

Concluzii

Analizând toate schimbările de la nivelul sistemului imun la pacienții cu ciroză hepatică, cu ușurință putem declara ciroza hepatică o stare de imunodeficiență dobândită. Defectul sistemului imun la acești pacienți este unul dintre principalii factori de risc al apariției infecțiilor.

În ciuda progreselor recente privind înțelegerea mecanismelor de infecție la pacienții cu ciroză, prognosticul pentru pacienții cu infecții severe rămâne a fi sumbru. Sunt necesare studii suplimentare privind mecanismele, abordările de diagnostic și strategiile preventive potențiale pentru îmbunătățirea gestionării infecțiilor la pacienții cu ciroză.

Bibliografie

1. Beutler B. *Innate immunity: an overview*. In: Mol. Immunol., 2004; nr. 40, p. 845-859.
2. Bilzer M., Roggel F., Gerbes A.L. *Role of Kupffer cells in host defense and liver disease*. In: Liver Int., 2006; nr. 26, p. 1175-1186.
3. Bunchorntavakul C., Chavalitdhamrong D. *Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis*. In: World J. Hepatol., 2012; nr. 4, p. 158-168.
4. Christou L., Pappas G., Falagas M.E. *Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis*. In: Am. J. Gastroenterol., 2007.
5. Fernández J., Acevedo J., Castro M., Garcia O., de Lope C.R., Roca D. *Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study*. In: Hepatology, 2012; nr. 55, p. 1551-1561.
6. Romeo J., Warnberg J., Marcos A. *Drinking pattern and socio-cultural aspects on immune response: an overview*. In: Proc. Nutr. Soc., 2010; nr. 69, p. 341-348.
7. Ono Y., Watanabe T., Matsumoto K. et al. *Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood*. In: J. Infect. Chemother., 2004; nr. 10, p. 200-207.
8. Tandon P., Garcia-Tsao G. *Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis*. In: Semin. Liver Dis., 2008; nr. 28, p. 26-42.
9. Trevisani F., Castelli E., Foschi F.G. et al. *Impaired tuftsin activity in cirrhosis: relationship with splenic function and clinical outcome*. In: Gut., 2002; nr. 50, p. 707-712.
10. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V. et al. *Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease*. In: Hepatology, 2008; nr. 48, p. 1202-1212.
11. Sipeki N., Antal-Szalmás P., Lakatos P.L., Papp M. *Immune dysfunction in cirrhosis*. In: World J. Gastroenterol., 2014; nr. 20, p. 2564-2577.
12. Yang L., Seki E. *Toll-like receptors in liver fibrosis: cellular crosstalk and mechanisms*. In: Front Physiol., 2012; nr. 3, p. 138.

CZU 616.36-004-002:616.94-07

NOI BIOMARKERI PENTRU DETECTAREA INFECȚIILOR BACTERIENE LA PACIENȚII CU CIROZĂ

Denis ARDELEANU¹, Eugen TCACIUC²,
Nicolae PROCA¹, Kalina BUGOR¹,
Ecaterina PITEL¹, ELINA BERLIBA²,

¹IMSP Spitalul Clinic Republican,

²USMF Nicolae Testemițanu

Summary

New biomarkers to detect bacterial infections in patients with cirrhosis

Life expectancy of patients with liver cirrhosis is closely linked to the degree of liver dysfunction and the occurrence of bacterial infection. An early diagnosis of infection helps to initiate adequate and timely measures and improves outcome of cirrhotic patients. New determinants of prognosis in patients with liver cirrhosis and bacterial infections have been identified in recent years. Recent changes in epidemiology and new findings in pathophysiology have been reported. This review deals with the new determinants of prognosis in patients with cirrhosis and bacterial infections reported recently. It has been reported an association between endothelial dysfunction and higher portal pressure and more episodes of decompensation of cirrhosis. In summary, endothelial dysfunction is clearly associated with poor prognosis and vWF should be taken into account in predictive models in hospitalized patients. The present article provides several lines of evidence to suggest that endocan acts as mediator of inflammatory state associated with bacterial infection in liver cirrhosis, and larger prospective studies should investigate the practical clinical value of serum endocan measurements.

Introducere

Ciroza hepatică este stadiul final al mai multor procese care duc la insuficiență hepatică. Aproximativ 40% din pacienții cu ciroză sunt asimptomatici. Aceasta înseamnă că ciroza este adesea o boală „tăcută”, majoritatea bolnavilor rămânând asimptomatici până la decompensare.

Pacienții care suferă de ciroză hepatică de multe ori decedează din cauza infecțiilor bacteriene cu efecte secundare. Cursul cirozei avansate, indiferent de etiologia ei, este complicat de disfuncțiile imune asociate cirozei și aceasta constituie semnul fiziopatologic distinctiv al sensibilității sporite la infecția bacteriană. Un diagnostic timpuriu al infecției ajută la inițierea unor măsuri adecvate și aplicate la timp, îmbunătățind rezultatul tratamentului pacienților cu afecțiuni cirotice.

Din punct de vedere clinic, infecția bacteriană la pacienții cu ciroză poate fi asimptomatică sau poate avea un deficit de simptome. La fel și paraclinic,

markerii clasici ai inflamației au o sensibilitate joasă. În practica clinică, un număr mare de molecule secrete de celulele endoteliale au fost investigate ca biomarkeri potențiali pentru diagnosticarea timpurie a infecțiilor bacteriene. Acestea au inclus regulatori de activare endotelială, molecule de adeziune, precum și mediatori ai inflamației.

Acest articol prevede o revizuire a literaturii privind depistarea noilor biomarkeri sensibili pentru diagnosticarea timpurie a procesului inflamator, precum și pentru prognosticul la pacienții cu ciroză hepatică.

Materiale și metode

În acest studiu au fost utilizate resursele informaționale ale Bibliotecii Științifice Medicale a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, precum și publicații din revistele de specialitate aflate în bazele de date ale bibliotecilor electronice *PubMed*, *Medline*, *MedScape* și *Hinari*.

Disfuncția endotelială

Există markeri de disfuncție endotelială bine cunoscuți. Aceștia implică în principal factorul von Willebrand (vWF), dar și P-selecina și izoprostane. S-a raportat că nivelele plasmatiche ale vWF cresc în funcție de gradul de disfuncție hepatică și de hipertensiune portală. Disfuncția endotelială și nivelele mai ridicate ale vWF au fost asociate cu o incidență mai mare a decompensărilor legate de hipertensiunea portală și mortalitate [2]. Într-un studiu s-a sugerat că vWF este eliberat în patul vascular hepatosplenic [2]. Mai mult, în ceea ce privește infecția în ciroză, s-a raportat că gradul de disfuncție endotelială crește în funcție de gradul de sepsis; concentrațiile serice vWF au crescut progresiv în rândul pacienților neinfecțați, pacienților infectați fără sepsis, celor infectați cu sepsis și care prezintă cele mai înalte niveluri din vWF, pacienților cu șoc septic [3].

Mortalitatea crescută, asociată cu disfuncția endotelială, poate fi explicată dincolo de asocierea cu disfuncția circulatorie. Nivelurile înalte ale vWF, în paralel cu creșterea gradului de sepsis, ar reflecta creșterea activării endoteliale produse de sporirea nivelului de citokine. Mai mult, citokinele și inflamația acționează în cascadă de coagulare și duc la anomalii hemostatice, care conduc la perfuzii de organe slabe, atingând, în unele cazuri, gradul extrem de coagulare intravasculară diseminată și insuficiență multiplă de organe.

Endocanul – un nou marker al disfuncției endoteliale

Endocanul este un proteoglican dermatan sulfat solubil, derivat din endoteliu. Are proprietatea de a se lega de o gamă largă de molecule bioactive,

asociate cu semnalizarea și adeziunea celulară, și de a reglementa astfel proliferarea, diferențierea, migrarea și aderarea diferitelor tipuri de celule la sănătate și boală. O creștere a expresiei țesutului sau a nivelului seric al endocanului reflectă activarea endotelială și neovascularizarea, care sunt schimbări patofiziologice proeminente, asociate cu inflamația și progresarea tumorii. În consecință, endocanul a fost utilizat ca biomarker pe bază de sânge și pe bază de țesut pentru diferite tipuri de cancer și inflamație și a prezentat rezultate promițătoare.

Proteoglicanii (PG) sunt proteine care au lanțuri de glicozaminoglicani legați covalent de miezul proteic [6]. Mai multe tipuri de PG se găsesc în matricele extracelulare (ECM) ale țesuturilor conjunctive, în care asigurarea suportului structural este principala lor acțiune biologică. [9] În ultimul deceniu, o varietate de fragmente biologice active au fost identificate în endoteliul vascular. Endocanul este un nou PG secretat de endoteliul vascular. Spre deosebire de moleculele mari de PG ale ECM, endocanul are în mod esențial funcții biologice distincte.

Atât nucleul proteic, cât și glicozaminoglicanul (GAG) endocanului au fost implicate în interacțiunile cu componentele ECM, proteinele de suprafață celulară, moleculele intracelulare, precum și cu mediatorii solubili care, la rândul lor, reglează diferențierea, migrarea și adeziunea celulelor. Cercetările curente sugerează că endocanul ar putea avea un rol-cheie în inflamație, vindecare și tumorigeneză [6, 10].

Neovascularizarea asociată cu un proces inflamator sau malign a arătat în mod constant un nivel crescut al serului și o expresie mai mare a endocanului pe țesutul afectat. Mai mult decât atât, recent s-a constatat că este exprimată și pe celule maligne [1]. Această revizuire evidențiază aplicațiile actuale și perspectivele endocanului în cercetare și în îngrijirea pacienților.

Sepsisul și inflamația au asociat disfuncție endotelială, variind de la vasodilatare și edem la coagulopatie, ischemie și insuficiență de organe. Deoarece mediatorii inflamatorii (IL-1, TNF- α) induc expresia endocanului, nivelele sangvine din acest PG solubil pot reflecta îndeaproape prezența și severitatea inflamației, precum și răspunsul la terapie.

De Freitas Caires și colab. au descris recent niveluri ridicate în sânge de endocan cationizat cu catepsină G la pacienții cu sepsis. Această proteină circulantă de 14 kDa (p14) este fragmentul de endocan scindat în mod specific de catepsina G, o serinprotează derivată de la neutrofilii [5]. Ei au dezvoltat un imunotest pentru fragmentul endocan p14 și au constatat că 20 din 55 de pacienți septici severi au prezentat concentrații plasmatiche crescute ale p14, în timp ce la subiecții-martor p14 nu au putut fi detectați [5].

Într-un alt studiu, Scherpereel et al. au observat că nivelul circulant al endocanului din sânge a fost legat de severitatea sepsisului și, de asemenea, a reflectat rezultatul pacientului [4].

Endocanul are, de asemenea, implicații de diagnostic și de prognostic în bolile pulmonare. Un studiu recent a arătat că endocanul din plasmă a fost superior proteinei C reactive și numărului de celule albe din sânge în evaluarea severității pneumoniei dobândite în comunitate și a avut o corelație mai bună cu scorurile de severitate ale pneumoniei, cum ar fi indicele severității pneumoniei, scorurile CURB-65 și APACHE II [8].

Un alt studiu a fost realizat în unitatea de terapie intensivă a Spitalelor Universitare din Lille, Franța, și Geneva, Elveția, unde au fost incluși 61 de pacienți cu sepsis și șoc septic. A fost examinat nivelul endocanului, care era crescut semnificativ. Aceste rezultate sugerează că, la pacienții septici, nivelul endocanului în sânge este legat de severitatea bolii și de rezultatul pacientului și poate reprezenta un nou marker de disfuncție a celulelor endoteliale [4].

Alt studiu [7] a fost realizat recent în Polonia, în care au fost incluși 151 de pacienți la care s-au examinat endocanul, procalcitonina, proteina C reactivă și TNF- α . Rezultatele obținute: testul endocan a fost cel mai puternic test pentru diagnosticarea timpurie a infecției la pacienții cu decompensare cirotică. Nivelul endocanului seric a avut o specificitate de 85%, o sensibilitate de 76,1%, o valoare predictivă pozitivă de 95,9% și o valoare predictivă negativă de 43,7% la un nivel de tăiere de 2,05 ng/ml, urmat de procalcitonina serică, ce a avut o specificitate de 81,2%, o sensibilitate de 69,9%, o valoare predictivă pozitivă de 91,5% și o valoare predictivă negativă de 42% la un nivel de tăiere de 0,5 pg/ml.

Concluzii

Noi factori determinanți ai prognosticului la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene au fost identificați în ultimii ani. Au fost raportate schimbări recente în epidemiologie și noi descoperiri în patofiziologie.

S-a raportat o asociere mai mare între disfuncția endotelială și presiunea portalului și mai multe episoade de decompensare a cirozei. Astfel, disfuncția endotelială este în mod clar asociată cu prognosticul sărac și ar trebui luată în considerare în modelele de prognostic la bolnavii cu decompensare a cirozei spitalizați.

Așadar, disfuncția endotelială este în mod clar asociată cu prognosticul nesatisfăcător, iar vWF și endocanul ar trebui să fie luați în considerare în

modelele predictive la pacienții spitalizați cu diagnosticul de ciroză hepatică. Datele prezentate au identificat endocanul seric ca un marker de diagnostic puternic pentru a evalua severitatea bolii hepatice și a pacienților cirolici cu infecție bacteriană. Poate fi utilă implementarea endocanului în algoritmi de diagnostic în viitor, pentru măsurarea prognosticului pacienților cu boală hepatică avansată, iar studii prospective mai mari ar trebui să investigheze valoarea clinică practică a evaluării endocanului seric.

Sunt necesare noi studii cu eșantioane mari, pentru a introduce în ghidurile internaționale acești markeri de prognostic la pacienții cu ciroză.

Bibliografie

1. Abid M.R., Yi X., Yano K., Shih S.C., Aird W.C. *Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium*. In: *Microvasc. Res.*, 2006; nr. 72, p. 136–145. [PubMed]
2. Acevedo J., Fernández Javier. *New determinants of prognosis in bacterial infections in cirrhosis*. In: *World J. Gastroenterol.*, Jun 21, 2014; nr. 20(23), p. 7252-7259 (48, 49).
3. Acevedo J., Fernández J., Castro M., Silvo A., Roco D., Gines P., Arroyo V. *Endothelial dysfunction is associated to poor prognosis in advanced cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 54, p. 477A.
4. Arnaud Scherpereel, Florence Depontieu, Bogdan Grigoriu et al. *Endocan, a new endothelial marker in human sepsis*. In: *Critical Care Medicine*, nr. 34(2), p. 532-537, feb. 2006.
5. De Freitas Caires N., Legendre B., Parmentier E. et al. *Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis*. In: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2013, p. 78–79. [PubMed]
6. Delehedde M., Devenyns L., Maurage C.A., Vivès R.R. *Endocan in cancers: A lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan*. In: *Int. J. Cell. Biol.*, 2013, 705027. [PMC free article] [PubMed]
7. J. Zuwala-Jagiello, K. Simon, M. Kukla, E. Murawska-Cialowicz, J. Gorka-Dynysiewicz, E. Grzebyk, M. Pazgan-Simon. *Increased circulating endocan in patients with cirrhosis: relation to bacterial infection and severity of disease*. In: *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2017, nr. 68(2), p. 273-282.
8. Kao S.J., Chuang C.Y., Tang C.H. et al. *Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia*. In: *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014; nr. 52, p. 445–451.
9. Sarrazin S., Lyon M., Deakin J.A. et al. *Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan*. In: *Glycobiology*, 2010; nr. 20, p. 1380–1388. [PubMed]
10. Sarrazin S., Maurage C.A., Delmas D., Lassalle P., Delehedde M. *Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer*. In: *J. Cancer Sci. Ther.*, 2010; nr. 2, p. 47–52.