mică, nu depășește, de obicei, $37,8^{\circ}\text{C}$ și temperatura în aceste cazuri este continuă și nu se însoțește de frisoane. La pacienții din LS sindromul febril (înregistrat în 47,5% cazuri) a fost divers.

Sindromul hemoragic reflectă sinteza redusă a proteinelor necesare coagulării, în special a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (a factorului II de coagulare – protrombina, a factorilor de coagulare VII, X și XI) [7, 9, 12, 18].

Modificările cardiovasculare în IHC din CH sunt descrise în literatura de specialitate ca o stare circulatorie hiperdinamică, fiind raportate în 30-60% cazuri de IHC, în studiul nostru fiind remarcate doar în LS (30% din pacienți) și caracterizate prin creșterea debitului cardiac și reducerea rezistenței periferice, iar clinic manifestate prin tahicardie, puls săltăreț, extremități calde, pulsații capilare, hipotensiune arterială [2, 5, 19, 20, 21].

Sindromul endocrin, prezent în 9% ($n=7$) cazuri, a marcat, de asemenea, doar cazurile de CH cu IHC și s-a caracterizat prin ginecomastie, amenoree, frigiditate, atrofia testiculelor, impotență sexuală. Sindromul endocrin este explicat prin incapacitatea hepatocitului în metabolizarea hormonilor, mai ales în conjugarea estrogenilor, dar și prin hipersomatotropismul secundar și dereglarea metabolismului glucidic, cu dezvoltarea hiperglicemiei sau a hipoglicemiei, precum și unor cauze iatrogene (spironolactona, cortizonul) [2, 5, 19, 20, 21].

Studierea factorilor precipitanți ai IHC la pacienții din LS relevă o contribuție covârșitoare, de 45%, a consumului de alcool ca factor precipitant, urmat de infecții, mai ales PBS, care a contribuit cu 23,8%, și infecțiile respiratorii și/sau urinare – cu 18,8%. HDS recentă au prezentat 20% pacienți din LS; abuz de proteine alimentare s-a constatat în 20% cazuri, restul factorilor au avut o contribuție mai mică de 5%. Referitor la așa factori declanșatori ai IHC ca peritonita bacteriană spontană, hemoragiile digestive superioare, infecțiile sistemului respirator și/ sau ale sistemului urinar, datele obținute în studiul nostru se concordă cu cele furnizate de literatura de specialitate [6, 19].

La corelarea scorurilor MELD și Child-Pugh cu factorii precipitanți s-a stabilit o corelație semnificativ statistică doar cu infecțiile respiratorii și/sau urinare. Corelarea acestor factori declanșatori ai IHC cu scorurile MELD și Child-Pugh denotă influența acestora asupra evoluției bolii hepatice și asupra decompensării progresive a CH, confirmă necesitatea de abordare sistemică a cazurilor de CH și de profilaxie și tratament adecvat a infecțiilor.

La pacienții cu CH și IHC frecvent s-a determinat prezența concomitentă a mai multor factori precipitanți, ceea ce influențează decompensarea mai rapidă a CH. Numărul factorilor declanșatori ai IHC, atestați concomitent, era diferit la fiecare caz din LS studiat în parte. Sporirea numărului de factori precipitanți ai IHC, prezenți concomitent la pacienții din LS observați, corelează semnificativ cu scorul MELD, fapt ce denotă că cu cât numărul de factori declanșatori ai IHC este mai mare, cu atât valorile scorului MELD sunt în creștere. În literatura de specialitate se discută despre superioritatea scorului MELD față de Child-Pugh în aprecierea prognosticului la pacienții cu CH avansată, aspect relevant doar în unele studii [15], superioritatea scorului MELD față de scorul Child-Pugh nefiind pe deplin recunoscută. Studiul nostru a dovedit că este utilă aplicarea ambelor scoruri.

Markerii sindromului de colestază s-au dovedit a fi mult mai crescuți la pacienții cu IHC, comparativ cu cei fără IHC și s-au manifestat prin majorarea bi-

lirubinei totale și a bilirubinei conjugate ($p < 0,001$). Aceasta denotă prezența colestazei ca fiind caracteristică pentru IHC.

Evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții cu IHC a arătat prezența unor modificări esențiale. A fost stabilită o scădere pronunțată a TP ($p < 0,001$), a proteinei totale ($p < 0,001$) și a albuminelor ($p < 0,001$), a colesterolului ($p < 0,05$) ca indici de reducere a funcției de sinteză hepatică la pacienții cu IHC, comparativ cu datele respective observate în lotul de comparație. Creșterea timpului de tromboplastină parțial activată în ser la pacienții din LS reflectă sinteza redusă a proteinelor necesare coagulării, în special a factorilor căii extrinseci de coagulare, dependenți de vitamina K. În literatura de specialitate este menționată scăderea acestor indici ca fiind caracteristică IHC [4, 16, 17].

Evaluarea VSH-ului și a indicilor hemoleucogramei denotă persistența sindromului inflamator la pacienții din lotul de studiu, reflectată de creșterea veridică a VSH-ului ($p < 0,001$) și a numărului de leucocite ($p < 0,05$), și de devierea formulei leucocitare spre stânga, cu tendință de creștere a neutrofilelor nesegmentate, comparativ cu valorile similare din lotul de comparație.

Scăderea veridică a valorilor trombocitelor ($p > 0,05$) și eritrocitelor ($p < 0,001$) în LS, comparativ cu indicii similari ai subiecților din LC, denotă incidența gradelor mai avansate ale hipersplenismului și anemiei la pacienții din lotul de studiu. Menționăm că, în pofida hipersplenismului, valorile leucocitelor s-au atestat majorate la pacienții din LS, fapt ce poate fi explicat prin prevalența ridicată a infecțiilor în acest lot și persistența sindromului inflamator la pacienții din lotul de studiu.

Analiza corelării (*după Pearson*) parametrilor sindromului hepatopriv cu valorile bilirubinei stabilește la pacienții cu CH și IHC că, pe măsură ce crește bilirubina, se alterează și funcția de sinteză hepatică, inclusiv producerea factorilor de coagulare. Astfel, s-a evidențiat că scăderea albuminei serice și a timpului de protrombină Quick corelează cu creșterea valorilor bilirubinei. Acest rezultat concordă cu ceea ce se cunoaște din experiența clinică, și anume că un pacient cirotic, icteric este expus mult mai frecvent unui risc de sângerare, comparativ cu cel cu bilirubina normală, și că instalarea icterului este un element de prognostic negativ pentru evoluția IHC. Analizând dependența valorilor colesterolului de timpul de protrombină Quick și de nivelul albuminei serice, se observă că acești parametri corelează puternic între ei. Astfel, s-a constatat că pe măsură ce timpul de protrombină Quick și nivelul albuminei serice scade, se observă și scăderea nivelului de colesterol, pe care am interpretat-o ca scădere a funcției de sinteză

hepatică, colesterolul redus fiind și el un parametru concludent al insuficienței hepatocelulare.

Nivelul Na^+ seric corelează pozitiv, veridic cu timpul de protrombină, cu nivelul albuminei și al colesterolului seric. Astfel, odată cu reducerea funcției de sinteză hepatică, se instalează și hiponatriemia. Natriemia corelează negativ, statistic veridic cu bilirubina totală, cu scorurile MELD și Child-Pugh. Hiponatriemia poate servi drept element de prognostic nefavorabil pentru evoluția IHC. Datele observate în studiul nostru sunt în concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate, care descrie ca sindromul hiponatriemic are importanță în estimarea evoluției cirozei hepatice cu IHC [3, 19]. Corelarea veridică dintre mai mulți parametri ai funcției hepatice ne duce la concluzia că modificarea în sens patologic al unuia dintre ei influențează și alterarea valorilor celorlalți.

S-au stabilit corelații negative, semnificative statistic între valorile indicilor sindromului hepatopriv studiați și gradul ascitei. Corelarea negativă depistată a parametrilor sindromului hepatopriv cu ascita reflectă scăderea funcției de sinteză hepatică odată cu creșterea hipertensiunii portale din ciroza hepatică, una dintre manifestările căreia este ascita. Cu cât scade funcția de sinteză hepatică, cu atât avansează gradul ascitei. Totodată, accentuarea hipertensiunii portale influențează negativ funcția de sinteză a ficatului și hipoalbuminemia contribuie la intensificarea ascitei.

Concluzionând asupra datelor obținute, putem spune că tabloul clinic al IHC din CH este polimorf, fiind declanșat de multipli factori precipitanți. Factorii precipitanți ai IHC intervin în evoluția maladiei. Numărul de factori precipitanți ai IHC, atestați concomitent la pacientul cu ciroză hepatică, și homeostazia dereglată intervin în ansamblu în progresarea bolii hepatice. Hiperbilirubinemia și hiponatriemia pot servi drept elemente de prognostic nefavorabil pentru evoluția IHC din CH.

Concluzii

- Manifestările clinice la pacienții cu ciroză hepatică stadiul Child-Pugh B sau C, cu insuficiență hepatică cronică denotă polimorfism; s-au evidențiat sindroamele clinice de bază: ascitic (91,3%), icteric (88,7%), hemoragic (53,8%), febril (47,5%), endocrin (9%), al dereglărilor cardiovasculare (30%).
- Au fost stabiliți factorii precipitanți de bază ai IHC la pacienții cercetați cu CH, stadiul Child-Pugh B sau C: consumul de alcool (45%); peritonita bacteriană spontană (23,8%), infecțiile respiratorii și/sau urinare (18,8%); hemoragia digestivă superioară (20%), abuzul de proteine alimentare (20%). S-au determinat corelații veridice ale infecțiilor respira-

torii și/sau urinare cu scorul Child-Pugh și cu scorul MELD. A fost determinată prezența concomitentă a mai multor factori precipitanți și s-a stabilit o corelare a valorilor scorului MELD cu numărul factorilor precipitanți ai IHC din CH.

- La pacienții cu CH stadiul Child-Pugh B sau C, cu IHC s-a stabilit corelarea pozitivă, veridică a indicilor sindromului hepatopriv studiată între ei și cu Na⁺ seric, și o corelare negativă cu gradul ascitei și cu scorurile MELD și Child-Pugh. Am stabilit corelare veridică, negativă a natriemiei cu bilirubina totală și cu scorurile MELD și Child-Pugh, deci hiponatriemia poate servi drept element de prognostic nefavorabil pentru evoluția IHC din CH.

Bibliografie

1. Cordoba Juan, Garcia-Martinez Rita, Simon-Talero Macarena. *Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence*. Metab. In: Brain Dis., 2010, nr. 25, p. 73-80.
2. Dumbrava V.-T. (sub redacția). *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național*. Chișinău, 2005, 334 p.
3. Dumbrava V.T. și coaut. *Bazele hepatologiei. Compendiu pentru studenți și rezidenți*. Vol. I, Chișinău: Editura Sirius, 2010, p. 198-236.
4. Dumbrava V., Țurcan S., Țurcanu A., Lupașco Iu., Tofan-Scutaru L., Berliba E., Maximenco E. *Protocol clinic național „Encefalopatia hepatică la adult”*. Chișinău, 2009, 37 p.
5. Dumbrava V., Țurcanu A., Lupașco Iu., Țurcan S., Hotineanu V., Cazacov V., Tofan-Scutaru L., Berliba E., Maximenco E. *Protocol clinic național „Ascita în ciroza hepatică la adult”*. Chișinău, 2009, 44 p.
6. Escorsell Mañosa A., Mas Ordeig A. *Acute on chronic liver failure*. In: Gastroenterol. Hepatol., 2010, Feb., nr. 33 (2), p. 126-134. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.10.003.
7. Gudumac V. ș. a. *Bazele normative ale activității laboratoarelor de diagnostic clinic*. Chișinău, 2006, 350 p.
8. Jalan R., Williams R. *Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options*. In: Blood Purif., 2002; nr. 20(3), p. 252-261.
9. Laleman Wim, Verbeke Len, Meersseman Philippe, Wauters Joost et al. *Acute-on-Chronic Liver Failure: Current Concepts on Definition, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Potential Therapeutic Interventions CME*. In: Expert Reviews. Gastroenterol Hepatol., 2011; nr. 5(4), p. 1.
10. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Heiner. *Hepatology*, 2012, Third edition, 547 p.
11. Pascu O., Grigorescu M., Acalovschi M., Andreica V. (sub red.). *Gastroenterologie. Hepatologie. Bazele practicii clinice*. Cluj: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2008.
12. Rajneesh A.R., Kavitha Rangan, Varghese Thomas. *Acute on Chronic Liver Failure*. In: Calicut Medical Journal, 2011; nr. 9 (2), p. 1-7.
13. Stiefelbogen P. *Liver cirrhosis and its complications. Kidney and brain also suffer*. In: MMW Fortschr Med., 2010, May 13; nr. 152(19), p. 12-4, 16.
14. Spînu C., Holban T., Dumbravă V. *Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012–2016*.
15. Schepke M., Roth F., Fimmers R. et.al. *Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting*. In: The American Journal of Gastroenterology, 2003, p. 1167–1174.
16. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th edition, Chapitre Hepato-cellular Failure. In: Blackwell Science, 2002, p. 81-109.
17. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 1th edition, Chapter 21 Hepatic Cirrhosis. In: Blackwell Science, 2002, p. 372-380.
18. Van den Besselaar A. *Precision and accuracy of the international normalized ratio in oral anticoagulant*. In: Hemostasis, 1996; nr. 26, p. 248–265.
19. Kunz E. *Hepatology Textbook and Atlas, History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics Clinic, Therapy*. 3rd Edition, 2008, p. 380-392.
20. *Гастроэнтерология: национальное руководство* (под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л.) М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 704 с. ISBN 978-5-9704-0675-5.
21. Маевская М. В., Федосьина Е. А. *Лечение осложнений цирроза печени*. Под редакцией академика РАМН, профессора Ивашкина В. Т. РОПИП, 2011, 47 с.

Liudmila Tofan-Scutaru,

conferențiar universitar,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Medicină Internă,
disciplina Gastroenterologie
068288336, tofanscutaru@yahoo.com

SLUDGE-UL BILIAR LA BOLNAVII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B, C

Adela ȚURCANU, Natalia STAVILA, Cristina OLEINEAC, N. PROCA, Liudmila TOFAN-SCUTARU,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”,
Clinica medicală nr. 4, Departamentul
Gastroenterologie și Hepatologie

Summary

Biliary sludge on chronic viral hepatitis B, C

Biliary sludge is found in diverse clinical situations but is not well understood. In itself, sludge may cause complications normally associated with gallstones, including biliary colic, acute pancreatitis, and acute cholecystitis. We evaluated 82 patients with chronic viral hepatitis B, C and all the participants underwent ultrasonographical examination of the gallbladder and common bile duct and microscopic examination of bile. In our study BS frequently appears in HCV C (56%), versus HCV B – 44% patients. We think that the BS influenced the clinical evolution of the chronic hepatitis B, C, expressed through clinical syndromes and laboratory one, more evidently than at the patients without BS. So, BS needs to be considered and given to a cure at the

patients with chronic hepatitis and vice versa, the chronic hepatitis can be a risk factor in the evolution of the biliary sludge.

Keywords: biliary sludge, chronic hepatitis, bile, biliary colic.

Резюме

Билиарный сладж при хронических вирусных гепатитах В, С

Билиарный сладж (БС) может выступать в роли причины ряда заболеваний и их осложнений. Доказано, что у больных хроническими диффузными поражениями печени билиарный сладж встречается в 2/3 случаев. Проведя анализ данных клинико-функционального и инструментального обследований 82 пациентов с БС и хроническими вирусными гепатитами В, С, мы заключили: БС наблюдался чаще при наличии HCV. Мы склонны утверждать, что БС повлиял на клиническое течение вирусных гепатитов В, С, проявляясь более выраженными изменениями показателей АЛТ и АСТ. В основе гиперферментемии лежит усиление синтеза мембраносвязанных ферментов под влиянием желчных кислот. Высокий уровень билирубина коррелировал с содержанием общих липидов, холестерина, ГТП. Следует учитывать, что длительная персистенция БС способствует формированию различных осложнений и обуславливает дополнительный полиморфизм клинической картины. Было изучено влияние УДХК на процесс растворения билиарного сладжа у 22 больных в течении 3 месяцев и составило 87%.

Ключевые слова: билиарный сладж, вирусные гепатиты В, С, желчь, билиарная боль.

Introducere

Sludge-ul biliar (SB) este o problemă frecvent întâlnită printre afecțiunile gastroenterologice, dar rareori este diagnosticată de medici, fiind o nosologie depistată întâmplător la sonografiile, fără criterii clare de stabilire a diagnosticului clinic. Simptomatologia SB este nespecifică, deseori săracă, în alte cazuri predominând durerea biliara și dispepsia biliară. La bolnavii cu patologie gastroenterologică SB se întâlnește în 6-8% cazuri (Lee S.P., Illicenco A.A.). Astfel, în ulcerul peptic SB se depistează în 25% cazuri, în pancreatita cronică – în 10%, în sindromul intestinului iritabil – în 4%. Tuhtaeva et al. (2006) dovedesc în studiul lor sludge-ul biliar se depistează în 2/3 cazuri de patologie hepatică cronică difuză. În tabelul 1 autorii demonstrează prezența SB mai frecvent în litiaza biliară, ciroza hepatică virală, sindromul Jilber și hepatita cronică virală (HCV).

La bolnavii cu patologia tractului biliar, SB se întâlnește în 45-60% cazuri. Factorii de risc pentru SB se împart în patru grupe:

- **Genetici** – predispoziție ereditară, anomalii ale vezicii biliare și tractului biliar, defecte în sinteza solubilizatorilor colesterolului;

- **Demografici** – sexul feminin, vârsta, zona geografică de trai;
- **Dietetici** – alimente bogate în lipide și glucide, diete hipocalorice;
- **Medicali** – obezitate, sarcină, diabet zaharat, afecțiuni hepatice, alimentare parenterală, dereglarea motilității intestinale, infecții ale tractului biliar, administrarea diureticelor, contraceptivelor, ceftriaxonului, octreotidului, clofibratului.

Tabelul 1

Sludge-ul biliar la bolnavii cu afecțiuni hepatice cronice cu coleastăză

Grupa de bolnavi	Numărul bolnavilor	Sludge biliar, %
Hepatita cronică virală	186	41
Hepatita cronică alcoolică	34	26
Ciroza hepatică virală	139	69
Ciroza hepatică alcoolică	19	53
Sindromul Jilber	47	83
Litiaza biliară	54	96
Total	479	66

Metoda de bază în diagnosticul SB este ecografia abdominală, care posedă o sensibilitate de 55-65% și o specificitate de 90%. Ecografia endoscopică este mai informativă în depistarea SB: sensibilitate – 96%, specificitate – 100%. Standardul de aur în diagnosticarea SB este analiza microscopică a bilei veziculare (porția B), care permite evidențierea chimică a precipitatelor (bilirubinat de calciu sau colesterol monohidrat). SB poate evolua în trei direcții: *dispariția spontană, persistența și evoluția spre calculi biliari.*

SB poate fi exprimat clinic prin: episoade de colică biliară (9,1%), dureri surde sau disconfort în hipocondrul drept – 70% cazuri. Jumătate dintre bolnavii cu SB suferă de dispepsie biliară. P. Janowitz et al. au observat în cercetarea lor că la 7% dintre pacienții cu sludge s-a dezvoltat colecistita acută. O manifestare destul de periculoasă a sludge-ului biliar este pancreatita acută. Această interrelație este cercetată și dovedită în studiul lui Sum P. Lee (1992). Autorul demonstrează că 67% din bolnavii cu pancreatită idiopatică suferă de SB.

Scopul studiului: evaluarea clinico-paraclinică a bolnavilor cu hepatită cronică virală B, C și sludge biliar; supravegherea pacienților timp de 6 luni, cu și fără tratament cu acid ursodeoxicolic (ursolizin).

Obiectivele studiului:

1. Identificarea ecografică sau microscopică a sludge-ului biliar la bolnavii cu hepatită cronică virală B, C în coraport cu indicii demografici: sex, vârstă, indicele masei corporale (IMC).

2. Evaluarea clinică a pacienților cu hepatită cronică virală B, C cu sludge biliar.

3. Studiarea parametrilor biochimici ai bolnavilor cu hepatită cronică virală B, C cu sludge biliar.

4. Aprecierea evoluției sludge-ului biliar la pacienții cu hepatită cronică virală B, C.

Metode aplicate

Au fost analizați 82 de bolnavi cu hepatită cronică virală B, C, care s-au aflat în secția de hepatologie a IMSP SCR, în anii 2008-2010. La toți acești pacienți a fost depistat SB prin metoda USG și microscopia bilei. Ca grup de control (grupul II) au fost selectați 48 de bolnavi cu hepatită cronică virală B, C fără SB (evaluat prin ecografia abdominală). Dintre cei 82 de pacienți cu SB (I grup), 48 aveau HCV C și 34 – HCV B; în grupul II: 27 – HCV C, 21 – HCV B.

Criteriile ecografice pentru SB au fost: ecouri mobile de amplitudine redusă, fără umbră acustică, dispuse în lumenul vezicii biliare. Criteriile microscopice pentru SB: bila extrasă prin sondajul duodenal (utilizând sonda gastroduodenală cu olive) a fost centrifugată (porția vezicală) și examinată microscopic: au fost determinate cristale de colesterol monohidrat (cristale de formă romboidă) și de bilirubinat de calciu (culoare roșiatic-cafenie).

Rezultate

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în tabelele ce urmează.

Tabelul 1

Caracteristica pacienților din I și al II-lea grup

	Hepatita cronică virală B, C cu sludge biliar (SB), n=82		Hepatita cronică virală B, C fără sludge biliar (SB), n=48	
	HCV B/cu SB n=34	HCV C/cu SB n=46	HCV B/fără SB n=26	HCV B/fără SB n=22
Femei/bărbați	19/15	30/16	10/16	12/10
Vârsta medie	42.4 ± 5.2	49.5 ± 4.6	38.3 ± 2.9	40.6 ± 2.6
IMC	31.3 ± 3.3	32.8 ± 2.3	28.3 ± 4.2	27.5 ± 3.0

S-a observat că printre bolnavii cu hepatită cronică virală B, C, SB a fost identificat într-un procent mai mare – 56% în HCV C, predominând numărul femeilor cu vârsta medie de 49.5 ± 4.6 ani, cu obezitate (IMC = 32.8 ± 2.3).

În studiul nostru s-a identificat că polimorfismul clinic în I-ul grup este mult mai evident și mai expresiv, ceea ce face bolnavii să se adreseze mai frecvent specialistului, comparativ cu grupul II.

Tabelul 2

Particularitățile clinico-evolutive la pacienții din I și al II-lea grup

Particularități	HCV B, C cu SB, n=82	HCV B, C fără SB, n=48
Asimptomatică	13	25
Durerea biliară		
Colica biliară	11	0
Dureri în hipocondrul drept permanente, fără iradiere	17	19
Dureri în hipocondrul drept, cu iradiere în epigastru și hipocondrul stâng	28	4
Dureri în hipocondrul drept, cu iradiere în lombară pe dreapta	13	0
Sindromul dispeptic		
Amărăciune în gură	38	3
Scăderea poftelor de mâncare/reducere ponderală	12	6
Meteorism postprandial	63	6
Grețuri	14	4
Dereglări de scaun	23	6

Tabelul 3

Parametrii biochimici la bolnavii din grupurile I și II

Parametri	HCV B, C cu SB, n=82	HCV B, C, fără SB, n=48
ALT, mmol/l	69.3 ± 11.2	57.7 ± 9.3
AST, mmol/l	71.6 ± 9.1	50.8 ± 10.8
FA, mcmol/l	189.7 ± 14.5	117.9 ± 7.6
gGTP, mcmol/l	59.3 ± 5.6	32.4 ± 4.4
lipaza	55.1 ± 4.9	31.2 ± 4.6
bilirubină totală	28.9 ± 5.7	18.8 ± 2.8
colesterol	5.9 ± 1.3	5.0 ± 1.4
trigliceride	2.03 ± 0.87	1.87 ± 0.22
b-lipoproteide	51.6 ± 9.7	49.3 ± 3.8

Parametrii biochimici cercetați la pacienții cu HCV B, C cu/fără SB s-au manifestat prin sporiri mai evidente ale: AST, FA, GGTP, bilirubinei totale, colesterolului și trigliceridelor la bolnavii din I-ul grup, versus cei din grupul II.

Tabelul 4

Evoluția sludge-ului biliar la bolnavii din I grup

	HCV B, C cu SB, n=67	Femei/bărbați
Calculi biliari	11	9/2
Sludge biliar	34	30/4
Dispariția sedimentului biliar	22	7/16
• fără tratament	3	
• cu tratament	19	

Evaluarea acestor bolnavi timp de 6 luni a evidențiat evoluția SB în trei direcții: persistența SB practic la ½ din bolnavi, formarea de calculi biliari – 18% dintre pacienți, dispariția SB – la un sfert dintre bolnavi după terapia cu acid ursodeoxicolic.

Discuții

În studiul nostru a fost demonstrat că majoritatea bolnavilor cu hepatită cronică virală cărora li s-a depistat SB suferă de durere biliară, exprimată prin colică sau durere în hipocondrul drept, cu sau fără iradiere în epigastru sau lombara dreaptă. Pe când bolnavii hepatici fără SB practic nu au durere abdominală și doar ¼ dintre ei acuză un disconfort în hipocondrul drept. Acest fapt ne demonstrează că SB se implică agresiv prin înrăutățirea subiectivă a stării bolnavilor hepatici. În acest context, este vizibilă manifestarea intensă a sindromului dispeptic la pacienții cu SB versus cei fără SB, care credem că se dezvoltă ca urmare a afectării digestiei și absorbției nutrimențelor. Este relatată interrelația dintre sludge-ul biliar și gastrita/ulcerul duodenal, SB și pancreatita acută, sludge-ul biliar și sindromul intestinului subțire.

Totodată, se observă că la bolnavii din grupul I de studiu, funcția hepatică este mai alterată, exprimându-se prin sporirea coeficientului de Ritis, creșterea fosfatazei alcaline, bilirubinei conjugate. SB este în legătură directă cu tulburările din metabolismul lipidic, astfel la bolnavii din primul grup s-a dovedit o sporire evidentă a colesterolului și trigliceridelor. În grupul celor cu hepatită cronică virală B, C fără sludge biliar, la fel, se detecta o alterare a componentelor lipidici serici, dar mai evident sporește b/lipoproteidele, colesterolul.

Modificările hepatice din cadrul sludge-ului biliar și litiazei biliare au fost descrise în diverse lucrări de specialitate. În studiul efectuat de Maromedov (1971) se concluzionează că hipertensiunea biliară induce modificări de focar sau distrofice în parenchimul hepatic. Tuhtaeva et al. (2006) dovedesc în studiul lor că sludge-ul biliar se depistează în 2/3 cazuri de patologie hepatică cronică difuză. Analizând cei 904 bolnavi cu afecțiuni cronice difuze hepatice, asociate cu sludge-ul biliar, cercetătorii stabilesc câteva verigi patogenetice ale acestuia: deficitul relativ al acizilor biliari pe fundalul majorării nivelului de acizi biliari litogenetici; astfel, concentrația acidului litocolic sporește cu 150%, a acidului dezoxicolic – cu 252% pe fundal de reducere a nivelului acidului xenodeoxicolic – 38.4%; are loc scăderea concentrației de acizi sialici și a hexozelor; reducerea contractilității vezicii biliare.

În cercetarea efectuată de noi am constatat că la bolnavii cu hepatită cronică virală și cu SB este sporită lipaza serică, predomină dereglările de scaun și durerea biliară, cu iradiere în hipocondrul stâng. Aceste manifestări ar putea fi explicate prin faptul că sludge-ul biliar se impune ca un factor cauzal al pancreatitei acute sau cronice. Această interrelație

este cercetată și dovedită în studiul lui Sum P. Lee et al. (1992). Autorii demonstrează că 67% din bolnavii cu pancreatită idiopatică suferă de sludge biliar. În aceeași lucrare se arată că practic la jumătate dintre cei cercetați la care microscopic (bila obținută prin colangiopancreatografie endoscopică) s-a depistat sludge-ul biliar (au fost observate cristale multiple de colesterol monohidrat și/sau bilirubinat de calciu), ecografic fenomenul nu a fost determinat.

Este cunoscut ca la examenul ecografic mai frecvent este atestat sludge-ul compus din bilirubinat de calciu, decât din colesterol monohidrat. Putem concluziona că abnormalitățile în secreția hepatică biliară, ca și modificările contractilității și/sau funcției vezicii biliare, contribuie la procesele patogenetice rezultante în sludge-ul biliar. Cunoscând evoluția SB, precum și complicațiile care pot surveni din cauza acestui sediment biliar, am recomandat acestor bolnavi, cu scop terapeutic, acidul ursodeoxicolic 15 mcg/kg masă corporală pe o durată de 3-6 luni, acesta fiind un preparat hepatoprotector și coleretic. Eficiența acestui remediu a fost de 87%, ceea ce ne face să-l recomandăm în terapia bolnavilor cu afecțiune hepatobiliară.

Concluzii:

- S-a observat că printre bolnavii cu hepatită cronică virală B, C, SB a fost identificat într-un procent mai mare – 56% în HCV C, predominând numărul femeilor cu vârsta medie de 49.5 ± 4.6 ani, cu obezitate ($IMC = 32.8 \pm 2.3$).
- În studiul nostru am identificat că polimorfismul clinic la bolnavii cu SB este mult mai evident și mai expresiv, predominând durerea în hipocondrul drept cu/fără iradiere în epigastru și regiunea lombară, comparativ cu bolnavii fără SB, care practic în jumătate de cazuri sunt asimptomatici.
- Parametrii biochimici cercetați la pacienții cu HCV B, C cu/fără SB s-au manifestat prin sporiri mai semnificative ale AST, FA, GGTP, bilirubinei totale, colesterolului și trigliceridelor la bolnavii din I grup, versus cei din grupul II.
- Evaluarea acestor bolnavi timp de 6 luni a evidențiat evoluția SB în trei direcții: SB persistent – la ½ din bolnavi, formarea de calculi biliari – 18% din bolnavi, dispariția SB – la un sfert dintre pacienți după terapia cu acid ursodeoxicolic.

Bibliografie

1. Buser K.B. *Endoscopically obtained bile aspirate is an accurate adjunct in the diagnosis of symptomatic gallbladder disease.* In: JSLS., 2010, Oct.-Dec., 14(4), p. 490-493.
2. De la Porte P.L., Lafont H., Domingo N. et al. *Composition and immunofluorescence studies of biliary 'sludge' in patients with cholesterol or mixed gallstones.* In: J. Hepatol., 2000; nr. 33, p. 352-360.

3. Murray F.E., Hawkey C.J. *Therapeutic approaches to the problem of biliary sludge and gallstone formation during total parenteral nutrition*. In: Clinical Nutrition, vol. 11, issue 1, February 1992, p. 12-17.
4. Sum P. Lee, Jane F. Nicholls and Han Z. Park. *Biliary Sludge as a Cause of Acute Pancreatitis*. In: N. Engl. J. Med., 1992; nr. 326, p. 589-593.
5. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Pugés A., Valderrama R. *Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy*. In: Spain. Pancreat. Dis. Int., 2010, Jun., nr. 9(3), p. 248-253.
6. Lee S.P. *Pathogenesis of biliary sludge*. In: Hepatology, 1990, Sep., nr. 12(3 Pt 2), p. 2005-2035; Department of Medicine, University of Washington, Seattle.
7. Делюкина О.В. *Характер дисхолии и моторных нарушений желчных путей при билиарном сладже и их медикаментозная коррекция*. Автореф. дис. канд. мед. наук., М., 2007, 28 с.
8. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. *Современный взгляд на проблему билиарного сладжа*. В: Клин. мед., 2003, № 8, с. 17-22.
9. Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. *О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа*. В: Проблемы ГАЭЛ, 2006, № 1-2, с. 40-47.

Summary

Clinical, biochemical and immunological aspects in the patients with chronic viral hepatitis and hepatic cirrhosis under the treatment with Imupurin and Imuheptin

The purpose of this study was to examine the evolution of clinical, biochemical and immunological parameters in patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis under the influence of treatment with Imuheptin and Imupurin. After 3 months of treatment was found complete regression or decrease of clinical signs and syndroms: dyspeptic and astenovegetativ syndroms, hepatomegaly, splenomegaly, artralgy. The positive evolution of clinical signs was confirmed by results of laboratory investigations. Decrease of ALT and AST activity in all monitored patients and decrease of thymol test level were found. It was found immunomodulating effect: increase of the CD4+- and CD3+-lymphocytes and decrease of the CD20+-lymphocytes and CIC. During the study all patients established good tolerability of the administered medication.

Keywords: chronic viral hepatitis, cirrhosis, treatment, Imupurin, Imuheptin.

Rezumat

Aspecte clinico-biochimice și imunologice la pacienții cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică, aflați la tratament cu Imupurin și Imuheptin

Studiul a fost întreprins cu scopul studierii evoluției parametrilor clinico-biochimici și imunologici la bolnavii cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică sub influența tratamentului cu Imupurin și Imuheptin. După 3 luni de tratament, s-a constatat regresarea totală sau diminuarea sindromelor și simptomelor clinice: dispeptic, asteno-vegetativ, hepatomegalia, splenomegalia, artralgie. Evoluția pozitivă a simptomatice clinice a fost confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator. S-a constatat diminuarea activității AlAt și AsAt la toți pacienții supravegheați și reducerea nivelului probei cu timol. A fost constatat efectul imunomodulator – creșterea numărului CD4+- și CD3+-limfocitelor și micșorarea numărului CD20+-limfocitelor și a CIC. Pe parcursul studiului, toți pacienții au manifestat toleranță bună la terapia administrată.

Cuvinte-cheie: hepatite virale cronice, ciroză, tratament, Imupurin, Imuheptin.

Введение

Вирусные гепатиты представляют собой глобальную значимую медико-социальную и экономическую проблему, которая обусловлена широким распространением, частой хронизацией, высокой частотой и тяжестью осложнений (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома), ведущих к утрате трудоспособности и неблагоприятному прогнозу, высокими затратами на диагностический процесс и высокой стоимостью противовирусных препаратов [1, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 15, 16, 17]. Кроме того, эффективность совре-

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИМУПУРИНОМ И ИМУГЕПТИНОМ

Виктор ПЫНТЯ¹, Евгений ТКАЧУК², Валентина СМЕШНОЙ³, Анжела РОШКА⁴, Виталий ПЭДУРЕ⁵, Наталья КОСТАНДАКИ⁶, Аурулия КИЛАРУ⁷, Алёна ЛЕСНИК⁸, Ала ВОСКАЛЧУК⁹, Виктория ТВЕРДОХЛЕБ¹⁰, Адриана НИГУЛЯНУ¹¹, Дина РУШЕСКУ¹², Александра КИРИКА^{13*}

¹Кафедра Инфекционных Болезней, Факультет постдипломного образования, ГУМФ «Н. Тестемицану»;

²Кафедра Внутренних Болезней № 5, ГУМФ «Н. Тестемицану»;

³Инфекционная клиническая больница «Тома Чорбэ»;

⁴Республиканский медицинский диагностический центр;

⁵Муниципальная больница г. Бельцы;

⁶Районная больница г. Кагул;

⁷Районная больница г. Унгены;

⁸Районная больница г. Единец;

⁹Районная больница г. Оргеев;

¹⁰Районная больница г. Сороки;

¹¹Фармаприм ООО;

¹²МТА Центр;

¹³ЦСВ 1

Таблица 1

Эпидемиологические данные

Показатель		HBV	HCV	HBV +HCV	HBV +HDV	цирроз
		Количество пациентов	Абс.	30	72	49
	%	14.2	34.1	23.2	12.8	15.6
Женщины	Абс.	14	41	22	14	16
	%	46,7	56,9	44,8	51,9	48,5
Мужчины	Абс.	16	31	27	13	17
	%	53,3	43,1	55,1	48,1	51,5
Средний возраст (лет)		42,87	48,85	43,63	38,19	43,48
		±1,97	±1,24	±1,86	±2,04	±1,72

менных схем терапии колеблется от 40% до 72%, в зависимости от используемого интерферона, генотипа вируса, чувствительности к противовирусным препаратам, сопутствующей патологии, пола и возраста больных, переносимости лекарственных средства других факторов [8, 9]. Около 10% пациентов, начавших курс противовирусной терапии, вынуждены его досрочно прекратить в связи с развитием тяжелых побочных эффектов. Остается также достаточно большая группа пациентов, не отвечающих на лечение, или у которых положительные результаты носят временный характер [9].

В связи с этим, в настоящее время фармакологами, клиницистами и научными работниками проводится активный поиск новых подходов и путей лечения больных вирусными гепатитами альтернативными препаратами, обладающими иммунокорректирующим действием [2, 6, 7, 13, 14, 15].

Научно-исследовательским центром «InsectFarm», Румыния, были разработаны лекарственные препараты энтомологического происхождения – *Имугептин* и *Имупурин*, полученные при использовании уникальной биотехнологии и содержащие в качестве активных веществ экстракты из тканей данных насекомых семейства *Lepidoptere*. Препараты *Имугептин* и *Имупурин*, производимые «FARMAPRIM» ООО при сотрудничестве с «InsectFarm», Румыния, предназначены для лечения вирусных гепатитов и цирроза печени.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности применения препаратов *Имугептин* и *Имупурин* при лечении хронических гепатитов вирусной этиологии и цирроза печени вирусной этиологии у взрослых.

Материал и методы

В проспективном, открытом, параллельном, многоцентровом клиническом исследовании приняли участие 211 пациентов в возрасте от 19 до 68 лет с хроническими вирусными гепатитами: HBV (30 пациентов), HCV (72 пациента), HBV+HDV (27 пациентов), смешанной этиологии – HBV+HCV (49 пациентов) и циррозом печени вирусной этиологии класса А (22 пациента) и В по Чайлд–Пью (11 пациентов). Срок инфицирования у пациентов, включенных в исследование, составлял от 1 года до 5 лет.

Распределение пациентов по этиологическому фактору, возрасту и полу представлено в таблице 1, на рисунке 1.

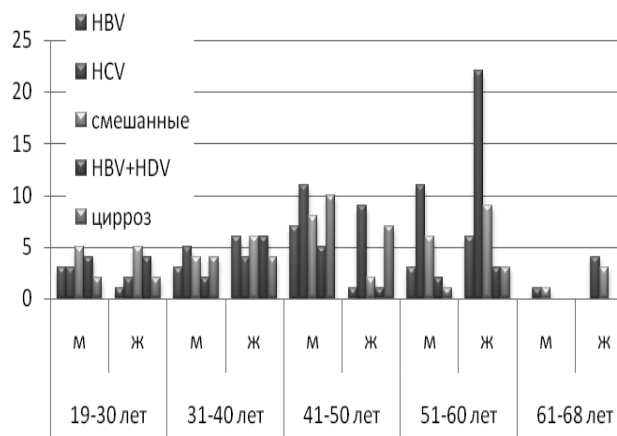


Рисунок 1. Распределение пациентов по этиологическому фактору, возрасту и полу (количество пациентов)

Показатели, изучаемые в ходе исследования: клинические симптомы (объективные и субъективные данные); показатели периферической крови; биохимические показатели крови; результаты серологического исследования крови на специфические маркеры вирусных гепатитов; результаты иммунологических исследований; результаты инструментальных исследований (УЗИ, ФЭГДС).

Все пациенты в течение 3 месяцев применяли внутрь *Имугептин*, капсулы, 150 мг один раз в сутки, утром и *Имупурин*, капсулы, 150 мг один раз в сутки, вечером, ежедневно. Другие лекарственные средства, используемые для лечения гепатитов и цирроза, были исключены.

Оценку эффективности терапии проводили по комплексному анализу динамики клинических симптомов, данных лабораторных исследований, УЗИ и ФЭГДС. Критерием эффективности считали уменьшение выраженности или исчезновение клинических симптомов; снижение уровня или нормализация активности печеночных ферментов сыворотки (АлАТ и/или АсАТ); улучшение иммунологических показателей.

Оценку безопасности и переносимости исследуемых препаратов проводили на основании

анализа случаев выявления ожидаемых побочных действий и/или других неожиданных эффектов, расцененных как возможные побочные действия, возникающие независимо от связи с применением препаратов.

Результаты исследования были обработаны с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа: Параметрические показатели (программа STATISTICA 7.0) представлены в виде $M \pm SE$ (M – среднее арифметическое и SE – средняя ошибка), уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$. Для непараметрических показателей (программа Microsoft Excel, 2007) уровень значимости считали достоверным при $p < 0,1$.

Клиническое исследование было проведено в соответствии с моральными, этическими и научными принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (версия 1996), Руководстве по надлежащей клинической практике (GCP) и нормативных требованиях в соответствии с законодательством Республики Молдова.

Результаты исследования

У пациентов наблюдаемых групп была выявлена сопутствующая патология, которая не была клинически значимой (таблица 2).

Таблица 2

Сопутствующая патология у наблюдаемых пациентов

Патология	HBV	HCV	HBV	HBV	цирроз
			+HCV	+HDV	
			%		
Хр. гастродуоденит	33,3	38,9	36,7	62,9	51,5
Хр. панкреатит	13,3	34,7	38,8	74,0	72,7
Дискинезия желчевыводящих путей	46,7	48,6	57,1	51,8	36,4
Хр. пиелонефрит	10	19,4	16,3	7,4	9,1
Артериальная гипертензия	6,7	18,1	12,2	48,1	21,2

Наиболее частыми клиническими синдромами у пациентов исследуемых групп были: диспептический (тошнота, тяжесть или боль в правом или левом подреберье, тошнота, рвота, снижение аппетита), астеновегетативный (головная боль, общая слабость), гепатомегалия, арталгия и спленомегалия (таблица 3). На фоне лечения у большинства пациентов во всех наблюдаемых группах наблюдали исчезновение или уменьшение выраженности вышеуказанных симптомов. Данные УЗИ и ФЭГДС подтвердили уменьшение гепатомегалии и спленомегалии у большинства наблюдаемых больных и уменьшение выраженности портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.

Повышение работоспособности и улучшение общего самочувствия после лечения отмечали 87,7% пациентов с HBV, 84,7% пациентов с HCV, 75% со смешанными гепатитами вирусной этиологии, 74,1% пациентов с HBV+HDV и 72,7% пациентов с циррозом вирусной этиологии, что положительно повлияло на качество их жизни.

Таблица 3

Динамика клинических синдромов под влиянием лечения

Синдромы		HBV		HCV		Цирроз	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диспептический	1	28	93,3	61	84,7	33	100
	2	8	26,7*	26	36,1*	14	42,4*
Астено-вегетативный	1	20	66,7	58	80,6	33	100
	2	4	13,3*	11	15,3*	5	15,2*
Гепатомегалия	1	19	63,3	61	84,7	33	100
	2	10	33,3*	38	52,8*	32	96,9
Спленомегалия	1	4	13,3*	22	30,6	29	90,6
	2	0	-	10	13,9*	29	90,6
Артралгия	1	13	43,3	48	66,7	4	12,1
	2	7	23,3*	12/	46,7*	1	3
Желтушный	1	1	3,3	4	5,5*	6	18,2*
	2	0	-	0	-	1	3,0

Примечание: * – статистическая разница ($p < 0,1$), 1 – до лечения, 2 – после лечения.

Таблица 3 (продолжение)

Динамика клинических синдромов под влиянием лечения

Синдромы		HBV+HCV		HBV+HDV	
		Абс.	%	Абс.	%
Диспептический	1	49	100	25	92,6
	2	12	24,5*	7	5,9*
Астено-вегетативный	1	40	81,6	22	81,4
	2	12	24,5*	4	14,8*
Гепатомегалия	1	43	87,8	21	77,7
	2	29	59,2*	18	66,7
Спленомегалия	1	20	40,8	13	48,1
	2	14	28,6*	9	33,3
Артралгия	1	31	63,3	16	59,3
	2	10	20,4*	5	18,5*
Желтушный	1	1	2,0	0	-
	2	0	-	0	-

Примечание: * – статистическая разница ($p < 0,1$), 1 – до лечения, 2 – после лечения.

Во всех группах пациентов в большинстве случаев полученные значения показателей гемоглограмма были в пределах нормы и анализ результатов не выявил статистической разницы до и после лечения.

Результаты биохимических показателей в динамике представлены в таблице 4. На фоне назначенного лечения у пациентов с хрониче-

ским вирусным гепатитом HBV было выявлено достоверное снижение уровня тимоловой пробы (6,36±0,83 vs 5,53±0,77, p<0,05) и повышение протромбинового индекса (82,45±1,26 vs 85,09±1,07, p<0,05).

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови под влиянием лечения

Показатель/ норма		HBV	HCV	ЦИРРОЗ
АлАТ, Ед/л (0.1-0.68)	1	0,91±0,16	1,17±0,13	1,02 ±0,21
	2	0,66±0,11	0,74±0,08*	0,56±0,09*
АсАТ,Ед/л (0-46)	1	55,27±8,49	69,6±5,57	72,42±10,92
	2	48,49±7,05	59,33±4,16*	55,51±4,71
ГГТП,Ед/л (м -45; ж -35)	1	28,6±6,55	41,49±5,86	55,63±12,48
	2	20,55 ± 5,8	32,76±4,58*	36,66±4,94
Протромбиновый индекс (90-105%)	1	82,45±1,26	83,40±0,74	79,55±1,62
	2	85,09±1,07*	85,04±0,71*	80,99 ±1,58
Тимоловая проба, Ед (0,3-4,0)	1	6,36±0,83	5,69±0,41	5,99±0,75
	2	5,53 ±0,77*	5,21 ±0,37*	5,83±0,67
Билирубин, мкмоль/л (2,4-19,2)	1	17,58±1,65	18,39±0,89	26,59±2,85
	2	17,4±1,72	15,9±0,61*	22,44±1,93*
Билирубин прямой, мкмоль/л (0-5,6)	1	2,33±0,65	2,97±0,37	5,84±1,63
	2	0,88±0,29*	1,39±0,22*	3,88±0,84

Примечание: * – статистическая разница (p<0,05); 1 – до лечения, 2 – после лечения.

На фоне проведенного лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом HCV было выявлено достоверное снижение уровней АлАТ (1,17±0,13 vs 0,74±0,08, p<0,05), АсАТ (69,6±5,57 vs 59,33±4,16, p<0,05), ГГТП (41,49±5,86 vs 32,76±4,58, p<0,05), тимоловой пробы (5,69±0,41 vs 5,21 ±0,37, p<0,05) и статистически значимое увеличение протромбинового индекса (83,40±0,74 vs 85,04±0,7, p<0,05).

Таблица 4 (продолжение)

Динамика биохимических показателей крови под влиянием лечения

Показатель/ норма		HBV+ HCV	HBV+ HDV
АлАТ,Ед/л (0.1-0.68)	1	1,15±0,13	1,24±0,18
	2	0,87±0,09*	0,92±0,11*
АсАТ,Ед/л (0-46)	1	69,16±5,77	72,13±6,46
	2	62,02±4,85	66,54±5,62
ГГТП,Ед/л (м -45; ж -35)	1	52,38 ±9,9	44,4±11,56
	2	39,31 ±8,36*	30,7±4,86
Протромбиновый индекс, (90-105%)	1	82,13± 1,13	79,44±1,29
	2	83,46 ±1,19	80,34±1,44
Тимоловая проба,Ед, (0,3-4,0)	1	8,78± 0,98	11,91±1,46
	2	7,39 ±0,72*	9,59±1,03*
Билирубин,мкмоль/л, (2,4-19,2)	1	18,49 ±1,07	17,13±1,27
	2	17,05± 0,85	16,08±0,98

Билирубин прямой, мкмоль/л, (0-5,6)	1	2,58± 0,69	1,44±0,52
	2	1,51± 0,27	1,24±0,37

Примечание: * – статистическая разница (p<0,05); 1 – до лечения, 2 – после лечения.

У пациентов с вирусным гепатитом смешанной этиологии (HBV+ HCV) было выявлено достоверное снижение уровней АлАТ (1,15±0,13 vs 0,87±0,09, p<0,05), ГГТП (52,38 ±9,9 vs 39,31 ±8,36, p<0,05) и тимоловой пробы (8,78±0,98 vs 7,39±0,72, p<0,05). У больных с вирусным гепатитом HBV+HDV было выявлено достоверное снижение уровней АлАТ (1,24±0,18 vs 0,92±0,11, p<0,05) и тимоловой пробы (11,91±1,46 vs 9,59±1,03, p<0,05). При анализе результатов основных биохимических показателей у пациентов с циррозом печени было констатировано достоверное уменьшение активности АлАТ (1,02 ±0,21 vs 0,56±0,09, p<0,05) до уровня нормальных значений, уровня билирубина (26,59±2,85 vs 22,44±1,93, p<0,05).

Результаты иммунологических показателей выявили подавление функции иммунной системы различной степени выраженности во всех наблюдаемых группах пациентов (таблица 5).

Таблица 5

Иммунологические показатели динамики

Показатель/норма		HBV	HCV	Цирроз
CD3+лф., % (55-75)	1	42,87±2,07	43,90±1,55	37,88±2,09
	2	47,13±2,18	48,71±1,56*	38,36±2,18
CD3+лф. x10 ⁹ /л (0,9-1,5)	1	0,85±0,08	0,93±0,06	0,70±0,07
	2	0,9±0,06	0,94±0,05	0,73±0,09
CD4+лф., % (38-58)	1	29,1±1,83	28,65±1,08	24,85±1,61
	2	33,67±1,69	33,39±1,45*	24,63±1,74
CD4+лф. x10 ⁹ /л (0,7-1,1)	1	0,59±0,06	0,60±0,04	0,48±0,06
	2	0,62±0,05	0,65±0,04	0,47±0,06
CD8+лф., % (12-28)	1	13,13±1,43	15,90±0,94	13,03±1,38
	2	13,33±1,80	15,22±0,75	14,51±1,22
CD8+ лф. x10 ⁹ /л (0,23-0,43)	1	0,27±0,03	0,34±0,03	0,22±0,03
	2	0,24±0,03	0,29±0,02	0,29±0,04
CD20+лф., % (9-18)	1	21,27±1,93	23,20± 1,37	23,73± 2,09
	2	18,87±1,25	18,43±1,54*	19,61± 1,33
CD20+ лф. x10 ⁹ /л (0,18-0,32)	1	0,44±0,05	0,50±0,04	0,42±0,05
	2	0,34±0,03*	0,33±0,02*	0,37±0,0,5
ЦИК, % ≤60	1	91,97±9,41	74,98±8,30	75,51±9,86
	2	55,03±4,86*	60,20±5,62	59,18±7,16
CD3+/CD20+ (2,5-5,0)	1	2,68±0,35	2,24±0,13	1,99±0,17
	2	2,77±0,22	3,19±0,19*	2,20±0,16

Примечание: * – статистическая разница (p<0,05); 1 – до лечения, 2 – после лечения.

В результате лечения достоверно увеличилось относительное число субпопуляции

CD3+ лимфоцитов у пациентов с HCV ($43,90 \pm 1,55$ vs $48,71 \pm 1,56$, $p < 0,05$), смешанным гепатитом ($45,27 \pm 1,34$ vs $50,39 \pm 1,43$, $p < 0,05$) и HBV+HDV ($44,33 \pm 2,12$ vs $49,89 \pm 2,12$, $p < 0,05$), и относительное число субпопуляции CD4+ лимфоцитов у пациентов с HCV ($28,65 \pm 1,08$ vs $33,39 \pm 1,45$, $p < 0,05$), смешанным гепатитом ($30,03 \pm 1,0$ vs $35,17 \pm 1,33$, $p < 0,05$) и HBV+HDV ($28,03 \pm 1,54$ vs $34,85 \pm 2,02$, $p < 0,05$). В результате проведенной терапии также было констатировано достоверное снижение относительного числа субпопуляции CD20+ лимфоцитов у больных с HCV ($23,20 \pm 1,37$ vs $18,43 \pm 1,54$, $p < 0,05$), смешанным гепатитом ($25,07 \pm 1,29$ vs $20,05 \pm 0,94$, $p < 0,05$) и HBV+HDV ($22,59 \pm 1,92$ vs $17,22 \pm 1,41$, $p < 0,05$), достоверное снижение абсолютного числа CD20+ лимфоцитов у пациентов с HBV ($0,44 \pm 0,05$ vs $0,34 \pm 0,03$, $p < 0,05$), HCV ($0,50 \pm 0,04$ vs $0,33 \pm 0,02$, $p < 0,05$), смешанным гепатитом ($0,56 \pm 0,04$ vs $0,38 \pm 0,02$, $p < 0,05$) и HBV+HDV ($0,46 \pm 0,06$ vs $0,33 \pm 0,04$, $p < 0,05$).

Лечение энтомологическими препаратами продемонстрировало достоверное снижение концентрации ЦИК у пациентов с HBV ($55,03 \pm 4,86$ vs $55,03 \pm 4,86$, $p < 0,05$), смешанным гепатитом ($86,93 \pm 6,24$ vs $61,04 \pm 5,43$, $p < 0,05$). Интегральный показатель CD3+/CD20+ после лечения достоверно увеличился у больных с HCV ($2,24 \pm 0,13$ vs $3,19 \pm 0,19$, $p < 0,05$), смешанным гепатитом ($2,19 \pm 0,14$ vs $3,39 \pm 0,29$, $p < 0,05$) и HBV+HDV ($2,3 \pm 0,19$ vs $3,39 \pm 0,29$, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Комбинированная терапия Имупурином и Имугептином в течение 3-х месяцев лечения способствовала регрессу клинической симптоматики у всех пациентов наблюдаемых групп.

В динамике наблюдали улучшение или исчезновение клинических симптомов – диспептического, астеновегетативного, артралгического, а также уменьшение размеров печени и селезенки. Положительная динамика клинической симптоматики была подтверждена результатами лабораторных анализов. Снижение активности АлАТ и АсАт говорит о мембран-стабилизирующем эффекте назначенной терапии (гепатопротекторное действие), а снижение уровня тимоловой пробы – об антипролиферативном свойстве препаратов. Назначенное лечение продемонстрировало иммунокорректирующее действие, а именно, положительную динамику основных иммунологических показателей – увеличилось изначально сниженное число субпопуляции CD4+- и CD3+- лимфоцитов и уменьшились изначально повышенное число субпопуляции CD20+-лимфоцитов

и ЦИК. Во всех наблюдаемых группах было продемонстрировано снижение выраженности степени иммуносупрессии и нормализация дисбаланса иммунологических показателей.

Таблица 5 (продолжение)

Иммунологические показатели в динамике

Показатель/ норма		HBV+ HCV	HBV+HDV
CD3+ лф., % (55-75)	1	45,27±1,34	44,33±2,12
	2	50,39±1,43*	49,89±2,12*
CD3+ x109 /л (0,9-1.5)	1	0,98±0,05	0,86±0,09
	2	0,99±0,04	0,96±0,07
CD4+ лф., % (38-58)	1	30,03±1,0	28,03±1,54
	2	35,17±1,33*	34,85±2,02*
CD4+ лф. x109 /л (0,7-1.1)	1	0,66±0,03	0,54±0,05
	2	0,69±0,03	0,69±0,05*
CD8+ лф., % (12-28)	1	16,93±1,59	16,37±1,33
	2	15,25±0,77	15,22±3,74
CD8+ лф. x109 /л (0,23-0,43)	1	0,39±0,06	0,33±0,03
	2	0,29±0,02	0,3±0,03
CD20+ лф., % (9-18)	1	25,07±1,29	22,59±1,92
	2	20,05±0,94*	17,22±1,41*
CD20+ лф. x109 /л (0,18-0,32)	1	0,56±0,04	0,46±0,06
	2	0,38±0,02*	0,33±0,04*
ЦИК, % ≤60	1	86,93±6,24	78,93±12,33
	2	61,04±5,43*	54±5,62
CD3+/CD20+ (2.5-5.0)	1	2,19±0,14	2,3±0,19
	2	3,07±0,19*	3,39±0,29*

Примечание: * – статистическая разница ($p < 0,05$); 1 – до лечения, 2 – после лечения.

В ходе исследования большинство пациентов отметили хорошую переносимость назначенных препаратов. Тяжелые побочные действия, требующие прекращения лечения, не были выявлены. Некоторые пациенты отметили появление таких нежелательных эффектов, как диарея, тошнота, которые были слабо или умеренно выражены, отмечались в начале лечения, исчезли самостоятельно в течение 5-10 дней и не потребовали отмены препаратов.

Выводы

1. Комбинированная терапия Имупурином и Имугептином продемонстрировала хорошую терапевтическую эффективность при лечении пациентов с хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии, подтвержденную улучшением клинических, биохимических, иммунологических и инструментальных показателей.

2. Лечение Имупурином и Имугептином продемонстрировало гепатопротекторное и

антипролиферативное действие препаратов Имугептин и Имупурин у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии.

3. Проведенное лечение Имупурином и Имугептином способствовало улучшению и нормализации иммунологических показателей.

4. В результате лечения Имупурином и Имугептином выраженных побочных эффектов не было выявлено.

Литература

1. *American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C*. National Guideline Clearinghouse, 2007.
2. Bacinschi Nicolae. *Hepatoprotectoare entomologice*, Chişinău, 2012, 312 p.
3. *Chronic hepatitis B infection*. National Guideline Clearinghouse, 2007.
4. *Chronic hepatitis B*. AASLD practice guideline. In: *Hepatology*, 2007, vol.45, no. 2, p. 507-539.
5. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. National Guideline Clearinghouse, 2007.
6. Ghicavâi V., Bacinschi N., Gudumac V., Pântea V. *Influenţa Imuheptinei asupra unor procese metabolice în afecţiunea hepatică indusă de fenilefrină*. În: *Analele ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”*. Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universităţii consacrate celor 15 ani de la proclamarea Independenţei Republicii Moldova. Ediţia VII. Chişinău, 2006, p. 278–282.
7. Ghicavâi V., Pogonea I., Bacinschi N., Andrieş L. *Entoterapia, o strategie nouă în medicină*. În: *Farmacist*. ro. 2011, 2, anul VIII, nr. 139, p. 34-39.
8. GengTao Liu, Yan Li, Huai Ling Wei et al. *Toxicity of novel antihepatitis drug bicyclol: A preclinical study*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11 (5), p. 665-671.
9. Min Li, Geng Li. *Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF α release in concanavalin A included liver in mice by Bicyclol*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2004, vol. 10 (4), p. 1775-1779.
10. Pântea V. *Hepatitele virale C, B şi D acute şi cronice*. Particularităţile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive şi de tratament. Chişinău, 2011, 104 p.
11. Pântea V. *Hepatitele virale acute şi cronice*. *Actualităţi*. Chişinău, 2009, 224 p.
12. Pântea V., Spânu C., Cojuhari L., Cebotarescu V. *Hepatita virală C acută*. *Particularităţile clinice, epidemiologice, imunologice şi de tratament la persoanele de vârstă tânără şi medie*. Chişinău, 2009, 108 p.
13. Pântea V., Cuşnir Gh., Ghicavâi V., Ciuhrii V. *Tratamentul cu Imuheptin în hepatita cronică virală C*. *Romanian Journal of Gastroenterology*. Al XV-lea Congres Naţional de Hepatologie cu participare internaţională. Program final. În: *Volum de rezumate*. Bucureşti, România, 2005, p. 87-88.
14. Pântea V., Ghicavâi V., Ciuhrii M. *Hepato-Liz în tratamentul hepatitei cronice virale B şi C*. Al XIV-lea Congres Naţional de Hepatologie. Congres organizat sub înalţul patronaj al Preşedintelui României Domnului Ion Iliescu. În: *Volum de rezumate*. Bucureşti, România, 2004, p. 80-81.
15. Pântea V. *Tratamentul hepatitelor cronice virale C şi B cu Imuheptină*. În: *Analele ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”*. Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universităţii consacrate celor 15 ani de la proclamarea Independenţei Republicii Moldova. Ediţia VII. Chişinău, 2006, p. 54-57.
16. Wasley A., Grytdal S., Gallagher K. *Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2006*. In: *MMWR Surveill Summ*, 2008, no. 57(2), p. 1.
17. World Health Organization. *Hepatitis B*. Geneva, Switzerland, 2000.

Виктор Пынтя, д.м.н., профессор,
Кафедра инфекционных болезней,
Факультет постдипломного образования,
ГУМФ «Н. Тестемичану»

Тел.: 022 205 342; 069371127

E-mail: infectioase@usmf.md,

infectiifpm@yahoo.com

