

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

4(61)/2015

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Cofondatori:

Centrul Național de Sănătate Publică
Centrul Național de Management în Sănătate

Colegiul de redacție Editorial Board

Redactor-șef Editor in Chief

CONSTANTIN EȚCO

Membri Members

Ion Bahnarel – redactor-șef adjunct

Oleg Lozan – redactor-șef adjunct

Mircea Buga, Mihai Pâslă, Mihai Moroșanu

Secretar Secretary

Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Ion Ababii

Emil Anton (Iași)

Grigore Belostecinic

Vasile Ciobanu (Cernăuți)

Mihai Ciocanu

Igor Denisov (Moscova)

Eugen Diug

Ludmila Ețco

Grigore Friptuleac

Stela Gheorghiuță

Ștefan Gheorghiuță

Victor Ghicavâi

Gheorghe Ghidirim

Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu

Constantin Iavorschi

Mihai Magdei

Ion Mereuță

Ion Moldovanu

Benoit Nautre (Franța)

Nicolai Opopol

Gheorghe Paladii

Valeriu Pantea

Iurie Pânzaru

Natalia Polunina (Moscova)

Mihai Popovici

Viorel Prisacari

Editorial council

Yousif Rahim (Italia)

Andrei Roșca

Valeriu Rudic

Victor Savin

Constantin Spânu

Ion Șalaru

Dumitru Tintiuc

Boris Topor

Teodor Tulcinschi (Israel)

Georghe Țibîrnă

Teodor Țârdea

Brigitha Vlaicu (Timișoara)

Ana Volneanschi

Victor Vove

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

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

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

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

**MATERIALELE
CELUI DE AL IV-LEA
CONGRES NAȚIONAL
DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ**

25-26 iunie 2015

COMITETUL DE ORGANIZARE

- Președinți de onoare:* **Mircea Buga**, Ministrul Sănătății al RM
Ion Ababii, rectorul USMF *Nicolae Testemițanu*, academician al AȘM, prof. univ, dr. hab. șt. med.
- Președinte:* **Vlada-Tatiana Dumbrava**, dr. hab. șt. med., prof. univ., Om Emerit
- Vicepreședinte:* **Nicolae Proca**, dr. șt. med., conf. univ., membru al Comisiei de specialitate *Gastroenterologie și Hepatologie* a MS al RM
- Secretar științific:* **Svetlana Țurcan**, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Comitetul organizatoric:

Disciplina *Gastroenterologie*:

Ludmila Tofan, dr. șt. med., conf. univ.
Elina Berliba, dr. șt. med., conf. univ.
Iurie Moscalu, dr. șt. med., conf. univ.
Adela Țurcanu, dr. șt. med., conf. univ.
Angela Peltec, dr. șt. med., conf. univ.
Lucia Cobâlțean, asist. univ.
Alina Jucov, doctorandă
Alina Tocan, medic-rezident
Marina Ionașcu, secretar

Laboratorul științific de gastroenterologie:

Iulianna Lupașco, șef laborator, dr. șt. med., conf. cercet.
Inna Vengher, dr. șt. med., cercet. științ. superior
Natalia Taran, dr. șt. med., cercet. științ.
Gheorghe Harea, cercet. științ.
Elena Chirvas, cercet. științ.
Tatiana Ghelimici, cercet. științ.
Elena Berezovscaia, cercet. științ.
Daniella Lupașco, Natalia Ivanova, secretari

Raisa Tănase, șef secție *Gastroenterologie*

Maria Cojuhari, șef secție *Hepatologie*

Bârca Silvia, medic-gastroenterolog

CUPRINS

BOLILE TRACTULUI DIGESTIV

VASILE CABAC, LILIA SCUTELNIC Boala de reflux gastroesofagian: factor determinant în patologia laringelui.....	8
H. B. ХАРЧЕНКО, И. Я. ЛОПУХ, Д. Т. ДЖАНЕЛИДЗЕ Повышение эффективности диагностики и лечения больных с неэрозивной рефлюксной болезнью, сочетанной с функциональной диспепсией.....	10
SVETLANA ȚURCAN, ALEXEI SOFRONII, SILVIA BÂRCA Factorii de risc ai evoluției frecvent recidivante în colita ulcerativă.....	14
ALINA JUCOV Colita ulceroasă și bolile hepatice.....	17
ALINA JUCOV, MARINA FLOREA, SILVIA BÂRCA, SVETLANA ȚURCAN Colita ulcerativă severă și hepatita cronică virală C.....	20
ECATERINA TARAS, VITALIE ȚURCAN, SVETLANA ȚURCAN Creșterea indicilor epidemiologici ai bolilor inflamatorii intestinale în Republica Moldova.....	22
VADIM ȚURCAN, TUDOR TIMIȘ, VLADIMIR HOTINEANU Managementul farmaco-terapeutic al hemoragiilor digestive în boala Crohn.....	24

BOLILE FICATULUI

IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, NATALIA TARAN, ALINA TOCAN, VERONICA CUMPĂTA Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice la nivel hormonal sexual masculin.....	27
IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, TATIANA GHELMICI, ECATERINA CEBANU, LUDMILA RAILEAN Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice la nivel adenohipofizar, hormonii foliculostimulant și luteinizant.....	32
TATIANA GHELMICI, IULIANNA LUPAȘCO, VLADA DUMBRAVA, NATALIA TARAN Hepatitele cronice virale mixte.....	36
VLADA-TATIANA DUMBRAVA, LILIANA GROPPA, SILVIAN VITOROI Arteriita Takayasu în asociere cu hepatita cronică virală B. Caz clinic.....	40
INNA VENGER Interacțiuni umoral-metabolice și psihosomatice în hepatitele cronice virale.....	45
ZINAIDA ALEXA, INGA CEBOTARI, ZINAIDA ANESTIADI, DUMITRU HAREA, VASILE ANESTIADI Patologia tiroidiană indusă de tratamentul cu interferon.....	52
H.Г. ВИРСТЮК, Н.Р. СЕНЮТОВИЧ Патогенетическое значение фактора роста фибробластов и васкулоэндотелиального фактора роста у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне метаболического синдрома и хронического некалькулезного холецистита.....	55
ANGELA PELTEC Influența nivelului înalt de hemoglobină asupra riscului de dezvoltare a steatozei hepatice nealcoolice.....	58

CONTENTS

DIGESTIVE TRACT DISEASES

VASILE CABAC, LILIA SCUTELNIC Gastroesophageal reflux disease: determining factor in laryngeal pathology.....	8
H. B. ХАРЧЕНКО, И. Я. ЛОПУХ, Д. Т. ДЖАНЕЛИДЗЕ Improving the efficiency of diagnosis and treatment of patients with non-erosive reflux disease combined with functional dyspepsia.....	10
SVETLANA TURCAN, ALEXEI SOFRONII, SILVIA BARCA Risk factors of frequent relapsing evolution of ulcerative colitis.....	14
ALINA JUCOV Ulcerative colitis and liver diseases.....	17
ALINA JUCOV, MARINA FLOREA, SILVIA BARCA, SVETLANA TURCAN Severe ulcerative colitis and chronic viral hepatitis C.....	20
ECATERINA TARAS, VITALIE TURCAN, SVETLANA TURCAN Increase of epidemiological indices of inflammatory bowel diseases in Republic of Moldova.....	22
VADIM TURCAN, TUDOR TIMIS, VLADIMIR HOTINEANU Pharmacotherapeutical management of gastrointestinal bleeding in Crohn's disease.....	24

LIVER DISEASES

IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, NATALIA TARAN, ALINA TOCAN, VERONICA CUMPATA Chronic diffuse liver diseases - extrahepatic manifestations on the level of male sex hormones.....	27
IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, TATIANA GHELMICI, ECATERINA CEBANU, LUDMILA RAILEAN Chronic diffuse liver diseases – extrahepatic manifestations in adenohypophysis level, follicle-stimulating and luteinizing hormones.....	32
TATIANA GHELMICI, IULIANNA LUPASCO, VLADA DUMBRAVA, NATALIA TARAN Chronic viral mix hepatitis.....	36
VLADA-TATIANA DUMBRAVA, LILIANA GROPPA, SILVIAN VITOROI Takayasu's arteritis associated with chronic hepatitis B.....	40
INNA VENGER Humoral-metabolic and psychosomatic interactions in chronic viral hepatitis.....	45
ZINAIDA ALEXA, INGA CEBOTARI, ZINAIDA ANESTIADI, DUMITRU HAREA, VASILE ANESTIADI Thyroid disorders associated with interferon based therapies.....	52
H.Г. ВИРСТЮК, Н.Р. СЕНЮТОВИЧ Patogenetic importance of fibroblastic growth factor and vasoendothelial growth factor in patients with non-alcoholic steatohepatitis on the ground of metabolic syndrome and chronic non-calculous cholecystitis.....	55
ANGELA PELTEC Elevated hemoglobin influences the risk of nonalcoholic fatty liver disease.....	58

TATIANA RABA Sindromul tahicardiei posturale ortostatice în hepatita cronică virală C la adolescent.....	63	TATIANA RABA Postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic viral hepatitis C in adolescent.....	63
ELENA CHIRVAS Modificările statutului imun umoral la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAG negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B)	67	ELENA CHIRVAS Disorders of the humoral immune status in patients with asthma combined with chronic infection with hepatitis B virus – serotype HBsAG negative (occult hepatitis B virus infection)	67
ELINA BERLIBA Markerii consumului nociv de alcool în diagnosticul bolii hepatice alcoolice	70	ELINA BERLIBA Harmful drinking markers in diagnosis of alcoholic liver disease.....	70
ADELA ȚURCANU Afecțiuni hepatice mimate de boala Wilson.....	74	ADELA TURCANU The “mimic” liver disease in Wilson's disease.....	74
LIUDMILA TOFAN-SCUTARU Distrofia lipidică acută hepatică de sarcină	76	LIUDMILA TOFAN-SCUTARU Acute fatty liver of pregnancy	76
CAROLINA ȚĂMBALĂ, VASILE ȚURCANU, VLADA-TATIANA DUMBRAVĂ, VLADIMIR CAZACOV Hemodinamica portală în funcție de severitatea cirozei hepatice	82	CAROLINA TAMBALA, VASILE TURCANU, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, VLADIMIR CAZACOV Portal hemodynamic depending on the severity of liver cirrhosis	82
EUGEN TCACIUC Tratamentul hipertensiunii portale	85	EUGEN TCACIUC Treatment of portal hypertension.....	85
LUCIA COBÎLTEAN, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, NICOLAE PROCA, VERA ONU, DENIS BURLAC Trombocitopenii și trombocitopatii la pacienții cu ciroză hepatică	90	LUCIA COBILTEAN, VLADA- TATIANA DUMBRAVA, NICOLAE PROCA, VERA ONU, DENIS BURLAC Thrombocytopenia and thrombocytopathy in patients with liver cirrhosis.....	90
VLADA-TATIANA DUMBRAVA, VLADIMIR CAZACOV, IULIANNA LUPAȘCO, NICOLAE PROCA, IURIE MOSCALU, GHEORGHE HAREA, MARINA IONASCU Peritonita bacteriană spontană.....	95	VLADA-TATIANA DUMBRAVA, VLADIMIR CAZACOV, IULIANNA LUPASCO, NICOLAE PROCA, IURIE MOSCALU, GHEORGHE HAREA, MARINA IONASCU Spontaneous bacterial peritonitis.....	95
VLADIMIR CAZACOV Considerente asupra complicațiilor în chirurgia hipertensiunii portale.....	99	VLADIMIR CAZACOV Consideration of the complication of hypertension portal surgery	99
EUGENIU DARII Monitorizarea postterapeutică a calității vieții pacienților cu ciroză hepatică tratați chirurgical.....	102	EUGENIU DARII Post therapeutic monitoring of life quality of patients operated with liver cirrhosis managed surgically.....	102
EUGENIU DARII Evaluarea calității vieții și importanța acesteia la pacienții cirofici cu indicație chirurgicală	106	EUGENIU DARII Life quality evaluation of patients with liver cirrhosis.....	106
NATALIA TARAN, ADRIAN HOTINEANU, VLADIMIR HOTINEANU, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IULIANNA LUPAȘCO, GRIGORE IVANCOV Evaluarea candidaților pentru transplant hepatic: criteriile de selecție și obiective.....	109	NATALIA TARAN, ADRIAN HOTINEANU, VLADIMIR HOTINEANU, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IULIANNA LUPASCO, GRIGORE IVANCOV Assessment of candidates for the liver transplatation: selection criteria and objectives	109
BOLILE TRACTULUI BILIAR ȘI ALE PANCREASULUI		DISEASES OF THE BILIARY TRACT AND PANCREAS	
H. Б. ГУБЕРГРИЦ, Н. В. БЕЛЯЕВА, О. А. ГОЛУБОВА, П. Г. ФОМЕНКО Хронический панкреатит: как избежать ошибок	113	H. Б. ГУБЕРГРИЦ, Н. В. БЕЛЯЕВА, О. А. ГОЛУБОВА, П. Г. ФОМЕНКО Chronic pancreatitis: how to avoid mistakes	113
VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IULIANNA LUPAȘCO, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, GHEORGHE HAREA, ANNA ȘCIUCHIN Infiltrația lipidică a pancreasului.....	119	VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IULIANNA LUPASCO, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU, GHEORGHE HAREA, ANNA SCIUCHIN Fatty pancreas disease.....	119
RODICA BUGAI, ION ȚÎBÎRNĂ, NICOLAE BARBACAR Relevanța unor factori de risc genetici și a stresului oxidativ la pacienții cu pancreatită cronică latentă din Republica Moldova	125	RODICA BUGAI, ION TIBIRNA, NICOLAE BARBACAR Relevance of genetic risk factors and oxidative stress in patients with chronic latent pancreatitis from Republic of Moldova	125

L. S. BABINETS, K. YU. KYTSAY
Parametrii coproprogramei și structura pancreasului
la pacienții cu pancreatită cronică
după colecistectomie 129

NATALIA PORCEREANU
Tratamentul insuficienței exocrine pancreatice
la pacienții cu diabet zaharat 131

B. B. ХАРЧЕНКО, И.А. ЯКУБОВСЬКА, Н.В. ХАРЧЕНКО,
Г.А. АНОХИНА
Justificarea patogenetică a strategiilor terapeutice
de corectare a dereglărilor metabolice
la bolnavii de obezitate pe fundal
de insulinorezistență 134

ALEXANDRU FERDOHLEB
Problematika stricturilor iatrogene ale căii biliare
principale în practica chirurgicală 140

RECENZII

ZINAIDA ANESTIADI
Monografia *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice
difuze ale ficatului (screeningul profilactic, frecvența, factorii de
risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, trata-
mentul)*. Autor: Iulianna Lupașco 147

L. S. BABINETS, K. YU. KYTSAY
Stool test parameters and pancreas structural condition
among patients with chronic pancreatitis
after cholecystectomy 129

NATALIA PORCEREANU
Treatment of exocrine pancreatic insufficiency
in patients with diabetes mellitus 131

B. B. ХАРЧЕНКО, И.А. ЯКУБОВСЬКА, Н.В. ХАРЧЕНКО,
Г.А. АНОХИНА
Pathogenetic basis of therapeutic strategies
for metabolic disorders correction
in patients with obesity
and insulin resistance 134

ALEXANDRU FERDOHLEB
The problem of iatrogenic bile duct strictures
in surgical practice 140

REVIEWS

ZINAIDA ANESTIADI
Monograph *Chronic hepatitis and other forms of chronic diffuse
liver diseases (prophylactic screening, frequency, risk factors,
clinical and paraclinical diagnosis and hormonal status, the
treatment)*. Author: Iulianna Lupasco 147

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN: FACTOR DETERMINANT ÎN PATOLOGIA LARINGELUI

Vasile CABAC¹, Lilia SCUTELNIC²,

¹Catedra Otorinolaringologie, USMF Nicolae Testemițanu,

²Catedra Otorinolaringologie,
Clinica Otorinolaringologie, IMSP SCM Sf. Treime

Summary

Gastroesophageal reflux disease: determining factor in laryngeal pathology

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is becoming recognized as a clinical entity with a variety of presentations distinct from those of gastroesophageal reflux disease. Damage to laryngeal mucosa may be the result of reflux of gastroduodenal contents, whether chronic or a single incident. The most common presenting symptoms of LPR include hoarseness, sore throat, throat clearing, and chronic cough. The study included 120 patient with reflux laryngitis, 69 males and 51 females, with a mean age of 42,2±7.5 years, presented for chronic laryngeal symptoms. The patients filled out a standardized questionnaire and were examined laryngoscopically. Conclusion: laryngoscopic changes may suggest the concomitance of GERD in patients with dysphonia.

Keywords: *gastroesophageal reflux disease, reflux laryngitis, laryngopharyngeal reflux*

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: определяющий фактор в патологии гортани

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) является клиническим недугом различными проявлениями, отличными от проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Повреждение слизистой оболочки гортани может быть результатом рефлюкса гастродуоденального содержимого, будь он хроническим или одиночным инцидентом. Наиболее частыми симптомами являются охриплость, боль в горле, симптом «комка в горле» и хронический кашель. Цель исследования – оценить изменения гортани в связи с ГЭРБ. В исследование были включены 120 пациента (69 мужчин и 51 женщины) с хроническим ларингитом, средний возраст 42,2 ± 7,5 лет, с хроническими симптомами ларингита. Пациенты заполняли стандартную анкету и были исследованы ларингоскопически. Авторы пришли к выводу, что ларингоскопические морфологические изменения могут сопутствовать ГЭРБ у пациентов с дисфонией.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюксный ларингит, фаринголарингеальный рефлюкс*

Introducere

Chiar dacă majoritatea otolaringologilor sunt conștienți de patologia indusă de boala de reflux gastroesofagian (BRGE), această relație a fost mai intens studiată abia în ultimele două decenii [13, 14]. Otolaringologii au devenit extrem de precauți

la efectuarea examenului clinic ORL în detectarea semnelor de reflux (edem la nivelul mucoasei aritenoidiene și zonei interaritenoidiene), chiar și atunci când se prescrie un tratament pentru laringita cronică. Conform celor mai recente studii, refluxul laringofaringian (RLF) afișează un spectru complex de semne patologice [1, 2, 3, 5].

Laringita de reflux apare ca rezultat al unui flux retrograd al conținutului gastroduodenal acid prin esofag în laringe, rezultând o arsură chimică a mucoasei laringiene. Diagnosticul laringitei de reflux se bazează pe o combinație de simptome și semne laringiene în timpul examinării laringoscopice [4, 7, 8].

Intrarea în esofag se află în spatele aritenozilor, în partea posterioară a laringelui, de aceea aceste zone sunt cele mai afectate de reflux. Laringele prezintă semne de iritație și inflamație, după cum reiese din prezența roșeții (eritem) și umflarea (edem) aritenozilor, a regiunii interaritenoidiene (zona dintre aritenozii, menționată ca glota posterioară, sau, în mod incorect, ca comisura posterioară) și regiunii post-cricoidiene (zona din spatele aritenozilor ce desparte laringele de gura esofagului).

În cazurile mai severe, materialul de reflux poate contacta și alte părți ale laringelui, cauzând eritem și edem al pliurilor vocale și benzilor ventriculare. Prezența edemului corzilor vocale adevărate este extrem de sugestivă pentru LPR, chiar și în lipsa eritemului laringian [6, 9, 10, 11].

Orice activitate care crește presiunea intraabdominală poate exacerba simptomele RLF. Astfel de activități pot fi: ridicarea greutăților, actul sexual, dansul aerobic, vorbitul în public, cântatul și altele.

Simptome legate de reflux și modificări clinice caracteristice BRGE au fost identificate la 4-10% din toți pacienții ce se prezintă la otolaringolog [11, 12, 13] și, cel mai probabil, aceste estimări nu sunt exacte, procentul acestora fiind mult mai mare. În ceea ce privește pacienții cu patologie laringiană, RLF este înrudit cu aceste condiții sau reprezintă un factor etiologic în aproximativ 50% din cazuri [11, 13].

Cele mai frecvente simptome și modificări locale ale laringitei de reflux sunt:

- Disfonie matinală;
- Încălzirea vocii în mai mult de 20-30 minute;
- Halenă;
- Hemaj;
- Xerostomie;
- Limba saburală;
- „Globus faringeus”;
- Disfagie;
- Regurgități ale conținutului gastric;
- Tuse recurentă;
- Laringospasm;
- Exacerbarea astmului bronșic;
- Infecție acută a căilor respiratorii superioare

la copii.

În afară de încălzirea îndelungată a vocii, profesioniștii vocali și actorii pot suferi, de asemenea, și de alte interferențe în practica lor vocală – hemaj frecvent, expectorație abundentă, în special în primele 10-20 de minute de antrenament vocal [15].

Unii autori au observat că pacienții cu laringită de reflux nu prezintă simptome legate de esofagită, precum sunt dispepsia și arsurile la stomac care, de obicei, sunt absente [8, 12, 15].

Prevalența relativ scăzută a esofagitei se datorează mecanismelor proprii de protecție antiacidă ale mucoasei esofagiene din esofagul distal și care includ următoarele:

- Peristaltismul (împingând repede acidul de pe suprafața mucoasei esofagiene);
- Structura mucoasei (tolerarea contactului intermitent cu acidul gastric);
- Capacitatea salivei de a neutraliza acidul gastric.

Cu toate acestea, laringele și faringele nu au astfel de mecanisme de protecție, de aceea expunerea la acid și pepsină poate provoca modificări substanțiale la acest nivel, esofagul nefiind afectat deloc.

Conform datelor preliminare raportate de Axford [14], mucoasa laringelui are un mecanism de apărare celulară diferit de cel de la nivelul mucoasei esofagiene și există diferențe specifice în expresia genei MUC și a anhidrazei carbonice în laringe și în faringe [1, 3, 8].

În cazul în care mucoasa este afectată, fie direct, fie prin intermediul unor mecanisme secundare, sunt induse schimbări la nivelul mucoasei laringelui. Astfel, aceasta poate fi afectată în mod direct prin contactul cu mucoasa laringiană a acidului și pepsinei, ceea ce duce la leziuni ale mucoaselor. Alternativ, iritarea esofagului distal de acidul gastric poate activa un reflex mediat de nervul vag, ceea ce duce la tuse cronică și dureri de compensare, care afectează mucoasa laringelui [13, 14].

Refluxul biliar poate afecta, de asemenea, laringele. În plus, potrivit unor studii recente, există o mulțime de semne de întrebare cu privire la fiziopatologia laringitei de reflux. Unii autori consideră că scăderea factorului de creștere epidermică salivară poate fi asociată cu laringita de reflux [13, 14, 15].

Scopul acestui studiu a fost de a evalua modificările laringiene cauzate de boala de reflux gastroesofagian.

Material și metode

Cazurile incluse în studiu au fost selectate dintre pacienții Clinicii Otorinolaringologie, IMSP SCM Sfânta Treime. Material de studiu au fost 120 de pacienți diagnosticați cu laringită cronică, care au

fost divizați în 3 grupuri: I grup – pacienți cu laringită cronică de reflux; II grup – bolnavi cu laringită cronică multicauzală; III grup – pacienții cu patologie benignă laringiană. Pacienții au fost interogați în vederea întocmirii unui chestionar-standard de evaluare a laringitei cronice, provocate de boala de reflux gastroesofagian. Toți pacienții au semnat acordul informat de participare în studiu și au corespuns criteriilor de includere în cercetare.

Analiza statistică a fost realizată folosind platforma SPSS 16,0, pe Windows XP Professional.

Rezultate obținute

Studiul efectuat a inclus 69 de bărbați și 51 de femei, cu o vârstă medie de $42,2 \pm 7,5$ ani și o mediană de vârstă de 43 ani, ce prezentau simptome laringiene cronice, cu vârste cuprinse între 25 și 68 de ani.

Analiza modificărilor laringiene a relevat prevalența modificărilor în zona interaritenoidiană ($p < 0,001$), precum și ale corzilor vocale, urmate îndeaproape de schimbări la nivelul aritenozilor, benzilor ventriculare, precum și al mucoasei laringiene în general (vezi tabelul).

Sensibilitatea de diagnostic în timpul laringoscopiei pentru alterările laringiene a fost de peste 50% pentru 8 din cele 10 semne laringiene suspectate a avea loc ca urmare a acțiunii refluxului gastric.

Edemul interaritenoidian și al aritenozilor, urmat de edemul și eritemul corzilor vocale au fost modificările cu cea mai mare sensibilitate (81-95%).

Modificările laringiene (fibrolaringoscopie)

Alterări laringiene	Lotul de studiu	
	Media aritmetică	Deviația-standard
Edem/eritem aritenoidian	15,08	1,09
Edem/eritem interaritenoidian	16,14	1,15
Edem/eritem al corzilor vocale	15,67	1,06
Edem/eritem al benzilor ventriculare	14,96	1,07
Edem/eritem laringian	14,12	0,81

Notă: $p < 0,001$

Discuții

Conform datelor studiului, modificările morfologice laringiene au fost mai frecvente la nivelul spațiului interaritenoidian și corzilor vocale ($p < 0,001$), urmate de suprafața aritenozilor și benzilor ventriculare, atât înainte, cât și după tratament. Edemul interaritenoidian și aritenoidian, urmat de edemul și eritemul corzilor vocale s-au dovedit a fi modificările cu cea mai mare sensibilitate (83-97%) [14, 15].

În ciuda numeroaselor studii privind specificitatea simptomelor de reflux, a celor menționate mai sus, precum și a altor date din literatură [13, 14, 15], se atestă lipsa datelor obiective care să susțină

semnificația diferitor plângeri și modificări locale laringiene (ca urmare a testelor efectuate) în ceea ce privește diagnosticul. Această problemă a apărut în rezultatul lipsei unui consens în ceea ce privește tabloul "normal" printre grupurile de pacienți incluși în sondaj. Dezbaterile interdisciplinare (în special, între otorinolaringologie și gastroenterologie), precum și chestionarele multicentrice sunt necesare pentru a determina cu exactitate sensibilitatea și specificitatea rezultatelor frecvent asociate cu reflux laringofaringian, precum și impactul RLF asupra calității vieții și stării generale de sănătate.

Concluzii

Pacienții care prezintă simptome de laringită de reflux trebuie să fie tratați în mod multidisciplinar (otorinolaringolog / gastroenterolog). Diagnosticul pozitiv necesită metode de testare moderne și precise: laringoscopie flexibilă endoscopică, monitorizarea pH-ului, studiul impedanței esofagiene, endoscopie superioară gastrointestinală.

Pentru că nu există un consens cu privire la diagnostic și tratament, această condiție este adesea fie supradiagnosticată (rezultând în aplicarea diverselor teste invazive, inutile și costisitoare, precum și administrarea unor tratamente ineficiente), fie subdiagnosticată (rezultând în progresarea simptomelor din cauza lipsei de tratament adecvat).

Bibliografie

1. Book D.T., Rhee J.S., Toohill R.J., Smith T.L. *Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey*. In: Laryngoscope, 2002; nr. 112, p. 1399-1406.
2. Lenderking W.R., Hillson E., Crawley J.A., Moore D., Berzon R., Pashos C.L. *The clinical characteristics and impact of laryngopharyngeal reflux disease on health-related quality of life*. In: Value Health, 2003; nr. 6: p. 560-565.
3. Carrau R.L., Khdir A., Crawley J.A., Hillson E.M., Davis J.K., Pashos C.L. *The impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported quality of life*. In: Laryngoscope. In press.
4. Halum S.L., Postma G.N., Johnston, Belafsky P.C., Koufman J.A. *Patients with isolated laryngo-pharyngeal reflux are not obese*. In: Laryngoscope, 2005; nr. 115(6), p. 1042-1045.
5. Koufman J.A., Amin M.R., Panetti M. *Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders*. In: Otolaryngol. Head Neck Surg., 2000; nr. 123, p. 385-388.
6. Book D.T., Rhee J.S., Toohill R.J., Smith T.L. *Perspective in laryngopharyngeal reflux: an international survey*. In: Laryngoscope, 2002; nr. 112 (8 pt 1), p. 1399-1406.
7. Vaezi M.F. *Ear, nose, and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease*. In: Clin. Perspect. Gastroenterol., 2002; nr. 5(6), p. 324-328.
8. Siupsinskiene N., Adamonis K., Toohill R.J. *Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients*. In: Laryngoscope, 2007; nr. 117, p. 480-484.
9. Roy N., Merrill R.M., Thibeault S., Parsa R.A., Gray S.D., Smith E.M. *Prevalence of voice disorders in teachers and the general population*. In: J. Speech Lang. Hear. Res., 2004; nr. 47(2), p. 281-293.

10. Smit C.F., van Leeuwen J.A., Mathus-Vliegen L.M. et al. *Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness*. In: Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2000; nr. 126, p. 827-830.
11. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A. et al. *Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies*. In: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 2003; nr. 112, p. 481-491.
12. Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. *The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model*. In: Am. J. Gastroenterol., 2004; nr. 99(11), p. 2098-2106.
13. Shaker R., Bardan E., Gu C. et al. *Intrapharyngeal distribution of gastric acid refluxate*. In: Laryngoscope, 2003; nr. 113, p. 1182-1191.
14. Axford S.E., Sharp N., Ross P.E. et al. *Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies*. In: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 2001; nr. 110, p. 1099-1108.
15. Galli J., Calo L., Agostino S. et al. *Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions*. In: Acta Otorhinolaryngol. Ital., 2003; nr. 23, p. 377-382.

Vasile Cabac, dr. med., conferențiar universitar
Tel.: (022)44-50-61

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕЭРОЗИВНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

**Н. В. ХАРЧЕНКО, И. Я. ЛОПУХ,
Д. Т. ДЖАНЕЛИДЗЕ,**

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени
П. Л. Шупика, Кафедра гастроэнтерологии,
диетологии и эндоскопии на базе Киевской
городской клинической больницы № 8

Rezumat

Sporirea eficienței diagnosticării și tratamentului pacienților cu boală de reflux neeroziv, asociată cu dispepsie funcțională

Prezența concomitentă a dispepsiei funcționale (DF) și a bolii de reflux neeroziv (BRNE) poartă denumirea de „sindrom încrucișat” (overlap syndrome, DF/BRNE). Drept material de cercetare au servit rezultatele examinării clinice și ale tratamentului a 175 de pacienți cu DF/BRNE. Au fost determinate diverse variante clinice ale sindromului încrucișat respectiv.

Am determinat că cea mai eficientă schemă de tratament al pacienților cu acest sindrom încrucișat este cea care ține cont de varianta DF/BRNE și de diversitatea mecanismelor patofiziologice de apariție a simptomelor maladiei.

Cuvinte-cheie: dispepsie funcțională, boală de reflux neeroziv, sindrom încrucișat

Summary**Improving the efficiency of diagnosis and treatment of patients with non-erosive reflux disease combined with functional dyspepsia**

The presence of two joint disease, functional dyspepsia (FD) and non-erosive reflux disease (NERD) at the same time, has been called overlap syndrome, FD/NERD. There are no clear criteria for diagnosing FD/NERD, limited data evidence-based medicine for the treatment with FD/NERD make extremely urgent further study of this disease.

The material of the study were the results of clinical examination and treatment of 175 patients with non-erosive reflux disease, combined with functional dyspepsia. Highlighted clinical variants of cross syndrome (FD/NERD) Hp positive and Hp negative, as well as options that are determined at pH monitoring of the esophagus when the clinical symptoms of FD and/or NERD appeared in pathological acid gastroesophageal reflux (AET+SI+) or physiological acidic gastroesophageal reflux (AET-SI+). We found that the most effective treatment regimen of patients with cross syndrome (FD/NERD) is a scheme depending on the variant FD/NERD into account the diversity of pathophysiological mechanisms of disease symptoms. The regimens not only improves the clinical manifestations of the disease, but also normalize gastric motility, improve the psycho-emotional status, and normalize the number of episodes of gastroesophageal reflux and gastric function acidogenic.

Keywords: functional dyspepsia, nonerosive reflux disease, overlap syndrome

Введение

На протяжении последних десятилетий в структуре гастроэнтерологической патологии во многих странах мира отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространённости функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

Согласно Римским критериям III (2006 г.), функциональную диспепсию (ФД) определяют как наличие боли или дискомфорта в эпигастральной области, возникающих после приёма пищи на протяжении 3 последних месяцев при условии манифестации жалоб в течение 6 месяцев при отсутствии органических заболеваний (по результатам эзофагогастродуоденоскопии – (ЭГДС), которые позволили бы объяснить имеющиеся симптомы [2].

Монреальская дефиниция гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) трактует это заболевание как «состояние, развивающееся, когда рефлюкс желудочного содержимого приводит к появлению жалоб, беспокоящих пациента, и/или развитию осложнений». ГЭРБ имеет две формы: эрозивная рефлюксная болезнь и неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ или нЭГЭРБ). НЭРБ как подгруппу ГЭРБ, диагностируют при наличии

у пациента характерных рефлюксных жалоб и отсутствии повреждения слизистой оболочки пищевода по данным рутинной эндоскопии [1, 3].

Наличие двух заболеваний, ФД и НЭРБ одновременно, получило название перекрёстного синдрома (overlap syndrome, перекрёстный синдром, ФД/НЭРБ). Отсутствуют чёткие критерии диагностики ФД/НЭРБ, ограниченные данные доказательной медицины по лечению больных ФД/НЭРБ делают весьма актуальным дальнейшее изучение перекрёстного синдрома, в том числе и в направлении совершенствования существующих лечебно-диагностических алгоритмов.

Цель исследования – разработка алгоритма диагностики и лечения больных с перекрёстным синдромом (ФД/НЭРБ) с учётом жалоб пациентов, взаимосвязи симптомов заболевания с данными суточного рН-мониторирования пищевода, наличием или отсутствием инфекции *H. pylori*.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования служили результаты клинического обследования и лечения 175 больных с неэрозивной рефлюксной болезнью, сочетанной с функциональной диспепсией. Были выделены различные клинические варианты перекрёстного синдрома (ФД/НЭРБ): Hp положительные и Hp отрицательные варианты, а также варианты, определяемые при рН мониторинговании пищевода, когда клинические симптомы ФД и/или НЭРБ появлялись при патологическом кислотном гастроэзофагеальном рефлюксе (AET+SI+) или при физиологическом кислотном гастроэзофагеальном рефлюксе (AET-SI+), то есть когда патологический рефлюкс отсутствовал и наличие симптома не было связано с ним. Диагноз у всех больных устанавливался на основании клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных.

С целью исключения органической патологии использовали общеклинические методы исследования: опросники, клинические, лабораторные, морфологические, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, 13С октаноевый дыхательный тест, определение рН (экспресс-метод и 24-часовое мониторирование) желудка и пищевода.

Проводили общеклинические анализы крови, мочи и кала. Биоптаты при ЭГДС брались из пилорического отдела, верхней трети тела желудка по большой кривизне и из дна желудка. Для определения Hp использовались аммиачный дыхательный тест и метод полимеразной цепной реакцией (ПЦР) ДНК *H. pylori* в кале.

Для определения диспепсических симптомов использовалась форма опросника SF-LDQ (Short Form Leeds Dyspepsia Questionnaire – Лидская краткая форма опросника по диспепсии, 2006 год), которая является сокращённой версией опросника качества жизни SF-36. Для определения психиэмоционального статуса пациентов использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital anxiety and depression scale), которая была создана, Зигмондом и Снейзом в 1983 году и в основном употреблялась для оценки уровня депрессии и тревоги у больных.

Для изучения терапевтической эффективности различных схем лечения больные были распределены на четыре группы в зависимости от наличия или отсутствия Н.р. и от варианта рефлюкса (физиологический, патологический).

Первую группу составили 26 (14,9%) больных с оверлап-синдромом (ФД/НЭРБ) с наличием Нр и АЕТ+SI+. Всем пациентам первой группы назначалась десятидневная последовательная эрадикационная терапия, по рекомендациям Маастрихт 4, 2010 года: ИПП (рабепразол) 20 мг два раза в сутки + амоксицилин 1000 мг два раза в сутки – первые 5 дней, затем ИПП (рабепразол) 20 мг два раза в сутки + кларитромицин 500 мг два раза в сутки + метронидазол 500 мг два раза в сутки – следующие 5 дней. После окончания эрадикационной терапии больные продолжили приём рабепразола по 20 мг два раза в сутки, до завтрака и до обеда за 30-40 минут, 4 недели; прокинетики – итоприда гидрохлорид по 50 мг три раза в сутки, за 15 минут до приёма пищи, 4 недели.

Во вторую группу включены 96 (54,9%) больных с оверлап синдромом (ФД/НЭРБ) с отсутствием Нр и АЕТ+SI+, которые получали ИПП, рабепразол по 20 мг два раза в сутки, до завтрака и до обеда, 4 недели; прокинетики – итоприда гидрохлорид по 50 мг три раза в сутки, за 15 минут до приёма пищи, 4 недели.

Третья группа включала 13 (7,4%) больных с ФД/НЭРБ с наличием Нр и АЕТ-SI+. Пациентам из третьей группы так же назначалась десятидневная последовательная эрадикационная терапия. После окончания эрадикационной терапии больные продолжили приём ИПП, рабепразол в половинной дозе по 20 мг один раз в сутки, до завтрака две недели и дневной транквилизатор (мебикар) по 0,3 г три раза в сутки независимо от приёма пищи, 4 недели.

Четвёртую группу составили 40 (22,9%) больных с оверлап синдромом (ФД/НЭРБ) и отсутствием Нр и АЕТ-SI+. Пациенты данной группы получали ИПП, рабепразол в половинной дозе по 20 мг один раз в сутки, утром до завтрака 2 недели и дневной транквилизатор (мебикар) по 0,3 г три раза в сутки независимо от приёма пищи, 4 недели.

Пятую группу (группа контроля) составили 12 практически здоровых добровольцев, прошедших все обследования, результаты которых были в пределах нормы.

Результаты и их обсуждения

Среди 175 больных перекрёстным синдромом (ФД/НЭРБ), мужчины составили 43 (24,6%), а женщины 132 (75,4%); т.е. данная патология более часто встречается среди женщин. Соотношение мужчины и женщины = 1:3.

Анализ возрастного состава больных показал, что преобладающее количество пациентов находилось в возрастной группе от 20 до 30 лет, 109 больных (62,69%) (средний возраст $26,95 \pm 0,4$). Это свидетельствует о том, что перекрёстный синдром (ФД/НЭРБ) чаще встречается у лиц молодого трудоспособного возраста.

Количество больных ФД/НЭРБ с АЕТ+SI+ составил 122 (69,7%), больные ФД/НЭРБ с АЕТ-SI+ – 53 (30,3%); наличие инфекции *H. pylori* обнаружено у 39 (22,3%) и отсутствовало у 136 (77,7%) пациентов из 175 обследованных. Различий в частоте инфицированности больных, как с патологическим, так и физиологическим кислотным рефлюксом не обнаружено.

Инфекция Нр выявлено у 39 из всех 175 обследованных больных. Частота выявления инфекции Нр не отличалась между группами больных с патологическим или физиологическим рефлюксом. Можно сделать вывод, что Нр статус не влияет на частоту и продолжительность эпизодов рефлюкса у больных с перекрёстным синдромом.

Во всех группах больных после окончания назначенной дифференцированной терапии отмечено статистически достоверное снижение диспепсических проявлений и психиэмоциональных расстройств по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Полученные показатели опросников во всех четырех группах больных с ФД/НЭРБ перекрёстным синдромом после лечения статистически не отличались от группы контроля (здоровые) ($p > 0,05$).

Группа больных Нр (+) на себя обращает внимание тем, что средний показатель депрессии по шкале HADS составил 12,6 CI95% (11,7-13,5) – клинически выраженная депрессия. В группе больных Нр (-) средний показатель депрессии по шкале HADS составил 8,6 CI95% (7,99-9,23) – субклинически выраженная депрессия. В контрольной группе средний показатель депрессии по шкале HADS составил 3,25 CI95% (2,7-3,8) – что соответствует норме.

При исследовании уровня депрессии у больных с учётом наличия или отсутствия патологического ГЭР было обнаружено, что средний показатель депрессии по шкале HADS у пациентов с АЕТ-SI+ составил 10,43 CI95% (9,7-11,5) – клиниче-

ски выраженная депрессия, что достоверно выше, в сравнении с показателями как группы AET+SI+, так и группы контроля (здоровые), ($p < 0,05$). В группе больных ФД/НЭРБ с AET+SI+ средний показатель депрессии по шкале HADS составил 6,53 CI95% (4,89-7,24), что соответствует норме и статистически не отличается от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Средние показатели депрессии по шкале HADS с учётом варианта ГЭР и Нр статуса показаны на *рисунке 1*.

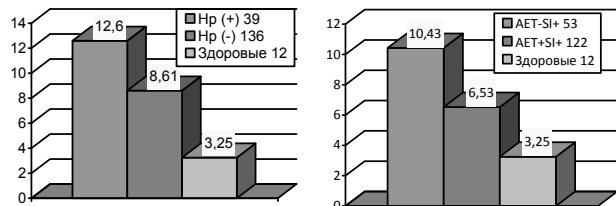


Рисунок 1. Уровень депрессии в баллах по шкале HADS у больных с перекрёстным синдромом (ФД/НЭРБ) с Hр(-), Hр(+), AET+SI+, AET-SI+ и в контрольной группе (здоровые)

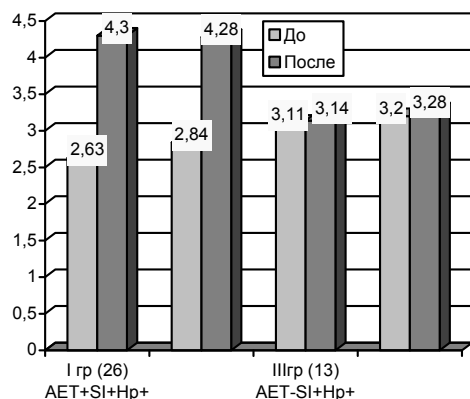
При проведении 13С октанового дыхательного теста с целью изучения нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка в зависимости от различных вариантов перекрёстного синдрома (ФД/НЭРБ) нами обнаружено следующее: Достоверное нарушение моторики желудка в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) наблюдалось у пациентов первой и второй группы, у которых регистрировалось наличие патологического ГЭР.

У пациентов с третьей и четвёртой группы, у которых отсутствовал патологический рефлюкс, показатели моторно-эвакуаторной функции желудка также были умеренно нарушены, однако достоверной разницы в сравнении с группой контроля не выявлено ($p > 0,05$).

Во всех группах после окончания назначенной терапии полученные результаты попадают в раздел нормальной моторной функции желудка. Статистически достоверной разницы по сравнению с показателями контрольной группы нет ($p > 0,05$).

Средние показатели 13С октанового теста в каждой группе больных до и после лечения представлены на *рисунке 2*

Коэффициент опорожнения желудка



Время полувыведения твёрдой пищи из желудка (мин.)

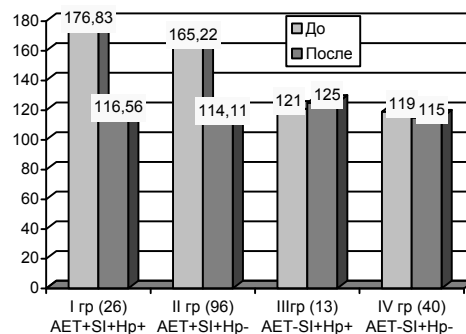
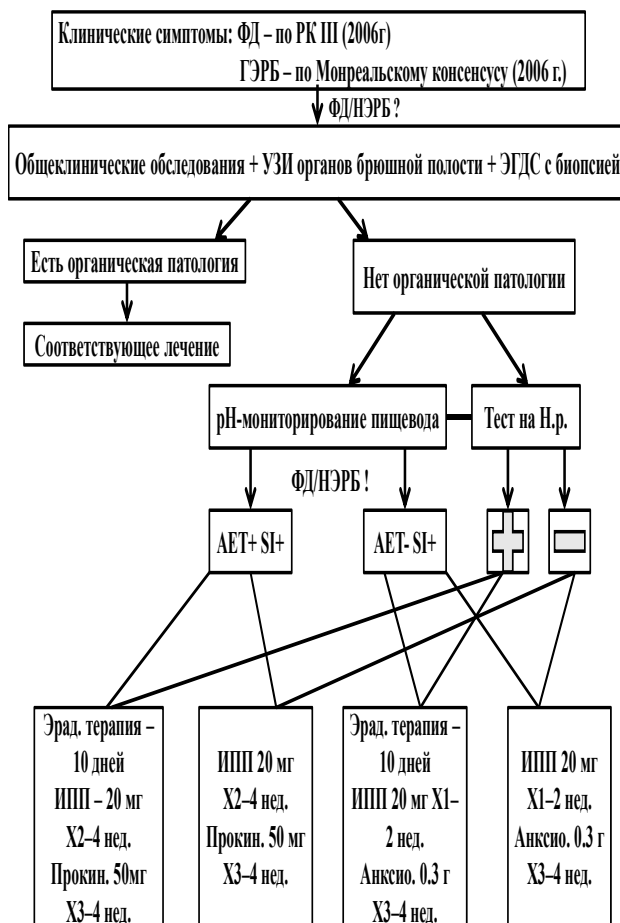


Рисунок 2. Средние показатели 13С октанового теста в каждой группе больных до и после лечения

Во всех группах больных после проведения терапии полученные результаты суточного рН-мониторирования пищевода соответствуют нормальным показателям ГЭР и не отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

Таким образом, наши данные показывают, что в зависимости от различных вариантов перекрёстного синдрома (ФД/НЭРБ), лечение должно быть направлено на устранение моторной дисфункции желудка, эрадикацию Нр, подавление секреции соляной кислоты, устранение эпизодов патологического ГЭР, и нормализацию психоэмоционального статуса.



Выводы

Наиболее эффективной схемой лечения пациентов с ФД/НЭРБ является схема в зависимости от варианта ФД/НЭРБ учитывающиеся многообразие патофизиологических механизмов возникновения симптомов заболевания. Вышеуказанные схемы терапии не только улучшают клинические проявления болезни, но и нормализуют моторику желудка, улучшают психоэмоциональный статус, нормализуют число эпизодов ГЭР. Результаты исследований позволяют предложить алгоритм диагностики и лечения больных с различными вариантами ФД/НЭРБ.

Библиография

1. McColl K.E. *When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction*. In: Gut., 2010, nr. 54, p. 1-3.
2. Tack J., Caenepeel P., Arts J. et al. *Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile*. In: Gut., 2011; nr. 54, p. 1370–1376.
3. N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas et al. *The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus*. In: Am. J. Gastroenterol., 2011, nr. 101, p. 1900-1920.
4. Г. Д. Фадеенко, Т. Л. Можина. *Перекрёстный синдром, функциональная диспепсия и неэрозивная рефлюксная болезнь: тактика врача общей практики*. В: «Здоров'я України», 2009, № 6/1, с. 26-27.

Давид Теймуразович Джанелидзе, к. мед. н.
Тел.: +38044 432 04 73, +38093-978-56-91
Почта: david_janelidze@yahoo.com

FACTORII DE RISC AI EVOLUȚIEI FRECVENT RECIDIVANTE ÎN COLITA ULCERATIVĂ

Svetlana ȚURCAN, Alexei SOFRONII, Silvia BĂRCA,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Risk factors of frequent relapsing evolution of ulcerative colitis

Aim: to identify risk factors of frequently relapsing course of ulcerative colitis. In the prospective cohort study the evolution of ulcerative colitis within 5 years was investigated in 306 patients with endoscopically and histologically confirmed diagnosis. Demographic data, occupation, occupational hazard, bad habits, diet, family and medical history, concomitant diseases, clinical features and treatment in the first year of the disease and in the next five years

were analyzed as possible risk factors of unfavorable course. Multivariate stepwise discriminant analysis was used for statistical processing.

Age at onset younger than 30 years, non smoker, severe activity, complications and extraintestinal manifestations, duration until the specific therapy more than 6 months, inadequate treatment at disease onset, duration until remission more than 6 months and a short duration of maintenance therapy are the risk factors of frequent relapsing evolution. Demographic, social, hygiene factors, family and medical history data, comorbidities associated with types of clinical evolution of UC were not identified.

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

Keywords: ulcerative colitis, the evolution of the disease, risk factors, prognosis

Резюме

Факторы риска часто рецидивирующего течения язвенного колита

Цель: выявление факторов риска часто рецидивирующего течения язвенного колита. В проспективном когортном исследовании изучали динамику язвенного колита на протяжении 5 лет у 306 пациентов с эндоскопически и гистологически подтвержденным диагнозом. Как возможные факторы риска были изучены демографические данные, род занятости, профессиональные вредности, вредные привычки, особенности питания, данные анамнеза жизни и анамнеза заболевания, сопутствующие болезни, клинические особенности и лечение в течение первого года заболевания и в течение последующих пяти лет. Статистическая обработка проводилась с помощью многофакторного пошагового дискриминантного анализа.

Факторами риска часто рецидивирующего течения являются: возраст в начале заболевания моложе 30 лет, статус не курильщика, тяжелая степень активности дебюта, наличие осложнений и внекишечных проявлений, длительность до назначения специфической терапии более 6 месяцев, неадекватность лечения в дебюте заболевания, длительность до ремиссии более 6 месяцев и короткая длительность поддерживающей терапии. Не были выявлены демографические, социальные, гигиенические факторы, особенности анамнеза жизни и сопутствующие заболевания, ассоциированные с тем или иным вариантом течения ЯК.

Наиболее значимые факторы риска: длительность до назначения специфической терапии, характер лечения в дебюте заболевания, длительность до ремиссии – являются модифицируемыми факторами, следовательно, при адекватной и своевременной терапии можно улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, эволюция заболевания, факторы риска, прогноз

Introducere

Colita ulcerosă (CU) este o boală cu un spectru larg de manifestări clinice intestinale și extraintestinale și cu diverse variante de evoluție: de la benignă cu recidive rare și fără extinderea procesului patologic în colon până la rapid progresivă cu recidive frecvente și apariția complicațiilor în termen scurt. Pentru practica clinică, o importanță majoră ar avea-o posibilitatea de a prognoza evoluția bolii pe o perioadă îndelungată. O astfel de prognoza ar permite alegerea tacticii de tratament și managementul pacientului nu numai în funcție de severitatea unei recidive concrete, dar și de șansele unei sau altei forme de evoluție a CU. Factorii ce influențează caracterul evoluției bolii nu sunt încă cunoscuți. Cercetările științifice nu au demonstrat corelații esențiale între factorii demografici, sociali, alimentari, igienici etc. și varianta de evoluție a CU [2, 4, 5].

Rezultate concludente s-au obținut la evaluarea relațiilor dintre particularitățile debutului și evoluția îndelungată a bolii. De exemplu, evaluarea dinamicii CU în cohorta pacienților din Copenhaga a demonstrat că caracterul sever al debutului bolii condiționează evoluția ei progresivă, frecvent recidivantă în următorii 5 ani [3]. Însă legitățile evoluției CU, factorii principali de risc pentru evoluția cu recidive frecvente sunt studiate insuficient, ceea ce creează dificultăți în prognozarea dinamicii bolii și în elaborarea tacticii individuale de management pentru fiecare pacient.

În acest sens, scopul lucrării a fost studierea factorilor de risc pentru evoluția frecvent recidivantă a CU pe parcursul a 5 ani de monitorizare.

Material și metode

În studiul deschis prospectiv de cohortă au fost incluși 306 pacienți cu colită ulcerativă, cu o durată de monitorizare de 5 ani. Supravegherea pacienților s-a efectuat conform protocoalelor standardizate.

Protocolul de evoluție a bolii a inclus: datele demografice (vârsta, sexul, naționalitatea, domiciliul etc.); locul de muncă și factorii nocivi profesionali; deprinderile dăunătoare și particularitățile alimentării; datele din anamneza vieții (istoricul familial; nivelul mediu igienic de viață conform grilei de 3 puncte); bolile suportate, inclusiv infecții intestinale, apendicectomie etc.; datele din anamneza bolii (vârsta la debut; caracteristica detaliată a debutului CU: severitatea, caracterul dezvoltării, factorii „de declanșare”, durata până la prima adresare la medic, durata până la diagnosticare și prescrierea tratamentului specific, localizarea, complicațiile și manifestările extraintestinale, durata până la prima remisiune și până la recidiva următoare, durata terapiei de menținere); bolile asociate și administrarea îndelungată a medi-

camentelor legată de acestea; caracteristica bolii pe parcursul primului an și datele despre evoluția bolii pe parcursul a 5 ani de monitorizare.

Protocolul clinic a inclus: datele generale (indicele masei corporale, temperatura, tensiunea arterială, starea generală a pacientului etc.); simptomele clinice: acuzele și semnele obiective; indicele de activitate a CU în conformitate cu clasificarea modificată Truelove&Witts și clasificarea Mayo; caracteristica detaliată a complicațiilor și manifestărilor extraintestinale; caracteristica bolilor asociate; datele de laborator (hemoleucograma, coprograma, testele biochimice, testele imunologice etc.); datele instrumentale (endoscopice, radiologice etc.); diagnosticul clinic, tratamentul și dinamica bolii.

Supravegherea în dinamică a pacienților incluși în studiu a fost realizată pe o perioadă de 5 ani, fiecare pacient fiind consultat de la 2 până la 23 de ori (în medie de $5,44 \pm 4,64$ ori). Grupul de control a fost constituit din 305 persoane fără patologie organică intestinală.

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

Rezultate și discuții

Pe durata a 5 ani de la debutul bolii, la 184 pacienți (60,1%) s-a înregistrat o evoluție favorabilă cu perioade îndelungate de remisiune și/sau cu recidive rare (≤ 1 pe an), iar la 122 pacienți (39,9%) – o evoluție cu recidive frecvente, de 2 ori pe an și mai frecvent. În aceste 2 grupuri de bolnavi a fost efectuată o analiză comparativă a diferitor factori, inclusiv demografici, anamnestici, a caracteristicilor debutului bolii și particularităților evoluției CU în primul an de boală și în următorii 5 ani.

Analiza unifactorială a permis de a releva o gamă largă de indicatori asociați cu evoluția frecvent recidivantă. Cei mai importanți factori nefavorabili în debutul bolii au fost:

- durata scurtă a primei remisiuni (perioada până la prima recidivă ≤ 6 luni ($\chi^2 = 95,09$);
- perioada îndelungată, > 6 luni, până la remisiune ($\chi^2 = 67,60$);
- diagnosticul incorect ($\chi^2 = 45,18$);
- prezența manifestărilor extraintestinale ($\chi^2 = 43,72$) și a complicațiilor ($\chi^2 = 41,09$);
- sarcina și nașterea, ca factor de declanșare a bolii ($\chi^2 = 41,46$);

- nivelul înalt al activității ($\chi^2 = 38,59$) și debutul acut/subacut al CU ($\chi^2 = 38,07$);
- perioada îndelungată până la indicarea unui tratament specific ($\chi^2 = 21,98$);
- vârsta fragedă ($\chi^2 = 18,03$).

În acest studiu n-a fost evidențiată influența anamnezei familiale asupra caracterului evoluției CU, probabil din cauza numărului mic de pacienți cu anamneză familială (3 pacienți). Cu toate acestea, la toți 3 pacienți cu anamneză familială s-a înregistrat o evoluție severă cu recidive frecvente. N-a fost identificat de asemenea rolul apendicetomiei care, conform datelor literaturii de specialitate [1], are un efect protector. Statutul de fumător s-a dovedit a avea un efect protector: majoritatea fumătorilor au avut o evoluție rar recidivantă, ceea ce corespunde datelor altor studii [6]. Comorbiditățile nu au avut un impact asupra frecvenței recidivelor.

Neașteptată a fost lipsa influenței terapiei medicamentoase în recidive pe parcursul primului an de boală. Acest „fenomen” se explică, probabil, prin faptul că în ambele grupuri, un procent mare de pacienți (>30%) nu primeau tratamentul sau primeau un tratament neadecvat. În același timp, consumarea corticosteroizilor, în special parenteral, a fost asociată cu evoluția ulterioară nefavorabilă a bolii, ceea ce poate fi explicat prin dezvoltarea hormonorezistenței și hormonodependenței la pacienți cu forme severe de CU.

Analiza multifactorială discriminantă a permis evidențierea a 9 indicatori ce caracterizează debutul bolii și care determină frecvența recidivelor: statutul de fumător, vârsta la debutul maladiei, severitatea debutului, complicațiile, manifestările extraintestinale, durata până la tratamentul specific, caracterul tratamentului la debutul bolii, durata până la remisiune, durata tratamentului de menținere.

Conform rezultatelor analizei discriminante, cunoașterea celor nouă factori, enumerați mai sus, permite a prognoza o evoluție favorabilă cu recidive rare în 84,24% din cazuri și o evoluție nefavorabilă cu recidive frecvente în 73,77% din cazuri, ceea ce corespunde unui nivel înalt al semnificației de prognozare.

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

- **nemodificabili:**
 - o vârsta la debutul bolii ≤ 30 ani;
 - o severitatea debutului CU;
 - o prezența manifestărilor extraintestinale la debutul bolii;
- **modificabili condiționat:**
 - o prezența complicațiilor;
 - o statutul de nefumător;

modificabili:

- o durata până la administrarea terapiei specifice mai mare de 6 luni;
- o tratamentul inadecvat la debutul bolii;
- o durata până la remisiune mai mare de 6 luni;
- o durata terapiei de menținere ≤ 1 lună.

Astfel de factor cum ar fi prezența complicațiilor la debutul bolii a fost calificat drept modificabil convențional, deoarece, într-un șir de cazuri, administrarea timpurie a tratamentului adecvat poate influența asupra acestor parametri. La modificabili convențional este atribuit și statutul de nefumător, deoarece, în ciuda faptului că fumatul este un factor de protecție pentru reducerea frecvenței recidivelor, el nu poate fi recomandat pacienților din cauza riscului bolilor cardiovasculare etc.

O atenție deosebită trebuie acordată faptului că cei mai importanți factori de risc ai evoluției nefavorabile a CU (durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, durata terapiei de menținere ≤ 1 lună) sunt factori modificabili. **Prin urmare, diagnosticul timpuriu și administrarea oportună a tratamentului adecvat pot preveni evoluția nefavorabilă a CU. Scopul terapiei trebuie să fie jugularea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice.** Este inadmisibilă persistența CU active, chiar și cu un grad ușor, deoarece s-a demonstrat că și în acest caz se observă agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

Concluzii

1. Analiza discriminantă a identificat 9 factori prezenți la debutul bolii, care permit a prognoza frecvența recidivelor în următorii 5 ani cu o precizie de peste 75%: statutul de nefumător, vârsta la debutul bolii sub 30 de ani, gradul sever al activității debutului CU, prezența complicațiilor și manifestărilor extraintestinale, durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul neadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni și durata scurtă a terapiei de menținere sunt factorii de risc ai evoluției nefavorabile.

2. Alți factori de risc ai evoluției frecvent recidivante a CU – durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, durata terapiei de menținere ≤ 1 lună – sunt factori modificabili. Astfel, diagnosticul timpuriu și administrarea oportună a tratamentului adecvat pot ameliora prognoza în CU.

3. Scopul terapiei trebuie să fie jugularea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice.

Bibliografie

1. Cosnes J. et al. *Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis*. In: Gut, 2002, nr. 51, p. 803-807.
2. Cosnes J. *Smoking, physical activity, nutrition and life-style: environmental factors and their impact on IBD*. In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 411-417.
3. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. In: Gastroenterol., 1994, no. 107, p. 3-11.
4. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis*. In: J. Crohn's Colitis, 2008, vol. 2, no. 1, p. 1-23.
5. Țurcan S. *Colita ulcerativă*. Chișinău: CEP Medicina, 2012, 192 p.
6. Verchuere S. et al. *The effect of smoking on intestinal inflammation: What can be learned from animal models?* In: J. Crohn's Colitis, 2012, vol. 6, no. 1, p. 1-12.

Svetlana Țurcan, dr. hab. med., conf. univ.,
Disciplina Gastrologie,
Departamentul Medicina Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 403519, 205539; mob. 079436554
E-mail: veisa@mail.ru

COLITA ULCEROASĂ ȘI BOLILE HEPATICE

Alina JUCOV,
Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary**Ulcerative colitis and liver diseases**

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal (GI) tract and often association with extra-intestinal manifestations. Liver and biliary abnormalities are the common extraintestinal disorders associated with ulcerative colitis. Over the past decade, patients with IBD have been considered at risk for HBV and HCV infection, perhaps due to nosocomial transmission. Knowledge of the prevalence and influence of HBV and HCV infection in patients with ulcerative colitis is insufficient.

Keywords: *ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, hepatobiliary disorders, extraintestinal manifestations, hepatitis B, hepatitis C*

Резюме**Неспецифический язвенный колит и болезни печени**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим воспалительным процессом желудочно-кишечного тракта, часто

ассоциированным с внекишечными проявлениями. Патология печени и билиарной системы является одной из наиболее типичных ассоциаций. На протяжении последних десятилетий считалось, что пациенты с ВЗК имеют повышенный риск HBV и HCV инфекции, вероятно, в связи с нозокомиальной трансмиссией. Однако, знания в области распространенности и влияния HBV и HCV инфекции при ВЗК недостаточны.

Ключевые слова: *неспецифический язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарная патология, внекишечные проявления, гепатит B, гепатит C*

Introducere

Colita ulcerativă (CU) în ultimii ani reprezintă un interes științific deosebit din cauza creșterii incidenței și agravării evoluției bolilor [15, 19]. Asocieră dintre CU și patologia ficatului a fost pentru prima dată descrisă în anul 1800 [5]. Pe parcursul anilor, cunoștințele în acest domeniu au crescut semnificativ.

Scopul studiului nostru a fost evaluarea frecvenței patologiei hepatice în colita ulceroasă conform mai multor surse bibliografice.

Materiale și metode

A fost realizată căutarea avansată a surselor bibliografice prin internet în Pubmed, Medline și Hinari (1965-2015), utilizând cuvintele *colită ulceroasă, boli inflamatorii intestinale, boli hepatice, hepatita virală B, hepatita virală C*. Au fost găsite 227 de articole.

Rezultate și discuții

Actualmente se cunosc câteva interrelații patogenetice ale CU cu patologia ficatului [17]:

- patologia hepatică ca manifestare a CU cu mecanism patogenetic comun (hepatopatiile reactive, colangita primară sclerozantă etc.);
- patologia hepatică de genă diferită, asociată cu CU (hepatitele virale, alcoolice etc.);
- patologia hepatică cauzată de complicațiile CU (tromboza venei porte și celei splenice);
- patologia hepatică cauzată de efectele secundare ale medicației.

Autorii U. Navaneethan și B. Shen [17], analizând frecvența și severitatea patologiei BII, au propus divizarea manifestărilor hepatice în funcție de gradul de asociere (tabelul 1, pag. 18).

Una dintre cele mai studiate asocieri între afectarea hepatică și BII este colangita sclerozantă primară, care a fost descrisă pentru prima dată în anul 1965 [1]. Aproximativ 70-80% din pacienții cu colangită sclerozantă primară suferă concomitent de BII și 1,4-7,5% dintre pacienții cu BII vor dezvolta colangită sclerozantă primară [2].

Tabelul 1

Gradul de asociere între manifestările hepatobiliare, colita ulcerativă și boala Crohn

Manifestările hepatobiliare	Colita ulcerativă	Boala Crohn
Colangită sclerozantă primară	++	+
Colangită sclerozantă primară cu duct mic	++	+
Colangiocarcinom	++	+
Hepatită autoimună (HAI)/Overlap	++	+
Imunoglobulină G4 asociată cu colangită	++	+
Calculi biliari	+	++
Tromboza venei porte și abces hepatic	-	++
Steatoză hepatică	++	++
Amiloidoză hepatică	-	++
Hepatită granulomatoasă	-	++
Ciroză biliară primară	++	+

Notă: „++” – foarte comun, „+” – comun, „-” – nu este asociere.

Bolnavii care suferă de colită ulcerativă concomitent cu colangită sclerozantă primară manifestă o extindere mai mare a afectării intestinale, o frecvență mai înaltă de neoplazii colorectale și o rată de supraviețuire mai redusă, comparativ cu bolnavii fără colangită sclerozantă primară [12].

Asocierea dintre CU și colangiocarcinom nu este clară, se consideră că legătura dintre aceste patologii este prezența colangitei sclerozante primare. În perioada 1978-2003 s-a efectuat un studiu în Danemarca, în care a fost cercetată frecvența colangiocarcinomului la bolnavii care suferă de BII. În studiu au fost incluși 41280 de pacienți, frecvența colangiocarcinomului a fost înregistrată la 7.6%, comparativ cu datele din populație – 1,9% [8].

Frecvența și particularitățile altor patologii sunt mai puțin studiate. Sunt descrise asocieri cu alte boli hepatice autoimune: hepatita autoimună, Ig4-colangita autoimună, ciroza biliară primară, overlap sindrom.

Dintre patologiiile sistemului biliar se întâlnește mai frecvent litiaza biliară (colecistita). Asocierea dintre litiaza biliară și colita ulcerativă este controversată, deoarece nu este înregistrată o creștere semnificativă a răspândirii calculilor biliari la bolnavii de colită ulcerativă, comparativ cu datele din populație. Litiaza biliară este întâlnită mai frecvent în boala Chron, din cauza dereglării absorbției și a metabolismului acizilor biliari [14].

Totodată, BII cauzează dereglări în sistemul de coagulare, ceea ce poate duce la tromboza v. porte și v. splenice și la patologia hepatică secundară.

Prevalența hepatitelor virale în BII nu este studiată pe larg [7, 18]. În studiile anilor 1980-1990 a fost descrisă prevalența hepatitelor virale la pacienții cu BII mult mai mare decât în populație. La moment există date contradictorii referitor la prevalența hepatitelor.

Studiul efectuat în nord-estul Franței, în perioada 2005–2009, care a inclus 315 pacienți cu BII (252 cu BC și 63 cu CU), a demonstrat prevalența HVB și HVC la pacienții cu BII similară cu cea din populația generală: la bolnavii cu colită ulcerativă HBsAg a fost depistat la 1,59%, anti-HBc – 1,59%, anti-HCV – 1,59%; la cei cu boala Chron, HBsAg – 0,79%, anti-HBc – 2,78%, anti-HCV – 0,79% [10].

Un alt studiu, efectuat în Brazilia în anul 2008, în care au fost incluși 176 de pacienți cu BII, s-a constatat prezența anti-HBc în 17% cazuri; HBsAg – în 2,3%. Aceste date relevă faptul că prevalența anti-HBc este mai mare în comparație cu datele din populație [9].

Studiile efectuate care au evaluat prevalența infecției cu HVB la pacienții cu BII sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Analiza studiilor care au evaluat prevalența infecției cu hepatita virală B [11]

Autorul	Anul publicării	BII	Numărul de pacienți	Hb-sAg, %	anti-HBc, %
Biancone et al. [4]	2001	BC	332	2,1	11
Biancone et al. [4]	2001	CU	162	0,64	11,5
Esteve et al. [7]	2004	BC	80	3,7	7,5
Tolentino et al. [20]	2008	BII	176	2,3	17
Loras et al. [13]	2009	BC	1128	0,6	6,1
Loras et al. [13]	2009	CU	928	0,8	8
Chevaux et al. [6]	2010	BC	252	0,79	2,8
Chevaux et al. [6]	2010	CU	63	1,59	1,6

Prevalența medie a infecției AgHBs-pozitiv în cele cinci studii (3121 de pacienți) a fost de 1%. Valoarea medie corespunzătoare pentru anti-HBc-pozitiv a fost de 8,1%.

La pacienții cu boala Chron, valorile medii pentru AgHBs – 1% și anti-HBc – 7,2%; la cei cu CU s-a înregistrat AgHBs 0,8% și anti-HBc – 8,1%[11].

Unele studii mai vechi au raportat o prevalență semnificativ mai mare de infecție cu HVB la pacienții BII decât în populație. De exemplu, Biancone et al. [4] au raportat prevalența anti-HBc de 11% – o cifră semnificativă statistic mai mare decât în populație. Această prevalență ridicată a fost asociată cu transfuzii de sânge și proceduri chirurgicale, sugerând transmiterea nosocomială a virusului.

În contrast, alte studii au raportat rate de expunere HVB la pacienții BII care au fost similare cu cele ale populației generale.

Sunt date contradictorii la moment referitor la tratamentul imunosupresor: există studii care vorbesc despre faptul că tratamentul cu steroizi, medicația imunosupresoare pot agrava patologia hepatică. Dar unele studii relevă la moment faptul că medicația imunosupresivă în CU influențează evoluția hepatitelor virale.

Tabelul 3

Analiza studiilor care au evaluat prevalența infecției cu hepatita virală C [11]

Autorul	Anul publicării	BII	Nr. pacienți	Anti-HCV (%)
Longo et al. [15]	2000	BII	117	6
Biancone et al. [4]	2001	BC	332	7,4
Biancone et al. [4]	2001	CU	162	0,6
Esteve et al. [7]	2004	BC	80	1,2
Bargiggia et al. [3]	2005	BC	302	6,2
Bargiggia et al. [3]	2005	CU	211	10,9
Loras et al. [13]	2009	BC	1128	2,3
Loras et al. [13]	2009	CU	928	1,3
Chevaux et al. [6]	2010	BC	252	0,79
Chevaux et al. [6]	2010	CU	63	1,59

Prevalența infecției cu anti-HCV în cele șase studii (3575 de pacienți) a fost de 3,3%. La pacienții cu boala Chron s-a înregistrat prezența anti-HCV în 3,4% cazuri; la cei cu colită ulcerativă anti-HCV – 2,7% [11].

Acum un deceniu, pacienții cu BII erau considerați a fi factor de risc în infecțiile cu HVB și HVC din cauza transfuziilor de sânge, endoscopiei și intervențiilor chirurgicale. Studii epidemiologice recente au constatat că prevalența la pacienții BII este similară cu datele din populația generală.

Concluzii

- Patologia hepatică este frecvent asociată cu colita ulcerativă.
- Datele despre patologia hepatică virală sunt contradictorii și necesită o studiere suplimentară.
- În literatura de specialitate sunt date contradictorii referitor la tratamentul imunosupresor; există puține studii care relevă faptul că medicația imunosupresivă în colita ulcerativă influențează evoluția hepatitelor virale.

Bibliografie

1. Broomé U., Bergquist A. *Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer.* In: Semin. Liver Dis., 2006; nr. 26, p. 31-41 [PMID: 16496231 DOI: 10.1055/s-2006-933561].
2. Bambha K., Kim W.R., Talwalkar J. et al. *Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community.* In: Gastroenterology, 2003; nr. 125, p. 1364-1369 [PMID: 14598252 DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.011].

3. Bargiggia S., Thorburn D., Anderloni A. et al. *Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease. A case-control study.* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2005; nr. 22, p. 209-215.
4. Biancone L., Pavia M., Del Vecchio Blanco G. et al. *Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease.* In: Inflamm. Bowel. Dis., 2001; nr. 7, p. 287-294.
5. Cohen R., Robinson D. Jr., Paramaore C. et al. *Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002.*
6. Chevaux J.B., Nani A., Oussalah A. et al. *Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France.* In: Inflamm. Bowel. Dis., 2010; nr. 16, p. 916-924.
7. Esteve M., Saro C., González-Huix F., Suarez F., Forné M., Viver J.M. *Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis.* In: Gut., 2004; nr. 53, p. 1363-1365 [Pubmed][DOI].
8. Erichsen R., Jepsen P., Vilstrup H., Ekbom A., Sorensen H.T. *Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003.* In: Eur. J. Epidemiol., 2009; nr. 24, p. 513-520.
9. Jason K. Hou et al. *Viral hepatitis and inflammatory bowel disease* In: J. Crohn's & Colitis, June 2010, Vol. 16, Issue 6, p. 925-932.
10. Jean-Baptiste Chevaux et al. *Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France.* In: J. Atology, June 2010, Vol. 16, Issue 6, p. 916-924.
11. J. P. Gisbert, M. Chaparro, M. Esteve. *Prevention and Management of Hepatitis B and C Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease.* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2011; nr. 33(6), p. 619-633.
12. Loftus E.V., Harewood G.C., Loftus C.G. et al. *PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis.* In: Gut. 2005; nr. 54, p. 91-96.
13. Loras C., Saro C., Gonzalez-Huix F. et al. *Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study.* In: Am. J. Gastroenterol., 2009; nr. 104, p. 57-63.
14. Lorusso D., Leo S., Mossa A., Misciagna G., Guerra V. *Cholelithiasis in inflammatory bowel disease: a case-control study.* In: Dis. Colon. Rectum, 1990; nr. 33, p. 791-794.
15. Longo F., Hebuterne X., Tran A. et al. *Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors.* In: Gastroenterol. Clin. Biol., 2000; nr. 24, p. 77-81.
16. Molodecky N. et al. *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.* In: Gastroenterology, 2012, nr. 142, p. 46-54.
17. Navaneethan U., Shen B. *Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease.* In: Inflamm. Bowel Dis., 2010; nr. 16, p. 1598-1619.
18. Zeitz J., Mullhaupt B., Fruehauf Het. al. *Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone.* In: Hepatology, 2009; nr. 50, p. 653-654 [PubMed][DOI].

19. Țurcan S., Dumbrava V.T. *Dinamica indicilor epidemiologici și factorii de risc ai colitei ulcerose în Republica Moldova*. In: Archives of the Balkan Medical Union, 2012, vol. 47, nr. 3, p. 155-159.
20. Tolentino Y.F., Fogaca H.S., Zaltman C., Ximenes L.L., Coelho H.S. *Hepatitis B virus prevalence and transmission risk factors in inflammatory bowel disease patients at Clementino Fraga Filho university hospital*. In: World J. Gastroenterol., 2008; nr. 20, p. 3201-3206.

Alina Jucov, doctorandă,
Disciplina Gastroenterologie
Tel. 069384778

COLITA ULCERATIVĂ SEVERĂ ȘI HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

**Alina JUCOV, Marina FLOREA,
Silvia BÂRCA, Svetlana ȚURCAN,**
Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Severe ulcerative colitis and chronic viral hepatitis C

Association of ulcerative colitis and chronic viral hepatitis C raises difficult therapeutic problem. Treatment with corticosteroids, immunosuppressants and biotherapy can lead to rapid progression of chronic viral hepatitis. On the other hand, antiviral therapy with interferon is contraindicated in severe ulcerative colitis. Risk factors and difficult aspects of the management of this association are considered in the article on the example of a clinical case.

Keywords: *ulcerative colitis, chronic viral hepatitis C*

Резюме

Тяжелое течение язвенного колита, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом C

Сочетание язвенного колита и хронического вирусного гепатита C ставит сложные терапевтические задачи. Лечение кортикостероидами, иммунодепрессантами и биопрепаратами может привести к быстрому прогрессированию хронического вирусного гепатита. С другой стороны, противовирусная терапия с интерфероном противопоказана при тяжелом течении язвенного колита. В статье на примере клинического случая рассматриваются факторы риска и сложные аспекты ведения таких пациентов.

Ключевые слова: *язвенный колит, хронический вирусный гепатит C*

Asocierea colitei ulcerative (CU) cu hepatita cronică virală C (HCVC) ridică mari probleme terapeutice. Pe de o parte, evoluția severă a CU necesită

tratament de lungă durată cu corticosteroizi și/sau imunosupresoare și/sau terapie biologică [3], care pot provoca agravarea HCVC, cu progresarea rapidă a fibrozei [1]. Pe de altă parte, tratamentul antiviral cu includerea interferonului nu este recomandat la pacienți cu boli autoimune [1], inclusiv cu boli inflamatorii intestinale [4], deoarece interferonul poate provoca agravarea severă a cursului patologiei autoimune.

Scopul articolului este de a prezenta factorii de risc, aspectele dificile și dilemele terapeutice ale conduitei clinice a pacientului cu asocierea CU severe și HCVC.

Bolnavul A., bărbat, 27 de ani, prezintă primele simptome la 17 ani (2005) – scaun semiformat, cu sânge, de 2-3 ori/zi, rectoragii ușoare (sângerare fără scaun), meteorism, tenesme, periodic incontinență fecală. Comorbidități: acnee moderată pe piept, apărută în aceeași perioadă. Anamneza patologică – neagravată; anamneza eredocolaterală – mama bolnavă de colită ulcerativă.

Se adresează la spitalul municipal și este internat în secția chirurgicală. La tușeu rectal și rectoromanoscopie se stabilește diagnosticul de *fisură anală*. Urmează tratament cu hemostatice (etamsilat[®]) și complex vitaminic (ascorutin[®]) fără o ameliorare semnificativă. La domiciliu folosește zilnic clister cu ulei de cătină și supozitoare *Relief[®]*.

Urmează o perioadă de 2 ani lipsită de acuze. Ulterior, în anii 2008-2010, reapar acutizările cu caracter sezonier, 1 dată/an, primăvara. Ele durează în medie 2-3 luni și se manifestă prin diaree sangvinolentă până la 3 scaune/zi, scaun cu mucus, chemări imperioase, tenesme. Pe durata acutizărilor se administrează tratament cu sup. *Relief[®]*.

Este de menționat legătura dintre simptomatologia intestinală și cea dermatologică, astfel că acutizările sunt însoțite de pusee tot mai severe de acnee cu extindere pe piept și spate.

În primăvara anului 2010, bolnavului i se administrează autovaccin antistafilococic. Starea lui se agravează, sângerările devin mai abundente, apare incontinența fecală. La 1 iunie 2010 este internat de urgență în secția chirurgicală a spitalului municipal. În baza datelor clinice, paraclinice (Hb = 90 g/l, leucocite 17,8 x 10⁹/l) și endoscopice (rectoromanoscopie, colonoscopie) se stabilește diagnosticul de *colită ulcerativă, formă recidivantă, activitate severă*.

Tratamentul debutează cu corticoizi (dexametazon), antibioterapie (cefalosporine, metronidazol), transfuzii de masă eritocitară, spasmolitice, antihistaminice. La sfârșitul săptămânii a doua de spitalizare se agravează rectoragiile, durerile abdominale pe ambele flancuri, tenesmele și incontinența fecală. Se decide administrarea mesalazinei și reluarea trans-

fuziilor cu masă eritrocitară. În a treia săptămână, pacientul este transferat în secția de terapie intensivă, urmează tratament intensiv 4 zile, cu agravare continuă a stării generale (*tabelul 1*).

Tabelul 1

Evoluția sindroamelor anemic și inflamator pe baza tratamentului și a administrării masive de masă eritrocitară

Indicatorii	01.06. 2010	02.06. 2010	03.06. 2010	20.06. 2010	21.06. 2010	23.06. 2010	24.06. 2010
Hemoglobină (g/l)	90	81	86	82	86	81	80
Leucocite (x10 ⁹)	17,8	15,1	12,2	16,4	14,0	16,0	17,6
Masă eritrocitară (ml)	375	200	200	-	1250	1100	1000

La 24 iunie 2010, pacientul este transferat la Spitalul Clinic Republican (SCR), în secția Chirurgie colorectală, cu următorul diagnostic: *colită ulcerativă, evoluție cronică continuă, forma gravă, corticoid-refractară, cu afectarea totală a colonului, complicată cu perforație liberă în cavitatea peritoneală și hemoragie digestivă inferioară. Manifestări extraintestinale: stafilo-streptodermie, artralгии. Peritonită secundară gravă difuză. Abcese intraabdominale. Sepsis. Șoc toxico-septic. Pneumonie septică bilaterală.*

În SCR pacientul suportă *colectomie subtotală proximală cu iliostomă terminală și sigmостomă proximală*, cu sanarea și drenarea cavității abdominale. Ulterior 375 efectuate două relaparatomii programate, cu scop de drenare și lavaj al cavității abdominale.

La 21 iulie 2010, pacientul este externat. Urmează o perioadă de reabilitare, cu tratament de menținere cu mesalazine (salofalc®) 4g/zi, cu ameliorarea progresivă a stării generale. Peste 6 luni reapar dureri trenante la nivelul sigmостomei și în bazinul mic, cu iradiere în spate, rectoragii și eliminări de mucus de 2-8 ori/zi, artralгии periodice. Timp de 2 ani se menține un caracter sezonier al acutizărilor, de 2 ori/an, iarna și vara.

În 2011, în urma unor investigații de rutină, bolnavul este diagnosticat cu *hepatită cronică de etiologie virală C, activitate moderată.*

În octombrie 2012, bolnavul se adresează la gastroenterolog în Montargis, Franța. În vederea evaluării afecțiunii hepatice, sunt efectuate următoarele investigații: ARN-HCV cantitativ – 129206 UI/ml, genotip HCV – 3a, FibroTest – 0,23, corespunde F0-F1. Luând în considerație activitatea moderată-severă a CU și nivelul jos de viremie, se decide administrarea glucocorticoizilor pe cale orală – prednisolon 20 mg/zi. Starea bolnavului pe fond de tratament nu se ameliorează, astfel că este stabilit diagnosticul de *colită ulcerativă, formă continuă, activitate moderată, corticorezistentă.*

Se creează o dilemă terapeutică: tratamentul colitei cu derivații salazinei sau cu glucocorticoizi este ineficient, iar terapia biologică cu TNF-alfa

inhibitori la bolnavi cu hepatită C creează riscul de insuficiență hepatică potențial letală. Tratamentul antiviral al hepatitei C la bolnavi cu colită ulcerativă prezintă risc de acutizare severă a maladiei autoimune, cu necesitatea întreruperii tratamentului.

În mai 2013, bolnavul face o consultație la gastroenterolog în MH Hannover, Germania. Examenul paraclinic indică *sindrom citolitic* (ALT 158,1 U/l, AST 87,3 U/l), *sindrom colestatic* GGTP (119,6 U/l) și creșterea moderată a proteinei C reactive (16 mg/l). Diagnosticul autoanticorpilor, lipidograma și markerii tumorali sunt în limitele normei. Calprotectina, ca marker de inflamație intestinală, este 72.30 mg/kg. Endoscopia digestivă inferioară indică inflamație masivă, edem, ulcerării și hemoragii de contact la nivelul rectului și sigmoidului (Mayo III). Este efectuată biopsia din sigmoid, unde se determină inflamație severă cu ulcerării în mucoasă, fără semne de displazie sau malignizare. Prin serologia hepatică se confirmă diagnosticul de hepatită cronică de etiologie virală HCV, genotip 3a, replicare redusă (ARN-HCV cantitativ 4.6 x10⁵ UI/ml). La FibroScan se determină elasticitatea 9.2 kPa, ceea ce corespunde gradului de fibroză F2-3 după Metavir.

Este indicat, ca primă etapă, tratamentul chirurgical al colitei ulcerative (rectcolectomie totală), iar la etapa următoare – tratamentul antiviral al hepatitei C.

În iulie 2013 și ianuarie 2014 se efectuează, în 2 etape, intervenția chirurgicală de restabilire a continuității tractului gastrointestinal: *rectosigmoidectomie cu anastomoză ilioanală J-pouch.*

La foarte scurt timp după cea de-a doua intervenție chirurgicală, pacientul se află într-o stare generală bună, are 2-4 scaune semiformate pe zi, fără dureri, în lipsa altor simptome intestinale sau extraintestinale. Nu există necesitatea de a urma vreun tratament medicamentos.

În decembrie 2014 face un control repetat în secția de hepatologie în Hannover. Rezultatele examinării sunt reflectate în *tabelul 2.*

Tabelul 2

Dinamica indicatorilor hepatitei virale C

Investigații	Mai 2013 (până la intervenție)	Decembrie 2014 (după intervenție)
ARN-HCV cantitativ	4,6 x 10 ⁵ UI/ml	1,6 x 10 ⁵ UI/ml
ALAT	158,1 U/l	160,6 U/l
ASAT	87,3 U/l	66,7 U/l
GGTP	119.6 U/l	96 U/l
PCR	16 mg/l	10 mg/l
FibroScan	F2-F3 (9,2 kPa)	F2-F3 (9,1 kPa)

Luând în considerare prezența unei boli autoimune în anamnezic – colita ulcerativă, etiologia virală a hepatitei – HCV genotip 3a și determinarea

fibrozei hepatice F2-3, pacientul are indicații pentru terapie antivirală și contraindicație pentru terapiile cu interferon.

Dintre opțiunile de tratament valabile pentru HCV genotip 3, enumerate în ultimele recomandări EASL 2014 [2], pacientului i se recomandă terapia combinată interferon-free: ribavirină, doză zilnică 1200 mg, și sofosbuvir, doză zilnică 400 mg, cu durata de 24 săptămâni.

La etapa actuală nu sunt prezente acuze specifice gastrointestinale, scaunul este neformat, de 1-3 ori/zi, fără dureri, lipsit de incluziuni patologice. Calitatea vieții s-a ameliorat semnificativ, astfel că a scăzut drastic numărul de zile de concediu de boală, s-a restabilit starea fizică și psihoemoțională, bolnavul s-a căsătorit și a reînceput activitatea profesională.

Concluzii

- Debutul lent cu manifestările intestinale minime, examinarea incompletă a pacientului (nu a fost efectuată colonoscopia) au cauzat o diagnosticare foarte tardivă (peste 5 ani după debutul bolii) și, respectiv, inițierea tardivă a tratamentului specific, ceea ce reprezintă factori de risc pentru evoluția progresivă a CU.

- Administrarea autovaccinului antistafilococic a provocat agravarea bruscă a CU. În caz de CU – boală cu mecanism patogenetic autoimun – administrarea autovaccinului, precum și a altor imunostimulatori, este contraindicată.

- Absența remisiei stabile la tratamentul cu mesalazină și dezvoltarea hormonorezistenței la fel constituie factori de risc ai evoluției progresive, cu risc înalt de complicații.

- Tratamentul îndelungat cu corticosteroizi a provocat progresarea hepatitei virale C într-o perioadă scurtă (FibroTest în 2012 – fibroză F0-F1, FibroScan în 2013 – fibroză F2-3).

- În caz de asociere a bolii autoimune severe cu HCVC, tratamentul antiviral cu interferon este contraindicat și pot fi recomandate scheme moderne de tratament combinat cu analogii nucleoidelor.

Bibliografie

1. Dumbrava V. *Bazele hepatologiei*. Vol. 1, Chișinău, 2010, p. 311.
2. Pawlowsky J. et al. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C*, 2014. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
3. Travis S. et al. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management*. In: *Journal of Crohns and Colitis*, 2008, nr. 2, p. 24-62.
4. Țurcan S. *Colita ulceroasă*. Chișinău, 2012, p. 192.

CREȘTEREA INDICILOR EPIDEMIOLOGICI AI BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Ecaterina TARAS, Vitalie ȚURCAN, Svetlana ȚURCAN,
Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Increase of epidemiological indices of inflammatory bowel diseases in Republic of Moldova

A rising trend in the incidence and prevalence of IBD in some countries of Eastern Europe and Asia has been recognized for the past decades. It has been postulated that this phenomenon might be related to the westernization of lifestyles, including changes in dietary habits and environmental changes such as industrialization.

We have analyzed the dynamics of epidemiological indices of IBD according to the data of the National Centre for Health Management of Ministry of Health in Republic of Moldova from 1998 to 2014.

The Republic of Moldova is a region with an incidence and prevalence of IBD comparable with the data from other countries of Eastern Europe. Significant increases of the average country data was not registered from 1998 to 2014. However, the remarkable increase of IBD incidence in urban area was observed over 2010–2014 for the first time.

Keywords: *inflammatory bowel diseases, epidemiology*

Резюме

Рост эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Республике Молдова

На протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост распространенности ВЗК в различных регионах мира, в том числе в странах восточной Европы и в Азии. Возможно этот факт связан с так называемой «вестернизацией» образа жизни. Данный термин подразумевает изменение образа жизни в связи с ускорением ритма жизни, с подъемом уровня индустриализации, с существенными изменениями в питании.

Мы проанализировали динамику эпидемиологических показателей ВЗК по данным Национального центра управления здравоохранением Минздрава Республики Молдова с 1998 до 2014 г. Республика Молдова является регионом с заболеваемостью и распространенностью ВЗК, сопоставимой с данными других стран Восточной Европы. С 1998 по 2014 год не был зарегистрирован значительный рост эпидемиологических показателей в среднем по Республике. Однако впервые с 2010 по 2014 годы отмечен существенный рост заболеваемости ВЗК среди городского населения.

Ключевые слова: *воспалительные заболевания кишечника, эпидемиология*

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă un grup de afecțiuni cronice inflamatorii ale intestinului de etiologie necunoscută și geneză imună, la care se referă colita ulcerosă (CU) și boala Crohn (BC) [1].

BII, la începutul secolului XX, se considerau o patologie gravă, rar întâlnită. După anii '50 s-a înregistrat o creștere semnificativă a CU și BC preponderent în nordul Europei și SUA. La momentul actual, răspândirea CU și BC este foarte neuniformă, patologia este caracteristică pentru țările economic dezvoltate [3]. Incidența și prevalența maximă a CU se înregistrează în țările scandinave (incidența – 20-25/100000 de locuitori, prevalența – 200-250/100000 de locuitori), în SUA (2-12; 70-156 respectiv), în Marea Britanie (10-20; 100-200) [4].

Pentru țările europene este demonstrată prezența gradientului Nord-Sud: răspândirea BII în zonele nordice este mai înaltă comparativ cu regiunile de Sud, însă incidența BII crește continuu, în ultimele decenii, în țările din sudul Europei [5]. În același timp, în studii precedente nu a fost demonstrată dinamica semnificativă a indicilor epidemiologici în Moldova: incidența BII constituia 3-4/100000 de locuitori, cu rata CU/BC = 10/1 [6].

Scopul studiului a fost evaluarea dinamicii indicilor epidemiologici ai bolilor inflamatorii intestinale în Republica Moldova, în ultimele trei decenii.

Material și metode

Pentru analiza epidemiologică au fost cercetate incidența și prevalența BII în Moldova conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății. Indicii epidemiologici ai BII se înregistrează în republică din anul 1998. Analiza comparativă a fost efectuată în regiunile urbane și cele rurale.

Indicatorii de incidență a CU și a BC în anii 1998-2011 au caracter relativ stabil, cu devieri de la 2,9 până la 4,6 cazuri noi de BII la 100000 de locuitori, cu tendință de creștere în ultimii 4 ani (figura 1).

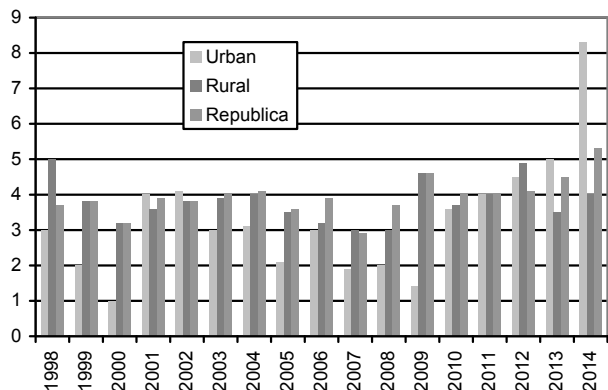


Fig. 1. Incidența BII în Republica Moldova din 1998 până în 2014 conform Centrului Național de Management în Sănătate

În ultimii ani se observă o creștere semnificativă a incidenței BII în mediul urban, care atinge o valoare maximă de 8,3 cazuri noi la 100000 de locuitori în 2014. Pentru spațiul rural este caracteristică o curbă neomogenă a incidenței, valorile oscilând de la 3,5 la 4,9 cazuri noi la 100000 de locuitori.

Analizând graficul prevalenței BII în Republica Moldova (figura 2) din anul 1998 până în prezent, am ajuns la următoarea concluzie: devierea indicatorilor prevalenței nu este semnificativă în perioada 1998-2011 de la 17,7 la 25 cazuri la 100000 de locuitori în medie pe republică. Din anul 2006 se observă o tendință relativ stabilă de majorare a prevalenței BII, caracteristică pentru mediul urban – de la 31,5-44,3 la 100000 de locuitori. În mediul rural, acest fenomen este absent, indicatorii oscilează între 21,9 și 32 cazuri la 100000 de locuitori.

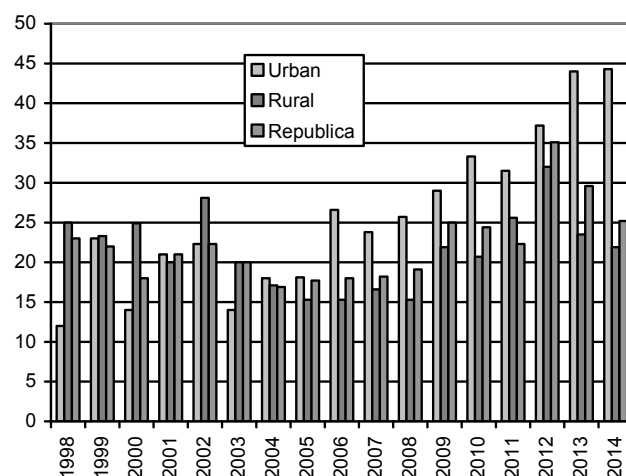


Fig. 2. Prevalența BII în R. Moldova în perioada 1998-2014 conform datelor CNMS

Concluzii

Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, Republica Moldova se referă la regiunile cu incidență și cu prevalență a BII medie, comparabilă cu indicii respectivi din alte țări din Europa de Est. Din 1998 până în 2011 nu se observă o sporire considerabilă a cazurilor noi și a răspândirii CU și BC.

Din anul 2011 se observă creșterea valorilor incidenței și prevalenței BII în mediul urban. Acest fenomen poate fi asociat cu ridicarea nivelului de industrializare în municipiul Chișinău și orașul Bălți, ceea ce nu este caracteristic pentru mediul rural al republicii.

Bibliografie

1. Protocol clinic național: colita ulcerosă la adult. PCN-208, Chișinău, 2014, 64 p.
2. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. In: J. Crohn's Colitis, 2008, v. 2, p. 1-23.

3. Jussila A., Virta L., Kautiainen H. et al. *Increasing incidence of inflammatory bowel disease in Finland*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, v. 4, S103.
4. Bernstein C. *New insights into IBD epidemiology: are there any lessons for treatment?* In: Dig. Dis., 2010, v. 28, p. 406-410.
5. Vazquez-Rodriguez S., Carpio D., Soto S. et al. *Inflammatory bowel disease in Pontevedra, northwest of Spain: Higher incidence and prevalence than previously reported*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, v. 4, S112.
6. Țurcan S. *Colita ulceroasă*. Chișinău, 2012, 192 p.

Svetlana Țurcan, dr. hab. med., conf. univ.,
Disciplina Gastrologie,
Departamentul Medicina Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 403519, 205539; 079436554
E-mail: veisa@mail.ru

MANAGEMENTUL FARMACO-TERAPEUTIC AL HEMORAGIILOR DIGESTIVE ÎN BOALA CROHN

**Vadim ȚURCAN¹, Tudor TIMIȘ²,
Vladimir HOTINEANU²,**

¹LCȘ Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv,
USMF N. Testemițanu,

²Catedra 2 Chirurgie a USMF N. Testemițanu,

Summary

Pharmaco-therapeutical management of gastrointestinal bleeding in Crohn's disease

The evolutionary peculiarities of Crohn's disease (CD) are not well known and diagnostic and treatment remains a challenge. Acute lower gastrointestinal bleeding is a relatively rare complication of CD. Considering this a study on 85 patients with Crohn's disease was performed. 6 (7.14%) cases had signs of severe lower digestive tract hemorrhage. The data of medical and surgical aspects of severe bleeding have been evaluated. We considered, a brief description of this patients is useful to present.

Keywords: Crohn's disease, gastrointestinal bleeding, colectomy

Резюме

Фармакотерапевтическая тактика желудочно-кишечного кровотечения при болезни Крона

Эволюционные особенности болезни Крона (БК) остаются загадкой, диагностика и лечение остаются актуальными вопросами. Желудочно-кишечные кровотечения являются относительно редким осложнением. Как правило, оперативное вмешательство при болезни Крона диктуется появившимися тяжелыми осложнениями заболевания, таких как обструктивный стеноз, перфорация,

фистулизация, кровотечение и малигнизация. Учитывая это было произведено исследование 85 больных БК, изучались медицинские и хирургические аспекты, в 6 (7,14%) случаях имелись признаки тяжелого кровоизлияния в нижней части пищеварительного тракта. Эта статья содержит краткое описание данных проведенного исследования.

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, болезнь Крона, колэктомия

Introducere

Boala Crohn (BC) este o afecțiune autoimună a tubului digestiv, care teroretic poate avea orice localizare – de la cavitatea bucală până la anus, dar afectează în special ileonul terminal, colonul și rectul. Pacienții cu BC reprezintă un grup eterogen și deci evoluția individuală a bolii este dificil de precizat. La unii BC se manifestă într-o formă ușoară, pe când la alții se atestă frecvente recidive și complicații. Managementul de diagnostic și curativ este dificil din cauza caracterelor nespecifice ale bolii și a complicațiilor numeroase care includ stricturi intestinale, fistule, abcese intraabdominale și hemoragii, ultimele fiind relativ rare [14].

Bernard Crohn nu a menționat hemoragia digestivă ca simptom al bolii în lucrarea sa [6], aceasta a fost raportată 7 ani mai târziu, în rezultatul necropsiei unui bărbat în vârstă de 54 de ani, care a decedat în urma unei hemoragii masive [8].

Hemoragia microscopică ocultă și anemia sunt caracteristice pentru BC, hemoragia severă fiind considerată anterior ca o manifestare clinică neobișnuită în BC [8, 18], însă studiile recente citează o frecvență a acesteia de 0.9-6% [3, 7, 17].

Conduita farmaco-terapeutică față de pacienții care prezintă hemoragie este în funcție de cantitatea și rata pierderilor sangvine.

De obicei, hemoragiile sunt manifestate clinic prin scaune diareice cu mucus și sânge, care nu prezintă un pericol iminent pentru viață, sunt stabile hemodinamic și pot fi gestionate ambulatoriu sau în serviciul de gastroenterologie. Însă 0,6-1,3% din pacienți pot avea hemoragii deosebit de severe care pun viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală de urgență [2, 3, 13]. Acești pacienți cu hemoragie severă, cu hemodinamică potențial instabilă necesită spitalizare urgentă în secțiile de chirurgie și ATI, pentru evaluarea imediată și resuscitare promptă, la fel ca în hemoragiile gastrointestinale. Terapia inițială conservatoare constă din transfuzii de sânge și medicație de susținere, inclusiv hemostatice. Odată ce pacientul este stabilizat, se recomandă investigații cum ar fi endoscopia, angiografia, care au și un potențial terapeutic.

În rezultatele studiilor-pilot [2, 12, 14, 19], în 50% din cazuri s-a reușit stoparea hemoragiei prin

metode nechirurgicale, însă 35% au avut hemoragii recurente severe. Mortalitatea crescută printre pacienții cu hemoragie recidivantă sau persistentă scăzut în ultimele două decade [3, 7, 17] în urma unei abordări multidisciplinare. În pofida tehnicilor moderne de diagnostic, în circa 8-12% cazuri sursa hemoragiei nu poate fi identificată [13, 17, 19].

Transfuziile de sânge și a componentelor sangvini sunt frecvent utilizate ca prima opțiune terapeutică pentru tratamentul anemiei acute, când mecanismele de compensare ale pacientului au o capacitate de reacție limitată. Ca urmare, o mare parte din bolnavi primesc cel puțin o unitate de sânge în timpul spitalizării, iar în cazul hemoragiilor masive – cel puțin 4 unități [12, 17].

Transfuzia componentelor sangvini nu este lipsită de riscuri. Efectele adverse ale transfuziei includ: contaminarea bacteriană, transmiterea bolilor infecțioase, reacții mediate imun și reacții nonimune, toate acestea determină un risc crescut al morbidității și mortalității. Transfuziile sunt uneori administrate fără criterii stricte, doar pentru a corectea anemia posthemoragică (transfuzie "cosmetică") sau pentru a trata o situație hipovolemică, și nu pentru a corecta simptomele hipoxiei. Ghidurile clinice bazate pe dovezi promovează cele mai bune practici în transfuzie și reducerea variabilității, minimizând riscurile care pot fi evitate în transfuzie și ajută clinicienii în alegerea celui mai adecvat tratament pentru pacient [9, 11, 15].

În cazul ineficienței metodelor miniinvazive, este indicată intervenția chirurgicală necesară, pentru a stopa hemoragia primară sau recurentă. Tactica chirurgicală se bazează pe gradul de activitate a bolii, starea pacientului, inclusiv pe gradul de imunosupresie, precum și pe localizarea segmentului afectat. Intervenția chirurgicală nu reprezintă metoda definitivă de tratament, succesul ei este temporar, fiind necesar un tratament medicamentos antirecidivant adecvat [3, 4, 7, 13, 14, 19].

Studiul de față urmărește aspectele de conduită medico-chirurgicală în cazul hemoragiilor severe la pacienții cu BC.

Material și metode

A fost efectuată analiza retrospectivă a 85 de pacienți cu diagnosticul de BC. Șase (7.14%) au prezentat semne de hemoragie severă cu o scădere a hemoglobinei sub 90 g/l și careau necesitat mai mult de 2 unități de sânge în 24 de ore. Au fost evaluate următoarele date: apartenența de sex, vârsta la debutul bolii și momentul primei hemoragii, durata de la debut până la apariția hemoragiei, localizarea hemoragiei, indexarea CDAI după Best, volumul de sânge transfuzat, tratamentul medica-

mentos administrat, indicațiile pentru intervenție chirurgicală, tipul intervenției chirurgicale, evoluția postoperatorie.

Rezultate și discuții

Coraportul după criteriul de sex a constituit 2:1 [6], respectiv 4 bărbați și 2 femei, cu vârstele cuprinse între 18 și 69 de ani. Trei pacienți au fost diagnosticați cu BC înainte de debutul hemoragiei pe fond de tratament medicamentos. Pentru un bolnav hemoragia a fost unul din primele semne ale bolii, care a apărut după câteva zile de scaune diareice persistente și dureri colicative pe flancul abdominal stâng [18]. Alți doi pacienți au fost diagnosticați cu BC postoperatoriu, în rezultatul examinării piesei postoperatorii, fiind primar diagnosticați și tratați pentru colită ulceroasă nespecifică. În conformitate cu indexarea după Best (CDAI) a activității afecțiunii, a fost depistată forma medie (CDAI = 301-450) la 2 (33,22%) și forma gravă (CDAI > 450) la 4 (66,66%) dintre bolnavi, respectiv.

Schema tratamentului farmacologic a fost întocmită în baza Consensusului European cu privire la bolile inflamatorii ale tractului gastro-intestinal (ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation, 2007) [5].

În forma ușoară au fost indicate preparate 5-ASA (mesalazină, salofalk) câte 3-6 grame pe zi, în combinație cu metronidazol și ciprofloxacina, în forma medie – steroizi (prednisolon) și în forma gravă – hormoni steroizi parenteral sau peroral pentru o perioadă de peste 6 luni, cu doza inițială de 60 mg, antibiotice, metronidazol, metotrexat.

Au fost înregistrate 22 episoade de hemoragie în total: 3 pacienți au prezentat trei episoade de hemoragie, 2 pacienți – câte patru, iar un pacient – cinci episoade, două dintre care postoperatoriu, din rectul restant, care a fost stopată ulterior cu tratament medicamentos hemostatic, microclisme cu corticosteroizi și sulfasalazină endorectal.

Examinarea ultrasonografică a fost efectuată la toți pacienții. Investigațiile radiologice – radiografia cavității abdominale și irigoscopia cu masă baritată – au fost efectuate la toți pacienții. Colonoscopia a fost efectuată la 3 pacienți, fără identificarea sursei clare de hemoragie.

Gradul hemoragiei a fost apreciat în funcție de volumul sângelui pierdut, dereglările hemodinamice și hematice. Pacienții s-au repartizat astfel: hemoragie gr. I – 2 (33.32%) cazuri, hemoragie gr. II – 3 (50%) și hemoragie gr. III – 1 (16,66%) pacient [10]. Pentru transfuzie au fost necesare 8,6 [12, 17] pungi cu sânge în primele 48 de ore. Din motive religioase, 1 (16,66%) pacient a refuzat categoric transfuzia sângelui și a componentelor săi.

În pofida transfuziilor și farmacoterapiei complexe, ameliorarea simptomelor clinice și stabilizarea hemodinamică au fost temporare, scaunele diareice, hematochezia și rectoragia și-au păstrat statutul unor semne clinice eminente, iar pentru stoparea hemoragiei a fost necesar tratamentul chirurgical cu scop de a exclude segmentul afectat.

A fost preferată colectomia subtotală, efectuată în 3 (50%) cazuri; colectomia totală, rezecția ileonului terminal, montarea ileostomei terminale și prezerarea rectului – 1 (16,66%) caz; colproctectomie subtotală cu păstrarea canalului anal – 1 (16,66%) caz. Un pacient a suportat hemicolonectomie extinsă pe dreapta, cu montarea ascendostomei terminale și sigmostomei proximale.

În nici unul din cazuri nu a putut fi identificată sursă hemoragiei, iar caracterul modificărilor mucoasei acoperite cu cheaguri și reziduuri sangvine, cu aspect „lacrimi de sânge”, explică caracterul difuz al hemoragiei, care poate fi stopată doar prin excluderea segmentului afectat [13].

Letalitatea postoperatorie: pacientul (16,66%) care a refuzat transfuzia sângelui și a componentelor săi a decedat la a patra zi postoperatorie.

Concluzii

1. Problemele majore ale BC complicate cu hemoragie sunt stabilizarea hemodinamică, identificarea sursei de hemoragie și abordarea strategiei medico-chirurgicale.

2. Intervenția chirurgicală este inevitabilă în cazul hemoragiilor severe și recurente, deoarece este prezent un pericol iminent pentru viață.

3. Orice pacient care a necesitat mai mult de 8 unități de sânge în primele 48 de ore și care prezintă hemoragie activă necesită colectomie urgentă.

4. Operația optimă în hemoragia intestinală pe fundalul BC este considerată *colectomia subtotală*, deoarece vasele rectului și sigmoidului distal rar sunt implicate în hemoragie. Ea este mai puțin traumatizantă, postoperatoriu este posibil de sanată porțiunea rectosigmoidală prezervată pentru operație reconstructivă, cu includerea rectului în pasaj.

5. Intervenția chirurgicală nu reprezintă metoda definitivă de tratament, succesul ei este temporar, fiind necesar un tratament medicamentos antirecidivant adecvat.

Bibliografie

1. Angelescu N. *Patologie chirurgicală*, București: Editura Celsius, 1997.
2. Belaiche J., Ouis E., Aens G. et al. *Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of unique series of 34 patients*. In: Am. J. Gastroenterol., 1999, nr. 94, p. 2177-2181.
3. Block G.E., Oosa A. R., Imonowitz D., Asan S. Z. *Emergency colectomy for inflammatory bowel disease*. In: Surgery, 1977, nr. 82, p. 531-536.

4. Bruyns E., Ubbers E. J., Van Tongeren J. H. *Major haemorrhage in Crohn's disease*. In: Neth. J. Med., 1979, nr. 22, p. 67-71.
5. 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 – 2006*; nr. 55 (Suppl. 1), p. 36-58.
6. Crohn B. B., Ginzburg L., Oppenheimer G. D. *Regional ileitis: a pathologic and clinical entity*. In: JAMA, 1932, nr. 99, p. 1323-1329.
7. Driver C.P., Anderson D.N., Keenan R.A. *Massive intestinal bleeding in association with Crohn's disease*. In: J. R. Coll. Surg. Edinb., 1996; nr. 41, p. 152-154.
8. Fallis L.S. *Massive gastrointestinal haemorrhage in regional enteritis: report of a case*. In: Am. J. Surg., 1941, nr. 53, p. 512-513.
9. Gasche C., Berstad A., Befrits R., Beglinger C., Dignass A., Erichsen K., Gomollon F., Hjortswang H., Koutroubakis I., Kulnigg S., Oldenburg B., Rampton D., Schroeder O., Stein J., Travis S., Van Assche G. *Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases*. 2007; nr. 13, p. 1545-1553.
10. Hotineanu V. *Chirurgie. Curs selectiv*. 2008.
11. Ion Corcimar, Svetlana Cebotari, Mihail Borș et al. *Ghid național în transfuziologie*. Ch.; 2011, 121 p.
12. José Antonio García-Erce, Fernando Gomollón, and Manuel Muñoz. *Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases*. In: World. J. Gastroenterol., 2009 Oct. 7; nr. 15(37), p. 4686-4694.
13. Kazama Y., Watanabe T., Akahane M. et al. *Crohn's disease with life-threatening hemorrhage from terminal ileum: successful control with superselective arterial embolization*. In: J. Gastroenterol., 2005; nr. 40, p. 1155-1157.
14. Keighley M.R.B., Williams N.S. *Crohn's Disease: Aetiology, Pathology, Diagnosis and Medical Treatment*. In: Surgery of The Anus, Rectum & Colon, 3-rd Ed, Saunders-Elsevier, 2008, p. 1881-1942.
15. Kostka R., Lukás M. *Massive, life-threatening bleeding in Crohn's disease*. In: Acta Chir. Belg., 2005; nr. 105, p. 168-174.
16. Michelassi F., Balestracci T., Chappell R. et al. *Primary and recurrent Crohn's disease: experience with 1379 patients over 18 years*. In: Ann. Surg., 1991; nr. 214, p. 230-240.
17. Robert J.R., Sachar D.B., Greenstein A.J. *Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease*. In: Ann. Surg., 1991; nr. 213, p. 207-211.
18. Rubin M., Lynwood Herrington J., Schneider R. *Regional enteritis with major gastrointestinal hemorrhage as the initial manifestation*. In: Arch. Intern. Med., 1980; nr. 140, p. 217-219.
19. Veroux M., Angriman I., Ruffolo C., Barollo M., Buffone A., Madia C., Caglia P., Fiamingo P., D'Amico D. *Severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease*. In: Ann. Ital. Chir., 2003; nr. 74, p. 213-215.

Vadim Țurcan, cerc. științ.,
 LCȘ Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv,
 USMF N. Testemițanu,
 Tel.: 022 205 369; mob. +373 69212346
 e-mail: rvadimturcan@gmail.com

BOLILE CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI – MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE LA NIVEL HORMONAL SEXUAL MASCULIN

Iulianna LUPAȘCO¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA^{1,2},
Natalia TARAN¹, Alina TOCAN^{1,2},
Veronica CUMPĂTA^{1,2},

¹Laboratorul Gastroenterologie, USMF N. Testemițanu,

²Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicina Internă 4, USMF N. Testemițanu

Summary

Chronic diffuse liver diseases – extrahepatic manifestations on the level of male sex hormones

Chronic diffuse liver diseases incidence in Europe is about 6%. The most common are chronic hepatitis of viral etiology B and C (HBV and HCV). According to WHO data, in Europe the number of people infected with HCV estimates 8 million cases. HCV is involved in many extrahepatic conditions and at least one of these symptoms is present in 74% of cases.

There is a close relationship, both anatomical and functional between the neuroendocrine system and immune system. Men with advanced liver disease develop a number of clinical and biochemical symptoms and syndromes as well as signs of hypogonadism and feminization.

Because of the central role and importance of the liver for metabolism of estrogens and androgens during chronic diffuse liver diseases, liver itself plays a disturbing factor essential for normal work of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Altered liver affects hormonal metabolism (steroid hormones) and causes abnormal synthesis of steroid-hormone-binding proteins with changed of sex hormones free fractions.

There are different questions at different levels that reach the mechanisms of occurrence and pathogenesis: the role of chronic liver pathology as the reason for the development of both hypothalamic-pituitary pathology as well as its role in impairment and / or of the testicles.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, gonadotropins, testosterone, fertile dysfunction

Резюме

Хронические диффузные заболевания печени – внепеченочные проявления на уровне мужских половых гормонов

Заболеваемость хроническими диффузными заболеваниями печени в Европе составляет около 6%. Наиболее распространенными являются хронические гепатиты вирусной этиологии В и С (HBV и HCV). По данным ВОЗ, в Европе число людей, инфицированных вирусом гепатита С, составляет около 8 миллионов случаев. ВС участвует во многих внепеченочных

проявлениях и, по крайней мере, один из этих симптомов присутствует в 74% случаев.

Существуют тесные взаимосвязи, как анатомические, так и функциональные, между нейроэндокринной системой и иммунной системой. Мужчины с прогрессирующими заболеваниями печени представляют ряд клинических и биохимических симптомов и синдромов, в том числе признаки гипогонадизма и феминизации.

Из-за центральной роли и важности печени в метаболизме эстрогенов и андрогенов во время хронических диффузных заболеваний печени, сама печень представляет провоцирующий фактор, необходимый для нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Повреждение печени влияет на гормональный обмен веществ (стероидных гормонов) и вызывает аномальный синтез связывающих белков стероидных гормонов с изменением уровня свободных фракций половых гормонов. Существует множество вопросов на разных уровнях, которые имеют отношение к механизмам возникновения и патогенезу: роль хронической патологии печени как причина для развития гипоталамо-гипофизарной патологии, а также ее роль в деградации и / или яичек.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, гонадотропины, тестостерон, плодородная дисфункция

Introducere

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF), în special hepatitele cronice (HC) și cirozele hepatice (CH), reprezintă o problemă majoră a hepatologiei moderne [41].

Incidența BCDF în Europa este de aproximativ 6%. Cele mai frecvente sunt hepatitele cronice de etiologie virală B și C (HBV și HCV) [44]. Conform datelor OMS, în Europa, numărul de persoane infectate cu virusul hepatitei C (VHC) atinge 8 mil. de cazuri.

VHC este implicat în multe condiții extrahepatice și cel puțin una dintre aceste manifestări este prezentă în 74% din cazuri (termenul „boala HCV” a fost introdus pentru a sublinia aspectele sale sistemice). De la 40 la 74% din pacienții infectați cu VHC ar putea dezvolta cel puțin una dintre manifestările extrahepatice în decursul bolii. Ele pot afecta pielea, ochii, articulațiile, sistemul imun, sistemul nervos, rinichii și celulele germinale masculine [1].

Unele rapoarte sugerează că infecția cronică cu VHC ar putea modifica parametrii seminali și hormonii de reproducere, cu influențarea asupra fertilității masculine. Totodată, asocierea dintre bolile extrahepatice și infecția cu VHC în diferite aspecte și forme nu a fost elucidată profund până astăzi.

Organizația Mondială a Sănătății a stabilit rolul infecțiilor genitale în infertilitatea umană [42]. Infecții

ale spermei sunt frecvent prezente chiar la bărbați asimptomatici și sunt adesea asociate cu o calitate slabă a spermei. În plus, relevanța infecțiilor virale cronice, ca factor etiologic al infertilității masculine, este subestimată [18].

„Liderii” listei infecțiilor cronice virale ale spermei sunt: virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC). Studiile recente au arătat că prezența VHB sau VHC în materialul seminal aduce atingere parametrilor spermei, în special reduce motilitatea înainte [23]. În plus, infecția virală a materialului seminal a fost asociată cu o frecvență crescută a aneuploidiei spermei și fragmentării ADN [26].

Există o relație strânsă anatomică și funcțională între sistemul neuroendocrin și sistemul imun. Bărbații cu boli hepatice avansate dezvoltă un șir de simptome și sindroame clinice și biochimice cu semne de hipogonadism și feminizare. Modificările hormonale asociate acestor tulburări sunt bine cunoscute: nivelul de testosteron în serul sanguin este puțin mai jos decât la subiecții sănătoși, ceea ce maschează o scădere marcată a fracțiunii hormonului nonprotein-legat (biologic activ), datorită creșterii pronunțate a globulinei hormonul-sexual-legat (sex-hormone-binding globulin, SHBG). SHBG leagă testosteronul cu o afinitate mare [33].

În ciuda concentrațiilor serice scăzute ale hormonilor androgeni, nivelul hormonilor HL și FSH (gonadotropine) în plasmă este inadecvat scăzut. Mecanismele fiziologice reale responsabile pentru aceste anomalii hormonale sunt încă slab cunoscute. S-a raportat că infecțiile virale contribuie la infertilitatea masculină pe două căi: prin efectele toxice directe asupra celulelor reproductive și / sau indirect prin provocarea inflamației locale, sau grație reacțiilor imune umorale.

Androgenii sunt considerați hormoni sexuali masculini, cu toate că aceștia se determină și la femei în concentrații mici.

Testiculele secretă câțiva hormoni sexuali masculini, denumiți integral *androgeni*: testosteron, dihidrotestosteron, dintre care testosteronul este cel mai abundent și puternic. Testosteronul poate fi considerat hormon preponderent responsabil de efectele hormonale sexuale. El este produs de celulele interstițiale Leydig, situate în interstițiile tubilor seminiferi și constituie 20% din masa testiculelor adultului [8]. Termenul *hormoni androgeni* include și hormonii sexuali masculini produși și în afară de testicule. De exemplu, glanda suprarenală secretă cel puțin cinci androgeni, dar activitatea masculinizantă globală a acestora este, în mod normal, foarte slabă.

În reglarea producției testosteronului participă doi hormoni gonadotropi: FSH și GH. Celulele

interstițiale Leydig produc testosteron atunci când testiculele sunt stimulate de GH-ul hipofizar. Cantitatea de testosteron secretată variază aproximativ direct proporțional cu cantitatea disponibilității de GH. Conversia spermatogoniilor în spermatoците în tubii seminiferi este stimulată de FSH din hipofiza anterioară. Procesul numit *spermație* rezultă din stimularea de către FSH a celulelor Sertoli, care sunt răspunzătoare de convertirea spermatozoidelor în spermatozoizi.

Totuși FSH singur nu poate desăvârși formarea spermatozoidelor. Pentru ca acest proces să se desfășoare complet, trebuie ca celulele interstițiale să secrete simultan testosteron, care să difuzeze de la celulele interstițiale către tubii seminiferi și să finalizeze maturizarea spermatozoidelor.

În general, testosteronul este responsabil de caracteristicile distinctive ale organismului masculin. Cantitatea de testosteron în timpul vieții este variabilă. În copilărie, până la vârsta de 10-13 ani, acest hormon practic nu se produce. Apoi, la începutul pubertății, producția de testosteron crește rapid și persistă la bărbatul adult, scăzând la o treime din valoarea de vârf la vârsta de 80 de ani. În timpul vieții omului, testosteronul este responsabil de dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale primare și secundare.

Secreția de testosteron după pubertate face penisul, scrotul și testiculele să se mărească aproximativ de opt ori până la vârsta de circa 20 de ani [8]. De asemenea, testosteronul determină dezvoltarea caracterelor sexuale secundare ale bărbatului: distribuția părului pe corp de tip masculin, efectul asupra vocii, efectul asupra dezvoltării musculaturii, asupra creșterii oaselor și retenției de calciu, asupra hematiilor, efectul asupra sistemului nervos central – caracter de tip masculin. În general, testosteronul stimulează intensiv producția proteică, crescând mai specific proteinele organelor și țesuturilor-țintă, răspunzătoare de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine.

Nivelul testosteronului în sindromul metabolic

În ultimele decenii au fost descoperite interrelațiile directe ale scăderii nivelului de testosteron la bărbați cu creșterea circumferinței abdominale, obezității, obezității viscerale [5; 34; 36; 37] și cu frecvența patologiei cardiovasculare [13; 21; 29].

La pacienții de sex masculin cu deficiență a testosteronului mai frecvent au fost diagnosticate diabet zaharat tip 2, sindromul metabolic [19], insulinorezistența [30, 31; 38; 43]. Sunt multiple dovezi științifice care descriu relații strânse între diminuarea testosteronului și dezvoltarea ficatului gras nealcolic [35; 40].

La pacienții-bărbați, după introducerea testosteronului exogen pentru compensarea deficiențelor endogene se ameliorează evoluția sindromului metabolic. De asemenea, are loc regresia steatozei hepatice, cu normalizarea activității transaminazelor (ALT, AST), profilului lipidic, glucozic, cu diminuarea insulinorezistenței și a obezității [9; 28], cu scăderea riscului apariției patologiei cardiovasculare.

Disfuncții ale fertilității în hepatita cronică virală B

În timpul infecției HBV, virusul poate fi găsit în multe secreții, în materialul seminal și în alte țesuturi în afara ficatului și serului sangvin. VHB este capabil nu numai de a trece prin bariera hemato-testiculară și a se încorpora în celulele germinale masculine, dar, de asemenea, și a se integra în genomul lor.

Au fost dezvoltate mai multe metode pentru detectarea HBV-ADN în spermă. Qian et al. [32] au utilizat cu succes metoda de PCR cantitativă în timp real, pentru a investiga încărcătura virală în spermă pacienților infectați cu VHB, care au dorit reproducerea asistată. Cu ajutorul metodei de fluorescență „in situ”, Huang și colab. [11] au arătat că ADN VHB poate fi integrat în cromozomii spermatozoizilor la purtătorii VHB și poate fi transmis vertical. Totodată, savanții au demonstrat că infecția cu VHB poate avea efect mutagen asupra cromozomilor spermali, ceea ce duce la instabilitatea genomică, cu apariția efectelor ereditare [7].

În ceea ce privește impactul VHB asupra parametrilor seminali, este bine cunoscut faptul că infecția cu VHB poate cauza infertilitate masculină prin afectarea spermatozoizilor. Lorusso [23] a constatat că concentrația spermei, mobilitatea, morfologia și viabilitatea au fost afectate în mod semnificativ la pacienți VHB seropozitivi. Alte studii au arătat că subiecții cu infecție cronică cu VHB au avut alterarea parametrilor spermei [26, 39], în special, a fost găsită o tendință spre o corelație negativă cu încărcătura virală.

Prin studii in vitro, Kang și colab. [12] au demonstrat că co-incubarea spermatozoizilor umani cu proteina S a virusului hepatitei B a indus o pierdere a membranelor mitocondriale în spermă, reducând astfel motilitatea spermatozoizilor. Mai mult decât atât, aceștia au arătat că expunerea HBS provoacă stresul oxidativ în celulele spermale până la stadiul de apoptoză, cu activarea caspazei și fragmentarea ADN. Având în vedere aceste rezultate, putem concluziona că bărbații infectați cu VHB suferă semnificativ de afectarea calității spermei, în comparație cu oamenii sănătoși [7].

Disfuncții ale fertilității în hepatita cronică virală C

Disfuncții sexuale se înregistrează și la pacienții cu maladii cronice ale ficatului condiționate de infec-

ția VHC. Într-un studiu efectuat asupra 350 de bărbați cu hepatită cronică virală C au fost depistate disfuncții erectile, tulburări de ejaculare și alte tulburări ale sferei sexuale la un număr mare de participanți.

Au fost efectuate foarte puține studii cu rezultate contradictorii pentru a evalua prezența ARN-VHC în secretul seminal și spermatozoizi. Debono și colab. [4] nu au fost capabili să detecteze ARN-VHC în sperma bărbaților infectați cu o încărcătură virală înaltă, prin PCR sau prin ADN ramificat, sau prin hibridizare in situ. În contrast, Levy și colab. [22] au arătat că ARN-VHC poate fi găsit în materialul seminal când inhibitorii Taq au fost suprimați de diluții, explicând astfel rezultatele contradictorii anterioare. Alți cercetători au confirmat această constatare de detectare ARN-VHC în spermă la o treime din bărbați viremici cu HCV [3]. Savanții au raportat că deși încărcătura virală seminală a fost joasă, capacitatea sa de a transmite infecția nu ar trebui să fie subestimată [7]. De asemenea, un efect negativ direct al VHC asupra spermatogenezei a fost raportat de Durazzo și colab. [6], cu o îmbunătățire a calității materialului seminal după tratamentul antiviral.

Multe rapoarte au legat infecția cu VHC cu modificarea parametrilor spermei, cum ar fi motilitatea redusă și anomalii morfologie [6, 10, 23]. În particular, Levy și colab. [22] au demonstrat modificarea materialului seminal la 30% din pacienții infectați cu HCV, cu încărcătura virală înaltă înainte de tratament antiviral.

Rolul tratamentului antiviral în funcția sexuală la bărbați

Un alt factor ce influențează funcția sexuală la bărbați este efectul tratamentului antiviral cu interferon, administrat pacienților cu hepatite virale pentru 6-12 luni [15]. Prin cercetări s-a determinat că interferono-terapia bolnavilor cu hepatită cronică virală C a condiționat scăderea nivelului de testosteron liber, corelând cu nivelul depresiei și cu gradul disfuncției sexuale. Încă nu este clarificat dacă tulburările funcției sexuale se datorează acțiunii directe a preparatului asupra gonadelor sau dacă acestea rezultă din afectarea centrilor hipotalamici cu funcție reglatoare [27].

Rezultatele investigării a 35 bărbați cu hepatită cronică virală C care au folosit alfa-interferon au demonstrat scăderea nivelului total de testosteron, dar nu până la hipogonadism, deși concentrația de testosteron liber nu a suferit modificări. Autorii propun ipoteza că tulburările funcției sexuale la acest contingent de bolnavi, mai ales în cazurile de afecțiune hepatică severă, pot fi condiționate de creșterea SHBG. Există și opinii care susțin că apariția disfuncțiilor sexuale la pacienții cu VHC tratați cu interferon

se datorează schimbărilor psihoemoționale cu fond depresiv, dar nu scăderii nivelului de testosteron.

O altă investigație a fost efectuată în Egipt, cu aprecierea datelor concentrației hormonilor pituitare înainte și după terapia antivirală (AVR) combinată PEG-IFN cu ribavirină. După 24 de săptămâni de AVR, pacienții au demonstrat o scădere semnificativă a hormonilor sexuali: testosteronului, testosteronului liber, precum și a gonadotropinelor [2].

Este necesar de subliniat că la pacienții cu nivel scăzut de testosteron mai frecvent apar diferite procese imunoinflamatorii, cu creșterea citokinelor (în primul rând, IL-6), a proteinei C-reactive [16; 19, 20; 24; 25].

Hormonii androgeni în ciroza hepatică

În ultimii ani se realizează cercetări axate pe studierea nivelului hormonilor androgeni la bărbați cu boli cronice difuze ale ficatului, inclusiv de etiologie virală. În opinia majorității savanților [14, 15, 27], la bolnavii cu patologie hepatică, în special cu ciroză hepatică, se dezvoltă hipogonadism secundar în 40% cazuri, cu o scădere ulterioară a nivelului de testosteron, care conduce la reducerea potenței sexuale, are loc atrofia testiculară, dispăre distribuția părului pe corp de tip masculin. Această manifestare este mai obișnuită la pacienți cu BCDF stadiile Child Pugh B și C, și este mai înaltă în cadrul cirozei hepatice, cu afectare a circa 50–70% din pacienți [14]. La circa 5% din bolnavii cu ciroză hepatică este tulburată spermatogeneza, se dezvoltă fibroza peritubulară, în consecință scade calitatea vieții acestor bolnavi.

În ciroza hepatică, în special în caz de proces hepatic avansat, se modifică raportul estrogeni/androgeni în favoarea estrogenilor, fenomen condiționat de o ușoară creștere a estradiolului, dar și din contul scăderii nivelului testosteronului și dihidrotestosteronului [14].

La pacienții cu boli cronice difuze ale ficatului, geneza disfuncțiilor sexuale se explică nu doar prin dereglarea metabolismului androgenilor, dar implică și alți factori: producerea crescută a globulinei cuplate cu hormonii sexuali (SHBG), modificarea izoformelor acestora și a capacității lor de cuplare cu hormonii sexuali, creșterea nivelului de prolactină. În plus, estrogenii suprimă funcția celulelor Leydig, crește afinitatea receptorilor hepatici către estrogeni. Aceste efecte sunt mai exprimate odată cu avansarea procesului hepatic.

Tratamentul de durată cu spironolactonă are ca efect scăderea concentrației de testosteron și creșterea nivelului de estradiol [27]. A fost demonstrată corelația directă dintre severitatea bolii hepatice și gradul disfuncției sexuale. Există relatări că printre bărbații cu ciroză hepatică de etiologie virală B riscul

dezvoltării adenocarcinomului hepatic crește de 7 ori. În opinia savanților, acest fenomen se explică prin modificarea numărului și funcției receptorilor androgenici. Se consideră că particula virală B conține sectoare cu afinitate către receptorii androgenici ai hepatocitului, formând complexe cu funcție de trigger al cascadei de mecanisme care declanșează modificări la nivelul țesutului hepatic, până la dezvoltarea cancerului hepatic [7].

Ficatul, hormonii androgeni și întrebări deschise

Datorită rolului mare al ficatului pentru metabolismul estrogenilor și androgenilor în decursul bolilor cronice difuze ale ficatului, ficatul în sine reprezintă un factor perturbator esențial pentru axa hipotalamo-hipofizo-gonadală. Reieșind din metabolismul hormonal (hormonilor steroizi) alterat la nivel hepatic, precum și din sinteza anormală de proteine steroid-hormon-legate (steroid-hormone-binding proteins) cu fracțiuni schimbate de hormoni sexuali liberi, există diferite întrebări la diferite niveluri care ating mecanismele de apariție și de patogenie: rolul patologiei hepatice cronice care poate fi, de asemenea, motivul pentru dezvoltarea perturbărilor hipotalamo-hipofizare și / sau la nivel testicular.

Concluzii

1. Bolile cronice difuze ale ficatului provoacă apariția manifestărilor extrahepatice la nivelul organelor reproductive masculine, cu mecanisme directe și indirecte.

2. În decursul bolilor cronice difuze ale ficatului, al cirozelor hepatice în stadiile avansate, se dezvoltă hipogonadism secundar.

3. Infecția virală cu HBV, HCV se dezvoltă în organele reproductive masculine cu infectarea spermei, ceea ce induce infertilitatea bărbaților prin mai multe mecanisme fiziopatologice.

Bibliografie

1. Azab S., Sayed M., Raafat M., Mguib Saleh O. *Male infertility and Chronic Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients: Is There Any Correlation?* In: Austral. J. of Basic and Applied Sciences, 2011; nr. 5 (12), p. 2947-2951.
2. Baki A. A., Hassany M., Gamal A., Zaky N. *Effect of HCV treatment on circulating pituitary hormones.* In: J. of Gastroenterol. And Hepatology Research, 2013; nr. 7, p. 683-686.
3. Bourlet T., Levy R., Maertens A., Tardy J.C., Grattard F., Cordonier H. et al. *Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception.* In: J. Clin. Microbiol., 2002; nr. 40, p. 3252–3255.
4. Debono E., Halfon P., Bourliere M., Gerolami-Santandrea V., Gastaldi M., Castellani P. et al. *Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization.* In: Liver, 2000; nr. 20, p. 257–261.

5. Derby C.A., Zilber S., Brambilla D., Morales K.H., McKinlay J.B. *Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2006; nr. 65, p. 125-131.
6. Durazzo M., Premoli A., Di Bisceglie C., Bertagna A., Faga E., Biroli G. et al. *Alterations of seminal and hormonal parameters: an extrahepatic manifestation of HCV infection?* In: World J. Gastroenterol., 2006; nr. 12, p. 3073-3076.
7. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L. et al. *Spermviral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV*. In: J. of Reprod. Immunology, 2013; article in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.03.004>
8. Guyton A.C. *Fiziologie sub redacția Cârmaciu. W. B. "Saunders"*, București: Editura Medicală Amaltea, 1997.
9. Haider A., Gooren L.J., Padungtod P., Saad F. *Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate*. In: Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2010; nr. 118, p. 167-171.
10. Hofny E.R., Ali M.E., Taha E.A., Nafeh H.M., Sayed D.S., Abdel Azeem H.G. et al. *Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection*. In: Fertil. Steril., 2011; nr. 95, p. 2557-2559.
11. Huang J.M., Huang T.H., Qiu H.Y., Fang X.W., Zhuang T.G., Liu H.X. et al. *Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes*. In: World J. Gastroenterol., 2003; nr. 9, p. 736-740.
12. Kang X., Xie Q., Zhou X., Li F., Huang J., Liu D. et al. *Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions*. 2012; PLoS ONE 7, p. e33471.
13. Kapoor D., Malkin C.J., Channer K.S., Jones T.H. *Androgens, insulin resistance and vascular disease in men*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2005; nr. 63, p. 239-250.
14. Kharb S., Garg M.K., Puri P., Brar K.S., Pandit A. et al. *Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases*. In: Indian J. of Endocrinol. and Metabol., 2015, nr. 19, p. 89-94.
15. Kraus M.R., Schafer A., Bentink T., Scheurlen M., Weissbrich B. et al. *Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon – induced functional androgen deficiency or depression?* In: J. Endocrinol., 2005; nr. 185, p. 345-352.
16. Kupelian V., Chiu G.R., Araujo A.B., Williams R.E., Clark R.V., McKinlay J.B. *Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2010; nr. 72, p. 527-533.
17. La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E., D'Agata R., Calogero A.E. *Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis*. In: Eur. J. Intern. Med., 2012; nr. 23, p. e19-e24.
18. La Vignera S., Vicari E., Condorelli R.A., D'Agata R., Calogero A.E. *Male accessory gland infection and sperm parameters (review)*. In: Int. J. Androl., 2011; nr. 34, p. e330-e347.
19. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Valkonen V.P., Salonen R., Salonen J.T. *Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men*. In: Diabetes Care, 2004; nr. 27, p. 1036-1041.
20. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Salonen R., Rauramaa R., Salonen J.T. *Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study*. In: Eur. J. Endocrinol., 2003; nr. 149, p. 601-608.
21. Langfort J., Jagsz S., Dobrzyn P., Brzezinska Z., Klapcinska B., Galbo H., Gorski J. *Testosterone affects hormone-sensitive lipase (HSL) activity and lipid metabolism in the left ventricle*. In: Biochem. Biophys. Res. Commun., 2010; nr. 399, p. 670-676.
22. Levy R., Bourlet T., Maertens A., Salle B., Lornage J., Laurent J.L. et al. *Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm*. In: Hum. Reprod., 2002; nr. 17, p. 2650-2653.
23. Lorusso F., Palmisano M., Chironna M., Vacca M., Masciandaro P., Bassi E. et al. *Impact of chronic viral diseases on semen parameters*. In: Andrologia, 2010; nr. 42, p. 121-126.
24. Maggio M. *Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006; nr. 91, p. 345-347.
25. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H. *The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004; nr. 89, p. 3313-3318.
26. Moretti E., Federico M.G., Giannerini V., Collodel G. *Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C*. In: Andrologia, 2008; nr. 40, p. 286-291.
27. Nguyen H.V., Mollison L., Taylor T.W., Chubb S.A.P. et al. *Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon- α therapy*. In: Internal Medicine J., 2006; nr. 36 (6), p. 362-366.
28. Nicolaenco L., Jia Y., Wang C., Diaz-Arjonilla M., Yee J.K., French S.W. et al. *Testosterone replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats*. In: Endocrinology, 2004; feb., nr. 155(2), p. 417-428.
29. Payer J., Baranova A. *The influence of testosterone on cardiovascular disease in men*. In: Vnitr. Lek., 2010; nr. 56, p. 702-708.
30. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A., Valassi E., Yialamas M., Elahi D., Hayes F.J. *Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005; nr. 90, p. 2636-2641.
31. Pitteloud N., Mootha V.K., Dwyer A.A., Hardin M., Lee H., Eriksson K.F., Tripathy D., Yialamas M., Groop L., Elahi D., Hayes F.J. *Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men*. In: Diabets Care, 2005; nr. 28, p. 1636-1642.
32. Qian W.P., Tan Y.Q., Chen Y., Peng Y., Li Z., Lu G.X. et al. *Rapid quantification of semen hepatitis B virus DNA by real-time polymerase chain reaction*. In: World J. Gastroenterol., 2005; nr. 11, p. 5385-5389.
33. Safarinejad M.R., Kolahi A.A., Iravani S. *Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C*. In: BJU International, 2009, nr. 105, p. 79-86.
34. Seidell J.C., Bjorntorp P., Sjostrom L., Kvist H., Sannerstedt R. *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels,*

- but negatively with testosterone levels. In: *Metabolism*, 1990; nr. 39, p. 897-901.
35. Sunmi Kim, Hyuktal Kwon, Jn-Ho Park, Belong Cho, Donghee Kim et al. *A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease*. In: *Gastroenterology*, 2012; nr. 12(69), p. 2-8.
 36. Svartberg J., von Muhlen D., Sundsfjord J., Jorde R. *Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men*. The Tromso study. In: *Eur. J. Epidemiol.*, 2004; nr. 19, p. 657-663.
 37. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. *Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men*. In: *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; nr. 24 p. 485-491.
 38. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y., Boyko E.J. *Association of bioavailable, free and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat*. In: *Diabetes Care*, 2004; nr. 27, p. 861-868.
 39. Vicari E., Arcoria D., Di Mauro C., Noto R., Noto Z., La Vignera S. *Sperm output in patients with primary infertility and hepatitis B or C virus; negative influence of HBV infection during concomitant varicocele*. In: *Minerva Med.*, 2006; nr. 97, p. 65-77.
 40. Völzke H., Aumann N., Krebs A., Nauck M., Steveling A., Lerch M.M., Roskopf D., Wallaschofski H. *Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men*. In: *Int. J. Androl.*, 2010; nr. 33, p. 45-53.
 41. WHO. *Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2012*. 2013, 11 January. http://www.who.int/nmt/events/2012/action_plan_20120726.pdf (accessed 23 november 2012).
 42. World Health Organization. *Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. New York, Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
 43. Zitzmann M. *Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome*. In: *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2009; nr. 5, p. 673-681.
 44. ВОЗ. *Основные показатели здоровья в Европейском регионе*. ВОЗ. 2013.

Iulianna Lupașco,
 conferențiar cercetător, dr. med.,
 șef Laborator Gastroenterologie,
 USMF N. Testemițanu,
 Tel.: 022 205540, 079438946,
 E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

BOLILE CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI – MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE LA NIVEL ADENOHIPOFIZAR, HORMONII FOLICULOSTIMULANT ȘI LUTEINIZANT

**Iulianna LUPAȘCO¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA^{1,2},
 Tatiana GHELIMICI¹, Ecaterina CEBANU^{1,2}, Ludmila RAILEAN^{1,2},**
¹Laboratorul Gastroenterologie, USMF N. Testemițanu, ²Disciplina
 Gastroenterologie, Depart. Medicină Internă 4, USMF N. Testemițanu

Summary

Chronic diffuse liver diseases – extrahepatic manifestations in adenohipophys level, follicle-stimulating and luteinizing hormones

Hypogonadism and feminization are well recognized complications of cirrhosis of alcoholic origin. At the same time, recent studies have confirmed that hypogonadism may be, however, extrahepatic manifestations of non-alcoholic chronic liver diseases both in men and women. Studies have shown that one mechanism provoke amenorrhea in young women with nonalcoholic chronic liver disease, probably been one mechanism of development hypothalamic-pituitary dysfunction. There is a relationship between serum luteinizing hormone (LH) and skin thickness in patients with chronic liver disease, which in general stresses the importance of malnutrition as a cause of hypothalamic amenorrhea occurrence. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine abnormality in premenopausal women. There is convincing evidence that shows that the prevalence of insulin-resistance / hyperinsulinemia increases significantly in patients with PCOS. LH values are lower in patients with chronic hepatitis compared with patients affected with liver cirrhosis of the same HBV etiology. Hormonal disorders have no correlations with viremia levels and liver process activity (according cytolytic syndrome). Gonadotropic insufficiency is common in patients with chronic HCV infection, and can be diminished by antiviral treatment.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, extrahepatic manifestations, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone

Резюме

Хронические диффузные заболевания печени – внепеченочные проявления на уровне аденогипофиза, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов

Гипогонадизм и феминизация являются хорошо известными осложнениями цирроза алкогольного генеза. Тем не менее, недавние исследования подтвердили, что гипогонадизм может быть, однако, внепеченочным проявлением хронического безалкогольного заболевания печени, как у мужчин, так и у женщин. Исследования показали, что один механизм возникновения аменореи встречается у молодых женщин с хроническими безалкогольными заболеваниями печени, являясь вероятным механизмом развития гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Существует взаимосвязь между концентрацией лютеинизирующего гормона (ЛГ) сыворотки крови и толщиной кожи у пациентов с хроническим заболеванием печени, которая в целом подчеркивает важность недоедания в качестве причины гипоталамической аменореи. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринной аномалией у женщин в пременопаузе.

Существует убедительное доказательство, которое показывает, что частота инсулинорезистентности / гиперинсулинемии значительно увеличивается у пациентов с синдромом поликистозных яичников. У

больных с хроническим гепатитом значения ЛГ ниже по сравнению с пациентами, страдающими от цирроза печени той же HBV этиологии.

Гормональные нарушения не имеют корреляции с уровнем вирусемии и активностью процесса в печени (согласно синдрому цитоллиза). Гонадотропная недостаточность встречается у пациентов с хронической инфекцией гепатита С и может быть компенсирована при помощи противовирусного лечения.

Ключевые слова: *хронические диффузные заболевания печени, внепеченочные проявления, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон*

Introducere

Hormonul foliculostimulant (FSH) și hormonal luteinizant (HL) sunt hormoni de natură glicoproteică, produși de celulele gonadotrope ale adenohipofizei. Ambii sunt compuși din 2 lanțuri polipeptidice (subunități) intens glicozilate – *alfa* și *beta*. Subunitățile alfa (α) sunt identice pentru ambii hormoni și conțin câte 92 aminoacizi dispuși în consecutivitate similară. Subunitățile beta (β) sunt compuse din 115 aminoacizi fiecare, dar diferențele de structură determină specificitatea funcțională a FSH și HL asupra organelor-țintă [30]. Masa moleculară a HL este de 29.400, iar a FSH – 32.600.

Sinteza și secreția FSH și HL este controlată de hormonii hipotalamusului (gonadotropin-releasing hormon sau gonadoliberină), care nimerește în hipofiză prin sistemul sangvin portal al hipofizei, care face conexiunea dintre adenohipofiză și hipotalamus. Secreția hormonilor hipotalamusului și ai hipofizei este dependentă de mecanismele legăturii inverse a hormonului, de secreția căruia sunt responsabili în organul periferic. Receptori pentru HL sunt prezenți pe celulele membranei externe a stratului granular al foliculilor și pe celulele interstițiale. Receptorii pentru FSH au fost depistați doar pe celulele Sertoli.

Acțiunea gonadotropinelor începe prin formarea complexului *hormon – receptor*, prin cuplarea hormonului cu proteinele. Procesul este reversibil și nu necesită participarea enzimelor. Capacitatea de legare a receptorului cu hormonul este limitată, fapt ce împiedică pătrunderea lor excesivă în celulă. FSH și HL interacționează cu adenilatciclaza localizată pe membrana celulelor din țesutul-țintă. Această enzimă este cuplată cu receptori gonadotropin-specifici și contribuie la formarea adenozinmonofosfatului ciclic (AMPC) din ATP în citoplasmă pe suprafața internă a membranei celulare. AMPC + complexul receptor stimulează fosforilarea enzimelor: kinaza fosforilaza B, lipaza B și a altor enzime activatoare de dezintegrarea glicogenului și de sinteza proteinelor în polisome.

Astfel, acțiunea gonadotropinelor se realizează cu participarea a două tipuri de proteine-receptori: receptorii membranari ai hormonilor și receptorii AMPC. AMPC are rolul de mediator intracelular, care transmite acțiunea hormonului sistemelor enzimatice. Ambii hormoni gonadotropi manifestă acțiune sinergică și efectele lor biologice, în mare parte, se realizează în condiția secreției lor concomitente.

FSH acționează la etapa când ovula reprezintă un oocit de dimensiuni mari, înconjurat de câteva straturi de granuleze. Sub acțiunea FSH, celulele granulezei proliferază (corona radiată) și are loc secreția lichidului folicular.

HL stimulează secreția progesteronului, contribuie la ovulație și la transformarea foliculului în corpul galben. Astfel, hormonii gonadotropi, prin funcția lor de legătură cu ovarele, formează ciclul hipofizar-ovarian, care determină reglarea ciclului menstrual. Creșterea și dezvoltarea foliculelor și secreția estrogenilor sunt stimulate de FSH, însă pentru producerea lor adecvată este nevoie de HL. Creșterea nivelului de estrogeni în timpul ovulației inhibă FSH și stimulează HL, care participă la formarea corpului galben. Progesteronul format, la rândul său, inhibă secreția HL. Menstruația survine atunci când nivelul FSH și HL scad.

Secreția FSH și HL depinde nu numai de faza ciclului menstrual, dar și de vârsta femeii. În menopauză are loc creșterea de 5 ori și mai mult a secreției gonadotropinelor în hipofiză, deoarece lipsește componenta periferică (steroidă) inhibitorie. Prevalează secreția FSH. În testicule HL stimulează secreția testosteronului. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză.

Metabolismul hormonilor gonadotropi FSH și HL este studiat insuficient. A fost stabilit că ambii hormoni circulă în sânge timp îndelungat și se distribuie în ser neuniform: FSH se concentrează în fracțiile α_1 și β_2 globulinice, iar HL – în fracțiile albuminei și β_1 globulinelor.

Toate gonadotropinele produse în organism sunt eliminate cu urina, iar concentrația lor în sânge este mare. Posibil că hormonii se inactivează în ficat, în cazurile de acțiune toxică a pesticidelor asupra ficatului, unde a fost determinată scăderea importantă a nivelului FSH [12; 19; 2].

Tulburări endocrine la femei cu boala cronică hepatică nealcoolică

Hipogonadismul și feminizarea sunt complicații bine cunoscute ale cirozei hepatice de origine alcoolică la bărbați [8]. Disfuncția gonadelor poate apărea de asemenea, dar este mai puțin documentată, la femei alcoolice [26]. Există suficiente dovezi că multe dintre aceste tulburări endocrine apar din cauza efectelor alcoolului și nu sunt provocate de boala

hepatică alcoolică [27], dar studii recente au confirmat că hipogonadismul poate fi, totuși, o manifestare extrahepatică a bolilor cronice de ficat nealcoolice la bărbați [1]. Modificări ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor sexuali au fost descrise și la femei, în perioada de post-menopauză, cu maladii cronice hepatice nealcoolice. În același timp, există foarte puține rapoarte care reflectă examinarea disfuncției gonadice la femei tinere, în vârsta reproductivă, cu hepatite cronice nealcoolice [23].

Inițial au apărut investigații care au arătat un procent mare de femei cu boala hepatică cronică nealcoolică, care necesită transplant hepatic cu amenoree apreciabilă, dar fără explorarea cauzelor tulburărilor funcției gonadelor. Prin urmare, au fost investigate femei tinere cu amenoree care suferă de hepatite cronice, în scopul de a determina manifestările endocrine și cauzele posibile de dezvoltare a hipogonadismului și a consecințelor posibile [4, 5]. A fost descoperit că amenoreea la pacienții cu BCDF variază între 0, 3 și 9 ani și nu este legată de durata sau de severitatea bolii hepatice evaluate clinic și în laborator. Studiile au arătat că un singur mecanism produce amenoree la femei tinere cu boală hepatică cronică nealcoolică, posibil fiind un mecanism de dezvoltare de disfuncție hipotalamo-hipofizară. Există o relație între hormonul luteinizant în ser și grosimea pielii la pacienții cu boală hepatică cronică, care în ansamblu subliniază rolul subnutriției ca o cauză posibilă de apariție a amenoreei hipotalamice mediate. Există ipoteza că anorexia poate apărea ca o consecință la orice etapă în evoluția acestei tulburări. De obicei, pacienții normogonadotropici au un statut nutrițional normal și nu au dovezi clinice de deficit de estrogeni. Datele biochimice la acești pacienți sunt similare cu cele ale bolnavilor cu sindromul ovarului polichistic.

Sindromul metabolic și sindromul ovarului polichistic

Obezitatea centrală, combinată cu tensiune arterială ridicată, tulburări de glucoză à jeun, trigliceride ridicate și concentrații scăzute de HDL-colesterol, sunt principalele criterii pentru diagnosticarea sindromului metabolic. Sindromul este bine cunoscut ca unul de insulinorezistență în prezența căruia crește probabilitatea apariției dereglărilor hormonale [18].

Sindromul ovarului polichistic (SOPC) este cea mai frecventă anomalie endocrină la femei aflate în premenopauză. Există dovezi convingătoare care arată că prevalența insulin-rezistenței / hiperinsulinemiei crește semnificativ la pacienții cu acest sindrom. În această patologie, manifestările clinice ale sindromului rezultă dintr-o creștere a secreției de testosteron prin ovare (care sunt cel puțin sensibile la

insulină în mod normal), secundar de concentrațiile ridicate de insulină observate la acești pacienți [15]. Însă nu toate femeile cu insulinorezistență au acest sindrom, și invers [20]. Studiile efectuate în familii sugerează că există o sensibilitate genetică de hiperandrogenemie și dezvoltarea insulinorezistenței în acest sindrom. În concordanță cu această ipoteză, există dovezi pentru legătura și asocierea locusului marcator lângă receptori de insulină cu fenotipul hiperandrogenemiei [25].

Tulburările hormonilor hipofizar-gonadice în cadrul cirozei hepatice

Există date în literatură care elucidează starea hormonală la pacienții de sex masculin cu ciroză. Ele prezintă o serie de schimbări în reglementarea hormonilor sexuali, rezultând în hipogonadism și feminizare. Bolile de ficat în stadiile terminale provoacă disfuncții în axa hipotalamo-hipofizo-gonadică și alterarea metabolismului hormonal periferic [7; 21; 29], ducând la o deteriorare semnificativă a calității vieții [3; 10; 11; 15; 16; 24].

Zacharias B. și colab. [28] au efectuat un studiu prospectiv care a arătat că bărbații cu ciroză hepatică au modificări semnificative în funcțiile de reglementare pituitare, că aceste tulburări sunt complet inversate după transplant de ficat. FSH și HL au fost la nivel în valorile de referință și au crescut după transplant hepatic. Aceste date confirmă rezultatele studiilor anterioare [6]. Cu toate acestea, este important să avem în vedere că nivelurile serice ale acestor hormoni au fost inadecvat reduse, condiționate de eșecul androgen la acești pacienți [13; 14]. Rezultatele au arătat că, la șase luni după transplant, valorile FSH și HL au crescut semnificativ, sugerând că boala de ficat a avut o influență directă asupra acestei anomalii, ceea ce este în concordanță cu datele literaturii de specialitate disponibile pe această temă [9; 11].

Starea hormonală (FSH și HL) la pacienții cu hepatite cronice cu/fără tratament antiviral

Pentru aprecierea manifestărilor hormonale la pacienții cu patologii hepatice de etiologie HBV, Serin și coautorii au examinat pacienți cu diferit grad de patologie hepatică. În acest studiu, valorile HL s-au dovedit a fi mai ridicate la pacienții cu hepatită cronică HBV, comparativ cu cei cu ciroză hepatică de aceeași etiologie [22].

Studiile in vitro și in vivo indică efecte multiple, dar contradictorii ale interferonului asupra secreției hormonului hipofizar. Plockinger U. în 2007 [17], a investigat prospectiv secreția hormonilor hipofizari bazală și stimulată la 21 de pacienți cu hepatită cronică virală C (HC HCV) înainte și în timpul tratamentului antiviral cu interferon pegilat- α plus ribavirină. Au

fost examinate concentrația hormonului de creștere (GH), hormonului luteinizant (HL), hormonului foliculo-stimulant (FSH) și a prolactinei (PRL). Răspunsurile au fost măsurate cu ajutorul testelor-standard de funcție pituitară, înainte și în timpul terapiei antivirale. 81% din pacienți au avut insuficiență severă a GH, iar unele dintre acestea au avut o descreștere a insulin-like factorului-1 (IGF-1).

Concentrațiile bazale și stimulate ale GH au crescut semnificativ în timpul tratamentului antiviral, cu reducerea numărului de pacienți cu insuficiență GH severă, dar IGF-1 a rămas scăzut. Concentrațiile bazale ale PRL au fost normale înainte și în timpul tratamentului. Atât nivelul ARN-VHC, cât și concentrația transaminazelor nu a avut corelații cu concentrații hormonale înainte sau în timpul tratamentului. În timp ce secreția GH se compensează în timpul tratamentului antiviral, IGF-1 rămâne scăzut, indicând rezistență GH persistentă a hepatocitelor. Dacă îmbunătățirea secreției GH în timpul tratamentului se datorează unui efect direct al medicamentelor antivirale sau este legată de suprimarea încărcăturii virale nu este clar la moment, de aceea sunt necesare investigații mai profunde și detaliate în viitor.

Concluzii

1. Hipogonadismul și feminizarea sunt manifestări extrahepatice ale bolilor cronice hepatice atât alcoolice, cât și nealcoolice.

2. Sindromul ovarului polichistic este cea mai frecventă anomalie endocrină la femeile aflate în premenopauză, care deseori este legată cu insulinorezistența și sindromul metabolic.

3. Valorile HL sunt mai joase la pacienții cu hepatite cronice, comparativ cu cei afectați de ciroze hepatice de etiologie HBV.

4. Dereglările hormonale nu au corelații cu viremia și activitatea procesului, conform sindromului citolitic.

5. Insuficiență GH este frecventă la pacienții cu infecție cronică cu VHC și poate fi compensată prin tratament antiviral.

Bibliografie

- Bannister P., Oakes J., Sheridan P., Losowsky M.S. *Sex hormone changes in chronic liver disease: a matched study of alcoholic versus non-alcoholic liver disease*. In: Q. J. Med., 1987; nr. 63, p. 305-313.
- Bretveld R.W., Thomas C.M., Scheepers P.T., Zielhuis G.A., Roelcveld N. *Pesticide exposure: The hormonal function of the female reproductive system disrupted*. In: Reprod. Biol. Endocrinol., 2006; nr. 4, p. 30.
- Burra P., Germani G., Masier A., Martin E., Gambato M., Salonia A., Bo P. et al. *Sexual dysfunction in chronic liver disease: Is liver transplantation an effective cure?* In: Transplantation, 2010; nr. 89, p. 1425-1429.
- Cundy T., Bomford A., Butler J., Wheeler M., Williams

- R. *Hypogonadism and sexual dysfunction in hemochromatosis: the effects of cirrhosis and diabetes*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 1989; nr. 69, p. 110-116.
- Cundy T.F., Butler J., Pope R.M., Saggari-Malik A.K., Wheeler M.J. et al. *Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease*. In: Gut., 1991; nr. 32, p. 202-206.
- Floreani A., Mega A., Tizian L., Burra P., Boccagni P., Baldo V., Fagioli S. et al. *Bone Metabolism and Gonad Function in Male Patients Undergoing Liver Transplantation: A Two-Year Longitudinal Study*. In: Osteoporos. Int., 2001; nr. 12, p. 749-754.
- Gonzales P.H., Rhoden C.R., Luz C., Correa G., Marbosa-Coutinho L.M., Oliveira M.C. *Male gonadal function, prolactin secretion and lactotroph population in an experimental model of cirrhosis*. In: Braz. J. Med. Biol. Res., 2007; nr. 40, p. 1383-1388.
- Griffin J.E., Wilson J.D. *Disorders of the testes and male reproductive tract*. In: Wilson J.D., Foster D.W. eds. Williams' textbook of endocrinology. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985, 288 p.
- Guichelaar M., Malinchoc M., Clarke B., Hay J. *The Effect of Hypogonadism Before and After Orthotopic Liver Transplantation (OLT) on Bone Metabolism*. In: J. Hepatol., 2003; nr. 38, p. 60-66.
- Guichelaar M., Malinchoc M., Sibonga J., Clarke B., Hay J. *Immunosuppressive and Postoperative Effects of Orthotopic Liver Transplantation on Bone Metabolism*. In: Liver Transpl., 2004; nr. 10, p. 638-647.
- Heneghan M., Selzner M., Yoshida E., Mullan B. *Pregnancy and sexual function in liver transplantation*. In: J. Hepatol., 2008; nr. 49, p. 507-519.
- Ibrahim K.S., Amer N.M., El-Tahawy E.M., Abd Allah H.M. *Reproductive outcome, hormones levels and liver enzymes in agricultural female workers*. In: Journal of Advanced Research, 2011; nr. 2, p. 185-199.
- Jabiry-Zieniewicz Z., Kaminski P., Bobrowska K., Pietrzak B., Wielgos M., Zieniewicz K., Krawczyk M. *Menstrual Cycle and Sex Hormone Profile in Perimenopausal Women After Liver Transplantation*. In: Transplant. Proc., 2006; nr. 38, p. 2909-2912.
- Jabiry-Zieniewicz Z., Kaminski P., Bobrowska K., Pietrzak B., Wielgos M., Zieniewicz K., Krawczyk M. *Menstrual Function in Female Liver Transplant Recipients of Reproductive Age*. In: Transplant. Proc., 2009; nr. 41, p. 1735-1739.
- Karagiannis A., Harsoulis F. *Gonadal dysfunction in systemic diseases*. In: European J. of Endocrinol., 2005; nr. 152, p. 501-513.
- Nolte W., Schindler C., Figulla H., Wuttke W., Huefner M., Hartmann H., Ramadori G. *Increase of serum estradiol in cirrhotic men treated by transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt*. In: J. Hepatol., 2001; nr. 34, p. 818-824.
- Plöckinger U., Bergk A.V., Wiedenmann B.T. *Hepatitis-C Patients Have Reduced Growth Hormone (GH) Secretion Which Improves During Long-Term Therapy With Pegylated Interferon-alpha*. In: The American J. of Gastroenterol., 2007; nr. 102, p. 2724-2731.
- Reaven G. *The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals*. In: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2004; nr. 33, p. 283-303.
- Recio R., Ocampo Gomez G., Moran Martinez J., Borja Aburto V., Lopez Cervante M., Uribe M. et al. *Pesticide*

- exposure alters follicle – stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. In: Environ. Health Perspect., 2005; nr. 113(9), p. 1160-1163.
20. Sam S., Dunaif A. *Polycystic ovary syndrome. Syndrome XX?* In: Trends in Endocrinology and Metabolism, 2003; nr. 14, p. 365–370.
 21. Seehofer D., Steinmueller T., Graef K., Rayes N., Wiegand W., Tullius S., Settmacher U. et al. *Pituitary Function Test and Endocrine Status in Patient with Cirrhosis of the Liver before and after Hepatic Transplantation.* In: Ann. Transplant., 2002; nr. 7, p. 32–37.
 22. Serin A., Akarsu M., Akpina H., Simsek I. *Changes of Some Hormones Levels in Patients With Hepatitis B Virus-Related Chronic Liver Disease.* In: Gastroenterol. Research, 2013; nr. 6 (4), p. 134-138.
 23. Shearman R.P. *Secondary amenorrhoea.* In: Shearman R.P., ed. Clinical reproductive endocrinology, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985, 501 p. Cundy T., O'Grady J., Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. In: Gut., 1990; nr. 31, p. 337-338.
 24. Sorrell J., Brown J. *Sexual Functioning in Patients With End-Stage Liver Disease Before and After Transplantation.* In: Liver Transpl., 2006; nr. 12, p. 1473-1477.
 25. Urbanek M., Legro R.S., Driscoll D., Strauss J.F. 3rd, Dunaif A. & Spielman R.S. *Searching for the polycystic ovary syndrome genes.* In: Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2000; nr. 13 (5), p. 1311–1313.
 26. Valimaki H., Harkonen M., Ylikahri R. *Acute effects of alcohol on female sex hormones.* In: Alcoholism, 1983, nr. 7, p. 289-293.
 27. Van Thiel D.H., Gavaler J.S., Schade R.R. *Liver disease and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.* In: Semin. Liver. Dis., 1985; nr. 5, p. 35-45.
 28. Zacharias B., Coelho J.C.U., Parolin M.B., Matias J.E.F., DeFreitas A.C.T. et al. *Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation.* In: Rev. Col. Bras. Cir., 2014; nr. 41 (6), p. 421-425.
 29. Zietza B., Locka G., Placha B., Drobniak W., Grossmann J., Scholmerich J., Strauba R. *Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axes and relation to Child–Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis.* In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2003; nr. 15, p. 495-501.
 30. Карлсон К. *Эндокринология. Болезни аденогипофиза* (под ред. Н. Левина). М.: Практика, 1999, 1128 с. Пер с англ. к.б.н. Тимофеева А.В.

Iulianna Lupaşco,

conferențiar cercetător, dr. med.,
șef Laborator Gastroenterologie,
USMF N. Testemițanu,
Tel.: 022 205540, 079438946,
E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

HEPATITELE CRONICE VIRALE MIXTE

**Tatiana GHELIMICI¹, Iulianna LUPAȘCO¹,
Vlada DUMBRAVA², Natalia TARAN¹,**

¹Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Clinica medicală nr. 4, Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Chronic Viral Mix Hepatitis

All examined patients were divided into two groups, 1 group presented patients with chronic hepatitis B with coinfection D. The diagnosis of chronic hepatitis was established based on clinical data and laboratory results, as well as abdominal ultrasonography and hepatic scintigraphy. All patients were examined for the following tests: anti-HCV, anti-HBV, anti-HDV (ELISA II), and the quantitative essays for ARN-HCV, ARN-HDV and ADN-HBV. The last was found negative in all patients. The activity level of lipid peroxidation (LPO) was evaluated with the help of the activity of malonic aldehyde. The function of the antioxidant sistem (AOS) was appreciated with the use of superoxid dismutase and catalase in blood sample. For the patients with chronic hepatitis B+D was characteristic elevated indices of cytolytic syndrome, elevation of MDA, SOD and catalase. The patients with chronic mixt hepatitis B+C showed significant changes of liver parenchyma.

Keywords: chronic hepatitis B+D, mixt hepatitis B+C, lipid peroxidation

Резюме

Хронические микст гепатиты

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа составила 12 человек с вирусным гепатитом В и суперинфекцией Д, 2 группа – 11 человек с вирусным микст гепатитом В+С. Диагноз хронического гепатита установлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований, ультрасонографии брюшной полости и сцинтиграфии печени. У пациентов были определены вирусные маркеры: анти-НСV, анти-НВV, анти-НДV и количественное определение вируса ПЦР-ARN-НСV, ARN-НДV. У всех исследуемых результат на ADN-НВV был выявлен отрицательным. Уровень перекисного окисления липидов изучен по определению уровня малонового альдегида, тогда как состояние антиоксидантной системы – по уровню супероксидсмутазы и каталазы в сыворотке крови. У пациентнов 1 группы были выявлены повышенные показатели синдрома цитолиза, уровень малонового альдегида, супероксидазы и каталазы в сыворотке крови по сравнению с пациентами второй группы. При хронических микст гепатитах отмечены выраженные изменения в паренхиме печени.

Ключевые слова: хронический гепатит В+Д, микст гепатит В+С, перекисное окисление

Introducere

Una dintre cele mai serioase boli în toată lumea sunt hepatitele cronice virale, fiindcă ele reprezintă un impact social important în sănătatea populației [10].

În ultimii ani, se relatează o tendința de scădere a infecției hepatice monovirale și, în același timp, creșterea infecției mixte în structura patologiei hepatice. Infecția mixtă se deosebește de monoinfecție prin varianta combinată în mare parte cu forme clinice moderate și prin tendința spre evoluție latentă, cu manifestări extrahepatice, cu agravarea stării prin hemoragie a tractului digestiv superior și prin manifestări autoimune [5].

Formele mixte ale hepatitelor au risc înalt de dezvoltare a formelor fulminante de ciroză, hepatocarcinom hepatic. Hepatita virală cronică, în Republica Moldova, aduce mari pierderi economice (directe și indirecte): prețul unui caz de hepatită B costă 4677 Euro, hepatita C – 12798 Euro, hepatita D – 8277 Euro [4].

Infecția cu HDV este o boală cu evoluție rapid progresivă, cu afectarea ficatului și cu risc înalt de dezvoltare a cirozei hepatice și a hepatocarcinomului. Infecția HDV este un virus-satelit care își realizează efectul patogenetic pe fondul afectării hepatice cu virusul B, în 90% cazuri se instalează procesul cronic, în 27-80% se dezvoltă ciroză hepatică [1].

Procesul inflamator în hepatitele cronice virale mixte B+C are evoluție latentă în 33% cazuri, fără modificări clinice și histologice exprimate. Această coinfecție se caracterizează prin suprimarea replicării virale atât a virusului HBV, în cazul în care valorile transaminazelor sunt normale, cât și a virusului HCV – în cazul sindromului de citoliză exprimat și schimbări histomorfologice evidente în parenchimul ficatului [6, 13].

Scopul studiului nostru constă în aprecierea datelor biochimice, inclusiv cercetarea activității peroxidării lipidice (POL) și a sistemului antioxidant (SAO), cu aprecierea catalazei la pacienții cu hepatite cronice virale de tip superinfecție – B+D – și mixte – B+C.

Material și metode

Au fost cercetați 12 pacienții cu hepatită virală B+D (HCV-B+D), care au constituit grupul 1, și 11 pacienții cu hepatită cronică virală B+C (HCV-B+C), formând grupul 2. Diagnosticul de hepatită cronică a fost stabilit pe bază datelor clinice și de laborator, cu aprecierea sindroamelor hepatice de bază. La toți bolnavii a fost constatată prezența anti-HCV, anti-HBV și anti-HDV anticorpi (ELISA 11), a fost efectuată aprecierea cantitativă a virusului ARN HCV și HDV,

ADN-HBV (metoda PCR). La toți pacienții ADN-HBV a fost negativ. Concomitent, au fost efectuate ultrasonografia cavității abdominale, gama-scintigrafia ficatului. De asemenea, a fost estimată activitatea aldehidei malonice în ser ca marker al activității peroxidării lipidice (POL).

Pentru aprecierea funcției sistemului antioxidant (SAO) au fost studiate superoxidismutaza (SOD), catalaza. Lotul-martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată (fără patologii hepatice, digestive, diabet zaharat, patologii cardiace și obezitate). Normativele biochimice au fost elaborate în clinica profesorului universitar V. Dumbrava de către conferențiarul cercetător științific Iu. Lupașco.[11]

Rezultate obținute

La bolnavii din ambele grupuri, procesul hepatic s-a manifestat prin sindrom de citoliză, cu activitatea înaltă a enzimelor ALT și AST (vezi tabelul).

Activitatea procesului hepatic prin sindrom de citoliză

Indice	Hepatita B+D, %	Hepatita B+C, %
ALT (minimal < 1,0 mmol/l)	13	30
ALT (moderat > 1,0 mmol/l)	15	10
ALT (maximal > 1,4 mmol/l)	72	60

În grupul 1 – HCV-B+D –, indicele ALT au fost mai înalte ($3,78 \pm 0,64$ mmol/o/l, $p < 0,005$), comparativ cu grupul 2 – HCV-B+C ($2,612 \pm 0,53$ mmol/o/l, $p < 0,001$). Indicele enzimei AST a prezentat aceeași tendință: în grupul 1 – $1,95 \pm 0,315$ mmol/o/l ($p < 0,001$) și în grupul 2 – $1,34 \pm 0,26$ mmol/o/l ($p < 0,001$) versus lotul-martor.

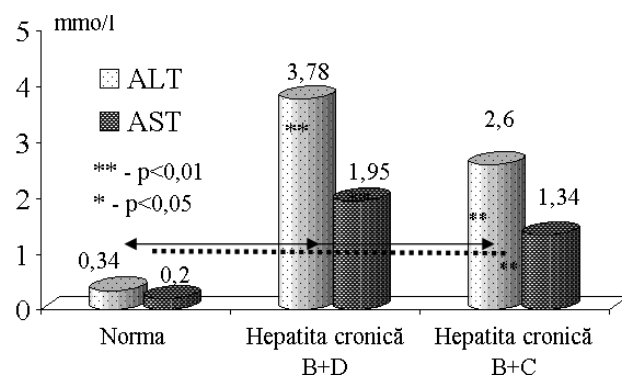


Fig. 1. Sindromul de citoliză în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

La bolnavii a fost apreciată activitatea peroxidării lipidice (aldehida malonică, MDA, ca markerul accelerării proceselor de POL) și a fermenților sistemului antioxidant (superoxidismutaza, catalaza) în ser. Datele prezentate au demonstrat majorarea activității MDA ($7,0 \pm 0,134$ nmol/l, $p < 0,005$) în grupul

1 și în grupul 2 ($6,94 \pm 0,089$ nmol/l, $p < 0,005$), care au fost veridic mai înalte comparativ cu lotul-martor.

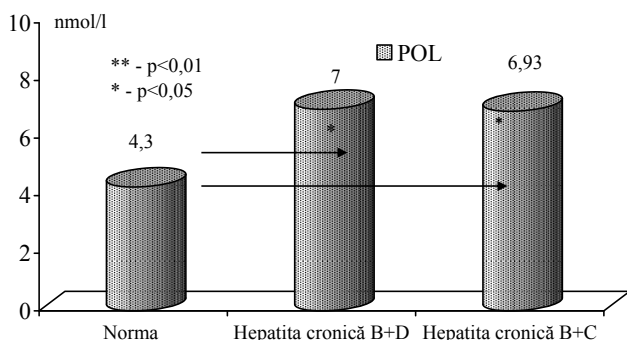


Fig. 2. Indicele POL în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

Superoxidismutaza (SOD) a fost veridic majorată în ambele loturi de pacienți: $51,75 \pm 1,923$ me/mgHb ($p < 0,005$) în grupul 1; $50,54 \pm 1,436$ me/mgHb ($p < 0,005$) în grupul 2. Aprecierea indicilor catalazei a descoperit paralelism în ridicarea nivelului atât în grupul 1 ($31,66 \pm 1,6$ mcat/l, $p < 0,005$), cât și în grupul 2 ($28,72 \pm 1,4$ mcat/l, $p < 0,005$), versus datele corespunzătoare în lotul-martor.

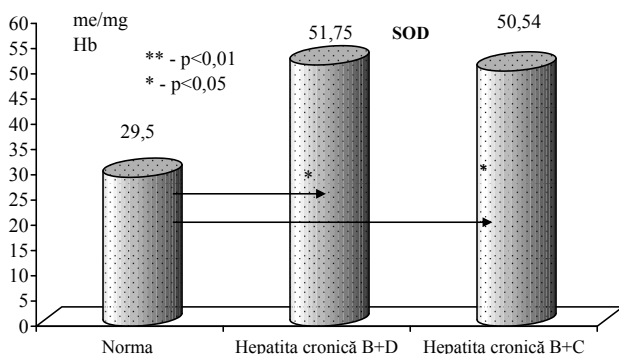


Fig. 3. Indicele SOD în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

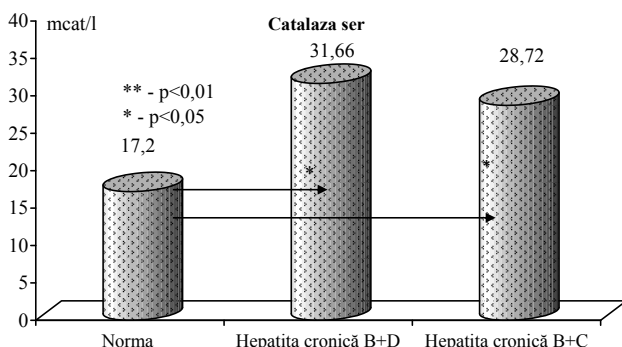


Fig. 4. Indicele catalazei în serul sangvin în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

Discuții

Datele obținute au demonstrat gradul activității procesului patologic în ficat prin sindromul de citoliză: grad de activitate moderat și grad maximal, care au fost apreciate în lotul 1 în 85% cazuri și în lotul 2

– 70%, ceea ce coincide cu datele din literatură [2, 6, 1]. Criteriile principale neinvazive pentru aprecierea stării funcționale a ficatului sunt transaminazele. Este cunoscut faptul că, în hepatita cronică cu nivel scăzut sau normal al transaminazelor, în 30% din cazuri, la nivelul țesutului hepatic persistă un proces inflamator activ [3]. Activitatea funcțională a ficatului la pacienții cu hepatite virale mixte are loc în ficat pe fundal de viremie înaltă în hepatocit și efect citopatic și indirect, cu dezvoltarea unor afectării secundare, al virusurilor B, C, D.

Procesul inflamator în ficat declanșează hipoxia, cu acumularea unor forme active de oxigen, cu reducerea fermenților izoenzimelor sistemului SAO, activarea lipoperoxidării și acumularea produselor secundare ale POL –aldehidelor, ketonilor, aldehidei malonice (MDA), care induc intoxicația organismului [7]. MDA reacționează cu grupele SH-CH₃-proteinelor, cu scăderea respirației tisulare, cu creșterea permeabilității membranei celulare a hepatocitelor, limfocitelor și leucocitelor, cu afectarea funcției de transport membranar. În consecință, în celulă nimeresc ionii de H⁺, Na⁺, Ca²⁺, care duc la mărirea volumului celulei și organelor [9, 13, 15]. Aceasta duce la activarea celulelor Kupfer, cu sinteza interleukinelor proinflamatorii IL1, IL6, TNF, TGF, cu prelungirea afectării parenchimului hepatic și instalarea fibrozei hepatice.

SOD este un inhibitor puternic al POL în organismul uman, care protejează proteinele și polimerii de distrugere acidă. SOD se sintetizează în celule și este indusă prin activarea POL în celule, cu efect antiinflamator [8, 9]. Catalaza este localizată în peroxisomi, unde se depistează o cantitate mare de peroxidare H₂, și în leucocite, apărând celule de explozie respiratorie. Ficatul este organ cu activitate înaltă a catalazei, dar în inflamație de lungă durată ficatul nu este protejat de stresul oxidativ, care se compensează prin creșterea activității antioxidanților – a catalazei în sângele periferic, dar este scăzută în ficat [13].

În studiul nostru s-a constatat creșterea nivelului MDA și nivelului de catalază și SOD la pacienții cu hepatită virală B+D. A fost demonstrată creșterea activității procesului hepatic prin sindromul de citoliză, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică B+C, care demonstrează o schimbare evidentă în procesul inflamator al patologiei ficatului la pacienții cu hepatite cronice cu superinfecție B+D și virală mixtă B+C.

Datele obținute ne permit să formulăm ipoteza că prezența superinfecției sau a hepatitelor mixte provoacă un proces inflamator mai pronunțat pe fundalul sindromului de citoliză progresiv, cu dezvoltarea stresului oxidativ, care agravează starea celulară

a hepatocitelor și răspunsul umoral imun, cu generarea citokinelor proinflamatorii. Toate acestea duc la tensiunea sistemului antioxidant, flux necontrolat de peroxidare a lipidelor, cu exacerbarea stresului oxidativ, creșterea nivelului catalazei serice, schimbarea ulterioară a ultrastructurii hepatocitelor, care posibil cauzează următoarea spargere de apoptoză celulară, cu viremie înaltă și dezvoltarea ulterioară a fibrozei hepatice.

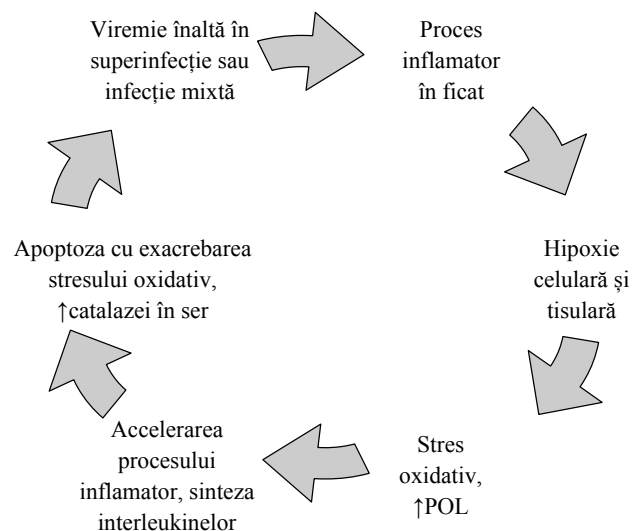


Fig. 5. Rolul stresului oxidativ în hepatitele virale cu superinfecție sau hepatite mixte

Concluzii

1. În hepatita virală cronică B+D (87% cazuri) s-a constatat activitate moderată sau înaltă a sindromului de citoliză, cu creșterea nivelului transaminazelor, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică B+C (70% cazuri).

2. Sindromul de citoliză cu creșterea enzimei ALT ($3,78 \pm 0,64$ mmol/l) predomină la bolnavii din lotul 1, comparativ cu cei din lotul 2 ($2,62 \pm 0,53$ mmol/l).

3. La pacienții cu hepatită virală cu superinfecție B+D și hepatită virală mixtă B+C nu se remarcă devieri ale indicilor POL, SOD și catalazei în ser.

Bibliografie

1. Абдурахманов Д.Е., Лопаткина Т.Н., Крель П.Е. *Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы*. В: Рос. журнал гастроэнт., гепатол. и колопроктол., 2004, № 4, с. 14-17.

2. Айдагулова С.В., Непомнящих Д. *Клинические варианты вирусного гепатита В+С*. В: Фундаментальные исследования, раздел медицина, 2011, № 10, с. 457-461.
3. Гейвандова Н.И., Ягода А.В. *Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С*. В: Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопроктол., 2008, т. 18, № 6, с. 38-42.
4. Маноле К.И. *Некоторые аспекты эпидемиологической ситуации по вирусным гепатитам у работников воздушного транспорта в Республике Молдова*. В: Мир вирусных гепатитов, 2007 г.
5. Онищенко Г.Г., Дементьева. *Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности*. В: Микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 2003, № 4, с. 93-99.
6. Савиных М. *Клиническая оценка перекисного окисления липидов и иммунологических реакций у больных микст-гепатитом В+С*. 2006 г. Дис. к.м.н.
7. Савченко Н. *Особенности перекисного окисления липидов у больных хроническими вирусными гепатитами*. В: Бюллетень Сибирской медицины, 2003, № 2, с. 35-37.
8. Boya P. de la Peca. *Antioxidant status and glutation metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C*. In: J. Hepatol., 1999, V. 31, nr. 5, p. 808-814.
9. Huang Z., Zhang W. *Response to a critical evaluation of cpYFP as a probe for superoxide*. In: Free Radic. Biol. Med., 2011, nr. 51, p. 1937-1940.
10. Larrea E., Beloqui O. *Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection*. In: Free Radic. Biol. Med., 1998, V. 24, p. 1235-1241.
11. Lupașco Iu. *Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică*. Chișinău, 2000, 22 p.
12. Poovorawan V. *Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis. A global perspective*. In: J. Gastroent. Hepatol., 2002, feb. 17, supl. 1, p. 155-166.
13. Sagneli E., Pasquale G., Coppola N. *Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C on liver histology*. In: Infection, 2004, Jun. 32(3), p. 144-148.
14. Schoonover L.L. *Oxidativ stress and antioxidants*. In: Prog. Cardiovasc. Nurs., 2001, nr. 16(1), p. 30-32.
15. Srikun D., Miller E., Domaille D. V. *An I.C.T. based approach to ratiometric fluorescence imaging of hydrogen peroxide produced in living cells*. In: J. Am. Chem. Soc., 2008, nr. 130, p. 4596-4597.

Tatiana Ghelimici

cercetător științific, Laboratorul Gastroenterologie, USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 069323554; e-mail: glmtt14@gmail.com

ARTERITA TAKAYASU ÎN ASOCIERE CU HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B. CAZ CLINIC

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹,
Liliana GROPPA², Silvian VITOROI³,

¹Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu,

²Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu,

³IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Hepatologie

Summary

Takayasu's Arteritis associated with chronic hepatitis B

Takayasu's arteritis (TA) is a large-vessel vasculitis of unknown etiology that has a predilection for the aorta and its primary branches. Sustained inflammation of involved vessels leads most often to stenotic or occlusive lesions and less often may cause aneurysms.

The etiology of the disease is unknown but several hypotheses, including those suggesting an infectious or autoimmune origin for the disease, have been proposed. The American College of Rheumatology has established classification criteria for Takayasu arteritis. Angiography remains the standard for diagnosis and evaluation of the extent of disease. The two most important aspects of treatment are controlling the inflammatory process and controlling hypertension. Therapeutic intervention includes corticosteroid therapy with or without cytotoxic agents (azathioprine, methotrexate).

We present a patient aged 40 years with TA associated with chronic hepatitis B (HBV). This clinical case related interest by late addressing the doctor, difficulty of diagnostic, concomitant presence of hepatic pathology and the medical management of both diseases.

Keywords: vasculitis, Takayasu's arteritis, chronic hepatitis B, angiography

Резюме

Артериит Такаясу в сочетании с вирусным гепатитом В

Артериит Такаясу (АТ) – васкулит сосудов крупного калибра неизвестной этиологии, который имеет склонность к поражению аорты и ее основных ветвей. Персистирующее воспаление пораженных сосудов приводит чаще всего к стенозированию или окклюзии их, а также – хотя и реже – может вызвать их аневризмы. Этиология заболевания неизвестна. Предложены несколько гипотез, в том числе инфекционного или аутоиммунного происхождения болезни. Американский колледж ревматологии создал критерии классификации для АТ. Ангиография остается стандартом диагностики и оценки степени данного заболевания.

Наиболее важный аспект лечения данной патологии – контроль над воспалительным процессом и артериальной гипертензией. Терапевтическое вмешательство

включает в себе терапию кортикостероидами с или без цитотоксических препаратов (азатиоприн, метотрексат).

Представляем клинический случай пациента в возрасте 40 лет с АТ в сочетании с вирусным гепатитом В. Данный случай представляет интерес в связи с запоздалым обращением к врачу, трудностью диагностики, сопутствующей патологией печени и медицинским менеджментом обеих заболеваний.

Ключевые слова: васкулит, артериит Такаясу, хронический гепатит В, ангиография

Introducere

Arterita Takayasu (AT) reprezintă o vasculită sistemică inflamatorie rară, cu afectarea arterelor de calibru mare și calibru mediu. Este definită ca o inflamație granulomatoasă a aortei și a ramurilor ei magistrale [9].

Prima dată a fost descrisă de medicul-oftalmolog M. Takayasu în anul 1909, la o pacientă de 21 de ani, al cărei caz clinic se rezuma la triada semiologică: schimbări vasculare ale retinei, atrofia nervului optic și absența pulsației pe artera radială.

Maladia este atestată în toate regiunile lumii, dar prevalează în Asia, mai frecvent în Japonia, Coreea, China, India, Thailanda, Singapore, se întâlnește și în Israel, America Centrală și de Sud. Incidența AT la nivel mondial se estimează la 2,6 cazuri la 1 milion populație [14].

Aproximativ 80% din pacienții cu AT sunt femei. Majoritatea pacienților au vârsta cuprinsă între 4 și 63 ani, vârsta medie fiind de 30 de ani. Mai puțin de 30% din pacienții cu AT sunt cu vârsta mai mare de 40 de ani.

Etiologia bolii este necunoscută. Procesele patologice care stau la baza maladii de natură inflamatorie au câțiva factori etiologici presupuși, incluzând spirochetele, micobacteria tuberculozei, streptococii, anticorpi circulanți în rezultatul unui proces autoimun, nu în ultimul rând și factorii genetici [6].

Afecțiunea vasculară este mediată de acțiunea macrofagelor, celulelor T-citotoxice, T-killer, care sunt componente celulare principale ale infiltratelor inflamatorii. Leziunile produse de procesele inflamatorii pot fi stenotice, ocluzive sau anevrismale. Modificările vasculare conduc la complicații care includ hipertensiunea arterială, stenoza a. renale sau mai rar stenoza a. suprarenale, insuficiența aortică ca urmare a afectării valvei aortice, hipertensiunea pulmonară, anevrisme aortice sau arteriale.

Insuficiența cardiacă congestivă se întâlnește mai des decât cardiomiopatia dilatativă, miocardita, pericardita, care la fel au fost raportate la pacienții cu AT.

Alte consecințe patofiziologice sunt retinopatia ischemică hipotensivă, ischemia vertebro-bazilară,

microanevrisme, encefalopatia hipertensivă, boli inflamatorii intestinale.

Mai rar AT a fost asociată cu glomerulonefrita, lupusul sistemic, polimiozita, polimialgia reumatică, artrita reumatoidă, boala Still, spondilita anchilozantă.

Există 6 criterii de bază stabilite de ACR (The American College of Rheumatology) ce denotă prezența maladiei Takayasu (3 din 6 criterii sunt necesare) [5]:

- vârsta pacientului până la 40 de ani;
- claudicații musculare intermitente;
- diminuarea pulsației la una sau ambele a. brahiale;
- decalaj sistolic la ambele brațe mai mult de 10 mm Hg;
- suflu în proiecția uneia sau la ambele a. subclaviculare sau aortei abdominale;
- schimbări stenotice ale aortei, ramurilor ei sau magistralelor în segmentele proximale decelate angiografic, ce nu pot fi explicate prin ateroscleroză sau displazie fibromusculară.

Testele de laborator tind să fie nespecifice. VSH (viteza de sedimentare a hematiilor) poate să fie înaltă (>50 mm/h) la debut, dar în limitele normei mai târziu.

Numărul de leucocite poate fi în limitele normei sau ușor crescut. Se poate evidenția o anemie normocromă moderată [10, 13].

Autoanticorpii prezenți în alte boli ale țesutului conjunctiv incluzând factorul reumatoid, anticorpii antinucleari, anticorpii cardiolipini, anticorpii antineutrofiliici citoplasmatici sunt la fel de comuni ca în populația generală. Anticorpii antiendoteliali circulanți pot fi prezenți în titre mari. Aceste rezultate sunt nespecifice, deoarece pot fi prezente și în alte boli ale țesutului conjunctiv.

Pot fi evidențiate: hipoalbuminemie, nivele înalte ale fibrinogenului, alfa2-globulinelor, gama-globulinelor.

Examinări imagistice: în timp ce imagistica prin tomografie computerizată sau prin rezonanță magnetică arată modele tipice ale stenozei sau ale anevrismelor arterelor, angiografia rămâne standardul de diagnostic al AT. Totuși studiile sugerează că modalitățile imagistice neinvazive, precum imagistica prin rezonanță magnetică, ultrasonografia, tomografia prin emisie de pozitroni, permit stabilirea diagnosticului de AT mai devreme decât angiografia-standard și oferă posibilitatea de monitorizare a activității bolii [3, 4, 18].

Diagnosticul diferențial se face cu: coarctarea de aortă, ateroscleroza, boala Behcet, boala Buerger, arterita cu celule gigante, boala legată cu IgG4, boala Kawasaki, artrita reumatoidă, sarcoidoza, lupusul eritematos sistemic, granulomatoza Wegener.

Managementul medical al AT depinde de activitatea bolii și de complicațiile dezvoltate. Sunt două aspecte importante ale tratamentului: controlul procesului inflamator și al hipertensiunii. Corticosteroizii (CS) sunt baza terapiei pentru AT activă, deși unii pacienți necesită adițional agenți citotoxici (metotrexat, azatioprina, ciclofosfamidă, tacrolimus) pentru obținerea remisiei sau micșorarea dozei de CS. De asemenea, se iau în considerație preparatele din grupele: inhibitori ai receptorilor IL-6 (tocilizumab) [17], depleției celulelor B (rituximab) [20], agenților anti-tumor necrosis factor [8, 13, 21]. În complexul de tratament al hipertensiunii arteriale se includ preparate dezagregante, angioprotectoare, anticoagulante, inhibitori ai proteazelor.

În cazuri speciale sunt indicate intervenții chirurgicale cu aplicarea bypassului în segmentul obturat sau autovalvoplastie.

Prognosticul: AT este asociată cu o morbiditate substanțială și poate pune viața în pericol. Poate evolua mai mulți ani, cu diferite grade de activitate. Aproximativ 20% din pacienți au o evoluție monofazică autolimitată, alții – progresivă, ce necesită tratament imunosupresiv [10, 12, 16]. Morbiditatea generală depinde de severitatea leziunilor și consecințele lor.

Complicațiile bolii includ: ictus, hemoragie intracraniană, accese epileptice, stenoze sau ocluzii vasculare, ischemie, insuficiențe organice, complicații ale hipertensiunii arteriale, boli valvulare cardiace, retinopatie, hipertensiune renovasculară.

Prezentarea cazului

Pacientul N.A., în vârstă de 40 de ani, din Republica Moldova, Chișinău, profesia – militar (la moment pensionar), se adresează individual pentru consultație la medicul-hepatolog pe data de 23.01.2015.

Acuze: cefalee, vertij, senzație de greutate în hipocondrul drept.

Din anamneză: se consideră bolnav din 1994, când s-a depistat hepatită virală cronică B (HBsAg+, AntiHBcor sum +). Tratament specific, internări în staționar pe parcurs nu a avut.

În decembrie 2012 – pneumonie comunitară bilaterală bazală. De aproximativ un an este la evidența medicului de familie cu diagnosticul de hipertensiune arterială esențială gr. II (TA max – 180/80 mm Hg). Tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie, fără ameliorare clinică.

Examenul clinic obiectiv a evidențiat: pacientul se prezintă cu stare generală de gravitate ușoară, conștiința clară, răspunde adecvat la întrebări, orientat temporo-spațial. Tegumentele roz-pale, uscate, calde, fără erupții cutanate, mucoase vizibile obișnuite. Constituție hiperstenică. IMC (indicele masei cor-

porale) = 29,41 kg/m². Ganglionii limfatici la palpare nu sunt măriți în dimensiuni, indolori, neaderenți. Sistemul osteoarticular și muscular – fără modificări patologice. Edeme periferice absente.

Sistemul respirator: respirație nazală liberă. Percutor bilateral, pe toată aria pulmonară se determină sunet clar pulmonar, auscultativ bilateral murmur vezicular, raluri absente. FR – 16 respirații/min.

Sistemul cardio-vascular: Limitele matității relative ale cordului percutor nu sunt deplasate.

La auscultația cordului se determină suflu sistolic în toate punctele de auscultație ale cordului. La nivelul ambelor artere carotide se determină suflu sistolic. Nivelul tensiunii arteriale la ambele brațe: BS – 140/70 mm Hg, BD – 180/80 mm Hg. FCC=Ps=80/min (puls cu amplitudinea atenuată la nivelul arterei brahiale stângi).

Sistemul digestiv: la inspecție abdomenul nu este mărit în volum, e simetric. Percutor date de formațiuni de volum sau lichid lipsesc. La palpare abdomenul suplu, indolor. Dimensiunile ficatului percutor după Kurlov: 11x10x8 cm. Palpator ficatul proemină cu 2-3 cm de la rebordul costal drept, consistență elastică, margine rotundă, suprafață regulată. Splina nu se palpează.

Sistemul urogenital: semnul de tapotament Jordani negativ bilateral. Micții libere, indolore.

Examenul paraclinic:

Hemoleucograma: hemoglobina – 129g/l; eritrocite – 4,4x10¹²/l; indicele de culoare – 0,93; trombocite – 300x10⁹/l; leucocite – 6,8x10⁹/l; nesegmentate – 3%; segmentate – 54%; eozinofile – 5%; limfocite – 33%; monocite – 5%; VSH – 15 mm/h.

Analiza generală a urinei: cantitatea – 150,0 ml; densitatea relativă – 1012; reacția acidă, transparentă; proteine – negativ; glucoza – negativ, leucocite – 2-3 în câmpul de vedere, eritrocite – unice.

Explorările biochimice: bilirubina totală – 5,7 mmol/l; bilirubina directă – 2,0 mmol/l; ALT – 17,4 U/l; AST – 15,8 U/l; GGT – 24,5 U/l; fosfataza alcalină – 104,7 U/l; lipaza – 30,4 U/l (N 0-60); amilaza – 32 U/l; ureea – 6,1 mmol/l; creatinina – 63 mmol/l; glucoza – 90,8 mg/dl (N 70-115). Lipidograma: colesterol total – 151,7 mg/dl (N 0-200); HDL-colesterol – 54mg/dl (N>40); LDL-colesterol – 87,2 mg/dl (N 90-205); trigliceride – 53,8 mg/dl (N 0-200); lipoproteina A – 6,5mg/dl (N 0-30); apolipoproteina A1-107,9 mg/dl (N 107-177).

Coagulograma: antitrombina III – 106% (N 90-110); D-dimeri – 0,1 μg FEU/ml (N 0,0-0,5); timp de protrombină – 99,5% (N 90-120); fibrinogenul – 5,6 g/l (N: 2-4g/l); timp de trombină – 15,9 sec. (N 12-21).

Markerii serologici ai hepatitelor virale: HBsAg+, HBeAg-negativ, AntiHBe-pozitiv, AntiHBcorsum-pozitiv, AntiHCVsum-negativ, AntiHDVsum-negativ.

ADN-HBV (test calitativ)-pozitiv (încărcătura virală calitativă a virusului hepatitei B).

Insulina în ser – 45,7 μU/ml (N 0-29,1); C-peptida – 1,7 ng/ml (N 0,5-3,0); hemoglobina glicozilată – 5,38% (N 4-6).

Crioglobulinele – 26 UI (N: ≤16). IgA – 3,79 g/l (N 0,83-4,06); IgG – 12,4 g/l (N 6,8-14,45); IgM – 0,83 g/l (N 0,32-2,14); IgE – 98,8 IU/ml (N 20-100);

Complement C3 ser – 169 mg/dl (N 75-135), CIC – 105 un. opt. conv. (N 10-90).

Factorul reumatoid – <8 UI/ml (N <8); PCR – 9,82 mg/l (N 0-5).

Anticorpi anti-MPO IgG, anti-PR3 IgG, anti-GBM IgG – negativi, Ac. anti-AMA M – 2 IgG, anti-M2 – 3 E IgG, anti-LKM – 1 IgG, anti-LC – 1 IgG, anti SLA/LP IgG – negativi.

Ecografia abdominală și renală a constatat: ficatul: LD 14,7 cm, LS 7,2 cm; conturul net neregulat, parenchimul omogen, ecogenitate difuz crescută. V. portă 1,1 cm; v. lienalis 0,5 cm; căile biliare intrahepatice nu sunt dilatate.

Colecistul deformat, sept în corp și col, pereții 0,3 cm; calculi nu sunt. CBP 0,3 cm.

Pancreasul: capul 2,6 cm, corpul 2,2 cm, coada 2,4 cm. Parenchim omogen, ecogenitate difuz crescută.

Splina: 10,7x5,1 cm, omogenă.

Rinichiul drept: 10,9x5,0 cm; parenchimul 1,6 cm;

Rinichiul stâng: 11,1x5,1 cm; parenchimul 1,5 cm.

Concluzie: colecistită cronică acalculoasă. Ecogenitate sporită a parenchimului ficatului și pancreasului.

ECG: ritm sinusal, FCC – 78/min, AEC – orizontală. Semne de hipertrofie a miocardului ventricolului stâng.

Ecocardiografia Doppler color constată indurația pereților aortei ascendente, VAo. Dilatare moderată a aortei ascendente. HVS – moderată. FE – 70% (funcția de pompă a inimii în limitele normei). Viteza jetului sanguin prin valve și vasele magistrale-în limitele normei. Insuficiența VMt gr I, VTr gr I, VAP gr I.

Ecografia Doppler duplex color a porțiunilor extracraniene ale a. brahiocefalice a relevat modificări difuze exprimate în pereții arteriali, mai mult pe stânga la nivelul a. carotide (intima la nivelul arterei carotide comune pe stînga îngroșată concentric).

La nivelul vaselor membrelor superioare s-a evidențiat stenoza până la 50% la originea a. subclavia stângi, cu steal-sindrom vertebral.

La nivelul aortei abdominale, arterelor iliace, v. cave, v. iliace, membrelor inferioare – fără modificări patologice semnificative. La nivel transcranian s-a relevat pulsilitate accentuată la nivelul a. cerebrale. Modificări de flux în bazinul bazilar, cauzate de steal-sindrom vertebral tranzitor pe stânga.

A fost stabilit diagnosticul: vasculită sistemică. Boala Takayasu cu afectarea a. subclavia stângi (~50% stenozarea a. brahiale stângi), TGI (vezica biliară, pancreas). Hipertensiune arterială secundară gr. II, evoluție în salturi, risc adițional înalt. Cardiopatie hipertensivă. IC-I (NYHA). Hepatită virală B cronică (forma HBsAg+, AntiHBe+, AntiHBcorsum+), ADN-HBV – pozitiv, activitate minimală. Insulinorezistență. Crioglobulinemie secundară. Colecistită cronică în remisie incompletă. Pancreatită cronică latentă.

Tratament: dieta 5; tab. nebilet 2,5 mg – 1 tab. x 2 ori/zi; tab. lisinopril 10 mg – 1 tab. seara, tab. lagosa 150 mg – 1 tab. x 3 ori/zi, tab. glucophage 500 mg – ½ tab. x 2 ori/zi, tab. pentilin 200 mg – ½ tab. x 2 ori pe zi.

Pacientul cu suspecție la vasculită sistemică – boala Takayasu este consultat de medicul-reumatolog. Pacientul este internat în secția de reumatologie a SCR în perioada 04.03.2015-18.03.2015 pentru concretizarea diagnosticului și inițierea tratamentului specific.

Examenul paraclinic pe parcursul internării a relevat: VSH 33B16mm/h, fibrinogenul 5,7B4,3 g/l.

Probele reumatice: PCR 59,7B8,98 mg/l (N 0-5), ASLO – 343 IU/ml (N 0-200), FR – 7,5 IU/ml (N 0-14).

Imunologia: anticorpii antinucleari, anti-dsDNA IgG, anti-MPO (ANCA), anti-PR3 (ANCA), anticardioli-pini IgG/M, antifosfolipidici IgG/M –negativi.

Hormonii glandei tiroide: FT3 – 4,43 pmol/l (N 3,1-6,8); FT4 – 13,09 pmol/l (N 12,0-22,0). LE celule nu s-au depistat.

Radiografia cutiei toracice: câmpurile pulmonare sunt transparente. Hilurile pulmonare nu sunt dilatate. Hipertrofie a ventricolului stâng. Sindromul arcului aortic – maladia Takayasu.

Scintigrafia scheletului în regim *Whole Body*: pe toată întinderea coloanei vertebrale se determină dereglarea texturii de repartitie a PRF (preparatului radiofarmaceutic) de tip nespecific. În articulațiile membrelor – schimbări nespecifice, mai accentuat în articulațiile humerale, cu asimetrie de acumulare a PRF (D>S), în articulațiile genunchilor (D>S).

CT aortografia – afectarea aterosclerotică difuză panaortală, cu implicarea vaselor arcului aortei și ramurilor viscerale magistrale. Artefacte prin hiperconcentrația contrastului localizate în aorta ascendentă și segmentul proximal al a. carotide comune pe dreapta.

S-a concretizat diagnosticul de vasculită sistemică – boala Takayasu, inițiindu-se tratament cu: tab. plaquenil 200 mg – 1 tab./zi seara, tab. cardiomagnil 75 mg – 1 tab. la prânz după masă, permanent, tab. muscoflex 4 mg – 1 tab. X 2 ori/zi 1 lună, tab. tenoxicam 20 mg – 1 tab. seara 1 lună, capsule Omega-3 extra 1000 mg – 1 caps./zi 3 luni, în asociere cu tratamentul primit până la internare.

Pe data de 23.03.2015, pacientul efectuează în dinamică investigații suplimentare care relevă: glucoza – 5,6 mmol/l; insulina – 14,0 μU/ml.

Radioscopia esofagului și stomacului: reflux gastroesofagian; esofagită de reflux. Gastrită cronică hipertrofică. Evacuare gastrică ușor încetinită. Semne indirecte de pancreatită cronică.

Anticorpi către sistemul nervos central: Ac. anti-titin IgG pozitiv;

Ac. anti-GM1 IgG, anti-GM2 IgG, anti-GM3 IgG, anti-GD1a IgG, anti-GD1b IgG, anti-GT1b IgG, anti-GQ1b IgG – negativi.

Anticorpi către pancreas (Ac. către glutamatdecarboxilază și tirozinfosfatază): Ac. anti-GAD/IA2 – 1,3 IU/ml (N 0-4).

Test PCR ADN HBV (calitativ) <250 copii/ml (încărcătura virală cantitativă pentru virusul hepatitei B).

Elastometria hepatică impulsională (test Fibroskan): elasticitatea hepatică 6,8 kPa, ce corespunde stadiului F0-F1 de fibroză hepatică (după scara Metavir).

Astfel, în baza investigațiilor clinice, de laborator și instrumentale a fost stabilit diagnosticul clinic: vasculită sistemică. Boala Takayasu în perioada de acutizare, cu afectarea a. subclavia stângi (~50% stenozarea a. brahiale stângi), nervoasă (Ac. anti-titin IgG+), articulară (genunchi, humerală), TGI (stomac, vezica biliară, pancreas). Hipertensiune arterială secundară gr. II, evoluție în salturi, risc adițional înalt. Cardiopatie hipertensivă. IC-I (NYHA). Hepatită virală B cronică (forma HBsAg+, AntiHBe+, AntiHBcorsum+) ADN HBV<250 copii/ml, activitate minimală. Insulinorezistență. Crioglobulinemie secundară. Boală de reflux gastroesofagian. Esofagită de reflux. Colecistită cronică în remisie incompletă. Pancreatită cronică latentă.

Coordonat cu medicul-reumatolog, s-a indicat tratamentul (24.04.2015): dieta 5; tab. azatioprină – 1 tab. dimineața permanent; tab. plaquenil 200 mg – 1 tab. seara 1 lună, apoi de continuat doar cu tab. azatioprină; tab. airtal 100 mg – 1 tab. după prânz; tab. glucophage 250 mg – 1 tab. x 2 ori/zi (dimineața, seara) cu 20-30 min. înainte de masă; tab. nebilet 2,5 mg – 1 tab. la 8.00, 16.00; tab. lisinopril 10 mg – 1 tab. seara; tab. pentilin 200 mg – 1 tab. x 2 ori/zi; caps. Omega-3 extra 1000 mg – 1 caps. la prânz înainte de masă; tab. Heptral 400 mg – 1 tab. la prânz înainte de masă; tab. nolpaza 40 mg – 1 tab. la ora 7.00 dimineața; Creon 10000 – 1 caps. la prânz și la cină în timpul mesei.

Monitorizarea în dinamică a pacientului.

Discuții

Acest caz clinic prezintă interes prin adresarea tardivă la medic, dificultatea stabilirii timpurii a

diagnosticului definitiv, asocierea bolii Takayasu cu hepatita virală B cronică. În cazul dat, boala Takayasu se poate prezenta ca o manifestare extrahepatică a hepatitei virale B cronice.

Boala Takayasu, cunoscută și ca „boala fără puls”, este o afecțiune inflamatorie cronică de etiologie necunoscută, care afectează aorta și ramurile ei principale.

Prezentarea cea mai frecventă, conform datelor publicate, este cu simptome de HTA secundară, dar asociate adesea cu semne și simptome generale nespecifice (astenie, fatigabilitate, cefalee), aspecte pe care le-am găsit și în cazul cercetat. Absența pulsului și semnele de claudicație apar la etape mai avansate ale bolii.

Criteriile de diagnostic după clasificarea ACR 1990 în acest caz au fost: 1) vârsta debutului bolii \leq 40 ani; 2) scăderea amplitudinii pulsului brahial pe stânga; 3) diferența $>$ 10 mm Hg ale valorii sistolice ale TA între cele două brațe; 4) suflu sistolic arterial; 5) stenoză la nivelul originii arterei subclavia stângi.

Aproximativ 10% din pacienții cu AT sunt asimptomatici, maladia fiind diagnosticată în baza detectării anomaliilor vasculare în timpul examinării [10, 13].

Simptomele constituționale pot precede clinica afectării vasculare [10, 13, 15, 19]: cefalee (50-70%), indispoziție (25-65%), artralgiile (28-75%), febră (8-35%), scădere ponderală (10-18%).

Semnele cardiace și vasculare sunt următoarele [7, 10, 13, 15, 19]: sufluri localizate la nivelul a. carotide (80%), diferența tensiunii arteriale la extremități (45-69%), claudicație (38-81%), carotodinie sau sensibilitate vasculară (13-32%), hipertensiune (28-53%), regurgitare aortică (20-24%), sindromul Reynaud (15%), pericardită ($<$ 8%), insuficiență cardiacă congestivă ($<$ 7%), infarct miocardic ($<$ 3%).

Afectările neurologice sunt următoarele [7, 10, 13, 15, 19]: cefalee (50-70%), tulburări vizuale (16-35%), ictus (5-9%), atac ischemic tranzitor (3-7%).

Afectările dermatologice [7, 10, 19]: eritem nodos (6-19%), leziuni nodulare ulcerative subacute ($<$ 2,5%), pyoderma gangrenosum ($<$ 1%).

Evoluția și prognosticul bolii Takayasu sunt rezervate. Afecțiunea este progresivă, cu fluctuații ale procesului inflamator specific. Nu există un marker serologic pentru predicția evoluției bolii. Deși apare frecvent crescută, VSH nu reprezintă un indicator fiabil, fiind adesea neconcordant cu aspectele de histopatologie sau angiografie. Angio-CT, angiografia Doppler și angio-RMN sunt utile nu doar în diagnostic, dar și pentru urmărirea evoluției bolii.

Complicațiile vasculare cardiace, renale și neurologice sunt principalele cauze de morbiditate și mortalitate. Rata de supraviețuire de 10 ani este

de aprox. 90%, aceasta fiind redusă de complicațiile majore ale bolii [16]. Rata de supraviețuire de 5-10 ani este de 69-36% la pacienții cu 2 sau mai multe complicații și de 100-96% la cei cu una sau câteva complicații.

Managementul strict al factorilor de risc ai bolilor cardiovasculare minimizează apariția complicațiilor secundare ale bolilor respective, acestea fiind cauza majoră a deceselor în AT [1, 2].

Prezentarea acestui caz, pe lângă aspectul de patologie rară, demonstrează din nou faptul că examenul clinic al pacienților rămâne „standardul de aur” al practicii medicale, care nu și-a pierdut importanța în fața marilor progrese ale tehnologiei moderne de investigație.

Depistarea hepatitelor virale cât mai devreme și instituirea unui tratament specific reprezintă un screening important și o profilaxie primară a vasculitelor sistemice.

Concluzii

1. O cauză posibilă a apariției hipertensiunii arteriale sunt vasculitele sistemice.

2. Vasculitele sistemice pot fi o manifestare extrahepatică a hepatitelor virale.

3. Controlul clinic și paraclinic profund al pacientului la orice nivel de asistență medicală joacă un rol primordial în evoluția maladiei.

4. Controlul asupra evoluției hepatitelor virale este un pilon important în profilaxia primară a vasculitelor sistemice.

Bibliografie

1. Abularrage C.J., Slidell M.B., Sidawy A.N., Kreishman P., Amdur R.L., Arora S. *Quality of life of patients with Takayasu's arteritis*. In: J. Vasc. Surg., Jan. 2008; nr. 47(1), p. 131-136; discussion 136-137.
2. Akar S., Can G., Binicier O., Aksu K., Akinci B., Solmaz D. et al. *Quality of life in patients with Takayasu's arteritis is impaired and comparable with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients*. In: Clin. Rheumatol., Jul. 2008; nr. 27(7), p. 859-865.
3. Andrews J., Al-Nahhas A., Pennell D.J., Hossain M.S., Davies K.A., Haskard D.O. et al. *Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis*. In: Ann. Rheum. Dis., Aug. 2004; nr. 63(8), p. 995-1000.
4. Andrews J., Mason J.C. *Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise*. In: Rheumatology (Oxford), Jan. 2007; nr. 46(1), p. 6-15.
5. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M. et al. *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis*. In: Arthritis Rheum., Aug. 1990; nr. 33(8), p. 1129-1134.
6. Arnaud L., Haroche J., Mathian A., Gorochov G., Amoura Z. *Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update*. In: Autoimmun. Rev., Nov. 2011; nr. 11(1), p. 61-67.
7. Francès C., Boisnic S., Blétry O., Dallot A., Thomas D., Kieffer E. *Cutaneous manifestations of Takayasu arteri-*

- tis. A retrospective study of 80 cases.* In: Dermatologica. 1990; nr. 181(4), p. 266-272.
8. Hoffman G.S., Merkel P.A., Brasington R.D. et al. *Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis.* In: Arthritis Rheum., Jul. 2004; nr. 50(7), p. 2296-2304.
 9. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., Bacon P.A., Churg J., Gross W.L. *Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference.* In: Arthritis Rheum., Feb. 1994; nr. 37(2), p. 187-192.
 10. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottem M. et al. *Takayasu arteritis.* In: Ann. Intern. Med., Jun. 1, 1994; nr. 120(11), p. 919-929.
 11. Maksimowicz-McKinnon K., Clark T.M., Hoffman G.S. *Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients.* In: Arthritis Rheum., Mar. 2007; nr. 56(3), p. 1000-1009.
 12. Maksimowicz-McKinnon K., Clark T.M., Hoffman G.S. *Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients.* In: Arthritis Rheum., Mar. 2007; nr. 56(3), p. 1000-1009.
 13. Maksimowicz-McKinnon K., Hoffman G.S. *Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis?* In: Rheum. Dis. Clin. North. Am., Nov. 2007; nr. 33(4), p. 777-786.
 14. Numano F., Kobayashi Y. *Takayasu arteritis--beyond pulselessness.* In: Intern. Med., Mar. 1999; nr. 38(3), p. 226-232.
 15. Park M.C., Lee S.W., Park Y.B., Chung N.S., Lee S.K. *Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification.* In: Scand. J. Rheumatol., Jul.-Aug. 2005; nr. 34(4), p. 284-292.
 16. Phillip R., Luqmani R. *Mortality in systemic vasculitis: a systematic review.* In: Clin. Exp. Rheumatol., Sep.-Oct. 2008; nr. 26(5 Suppl 51), p. S94-104.
 17. Salvarani C., Magnani L., Catanoso M. et al. *Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis.* In: Rheumatology (Oxford). Jan. 2012; nr. 51(1), p. 151-156.
 18. Schmidt W.A., Blockmans D. *Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis.* In: Curr. Opin. Rheumatol., Jan. 2005; nr. 17(1), p. 9-15.
 19. Soto M.E., Espinola N., Flores-Suarez L.F., Reyes P.A. *Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mes-tizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis.* In: Clin. Exp. Rheumatol., May-Jun. 2008; nr. 26(3 Suppl 49), p. S9-15.
 20. Unizony S., Stone J.H., Stone J.R. *New treatment strategies in large-vessel vasculitis.* In: Curr. Opin. Rheumatol., Jan. 2013; nr. 25(1), p. 3-9.
 21. Youngstein T., Peters J.E., Hamdulay S.S., Mewar D., Price-Forbes A., Lloyd M. et al. *Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- α and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis.* In: Clin. Exp. Rheumatol., 2014; nr. 32(3), Suppl. 82, p. S11-18.

Silvian Vitoroi,
disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicina Internă
Tel. 060505545
e-mail: silviu777@mail.ru

INTERACȚIUNI UMORAL-METABOLICE ȘI PSIHOSOMATICE ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

Inna VENGER,

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

Summary

Humoral-metabolic and psychosomatic interactions in chronic viral hepatitis

Immune and neurohumoral mechanisms participate in the pathogenesis of chronic viral hepatitis (CVH), as well as contribute to disturbances in the serotonin system. Depression is a frequent comorbid conditions in CVH. To study the humoral-metabolic and psychosomatic interactions in patients with chronic viral hepatitis. The study involved 147 patients with chronic viral hepatitis (B, C, D). 29 healthy people served as control. We studied the clinical, basic biochemical hepatic syndromes, indicators of serotonin metabolism (serotonin, tryptophan, 5-OIA), depression, quality of life. We found the greatest frequency and severity of clinical symptoms in depressed patients with CVH. In depressed patients, we diagnosed the most prominent immunological disorders and decline in serotonin metabolism. There was an association between decline in the quality of life and the presence of depression. The relationship was found between emotional status and the clinical picture in the CVH. The interferences between the indices of serotonin metabolism, immunological disorders, and liver activity have been identified. Reduced quality of life in chronic viral hepatitis is caused by the depression.

Keywords: chronic viral hepatitis, depression, serotonin, tryptophan, quality of life

Резюме

Гуморально-метаболические и психосоматические взаимодействия при хронических вирусных гепатитах

Иммунные и нейрогуморальные механизмы участвуют в патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХВГ), а также способствуют нарушениям серотониновой системы. Депрессии являются частыми коморбидными состояниями при ХВГ. Цель: изучить гуморально-метаболические и психосоматические взаимодействия у пациентов с ХВГ.

Обследовано 147 больных с ХВГ (В, С, D). Контролем послужили 29 здоровых человека. Исследовали клиническую картину, основные печеночные биохимические синдромы, показатели обмена серотонина (серотонин, триптофан, 5-ОИК), депрессию, качество жизни. Выявили наибольшую частоту и выраженность клинических симптомов у депрессивных больных ХВГ. При наличии депрессии диагностировали наиболее выраженные иммунологические нарушения и снижение показателей обмена серотонина. Обнаружена связь между снижением качества жизни при ХВГ и наличием депрессии.

При ХВГ выявлена взаимосвязь между эмоциональным статусом и клинической картиной. Определены взаимодействия между показателями обмена серотонина, иммунологическим дисбалансом и активностью печеночного процесса. Снижение качества жизни при ХВГ обусловлено наличием депрессии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, депрессия, серотонин, триптофан, качество жизни

Introducere

Medicina contemporană dispune de succese considerabile în cercetarea patogeniei tratamentului hepatitelor cronice, totuși multe aspecte în acest domeniu rămân puțin elucidate. Prezintă interes cercetările interacțiunii mecanismelor psihice cu modificările locale în diferite organe și sisteme. Se studiază rolul neuropeptidelor, neurotransmiterilor, hormonilor, al sistemului imun în menținerea acestor interacțiuni [1; 2; 3].

Se cunoaște că pacienții cu HC virale se confruntă cu factori psihici stresanți: conștientizarea prezenței diagnosticului de boală hepatică cronică cu potențial evolutiv spre ciroză și cu capacități de tratament radical reduse [4; 5]; are loc modificarea stilului de viață cu scăderea calității vieții [6; 7]; apar probleme în interrelațiile sociale (în familie, la serviciu, cu rudele etc.). Reacția la stres depinde și de tipul personalității, de funcțiile barierei de adaptare psihică, de vârstă, sex, starea somatică [8; 9].

Factorii psihotraumatizanți în HC virale se realizează pe un fundal patofiziologic, biochimic, imunologic afectat de patologia hepatică, care la rândul său alterează mecanismele de adaptare psihică. În rezultat, stresul psihic prelungit implică mecanisme patofiziologice cu participarea catecolaminelor, glucocorticoizilor, hormonilor hipofizari, dar și a SN vegetativ, a mediatorilor-neurotransmițători, a neuropeptidelor (cu rol de integratori ai funcțiilor psihice centrale și mecanismelor locale somatice) și intervine în patogeneza procesului hepatic, se formează un cerc vicios de interrelații psihosomatice [3, 8, 10].

Această interrelație se produce prin mecanisme umorale și prin legături corticoviscerale reciproce, cu implicarea factorilor imunității umorale și celulare. Se cunoaște rolul citokinelor în dezvoltarea și menținerea tulburărilor depresive la pacienții cu HC virale, inclusiv în depresia indusă de IFN [11, 12]. Există și legături inverse: apariția tulburărilor imune sub acțiunea factorilor psihologici [1, 2]. Stresul afectează răspunsul virus-specific citokinic și T-citolitic prin implicarea catecolaminelor; de asemenea se modifică funcția celulelor secretoare de anticorpi [13].

Alterarea funcției hepatice duce și la tulburarea metabolismului serotoninei (dereglaarea sintezei ei din triptofan, a proceselor de inactivare a ei de că-

tre MAO, captarea ei presinaptică etc.). Totodată, se cunoaște și rolul serotoninei în apariția depresiei, a tulburărilor de dispoziție, a capacităților intelectuale [14, 15].

Importanța aspectului psihosomatic al hepatitelor cronice virale este mare și din punctul de vedere al reducerii calității vieții (CV) bolnavilor, deoarece anume tulburările afective condiționează scăderea CV în hepatele cronice. Sistemul serotoninic este substratul neurochimic al emoțiilor, iar dereglările lui conduc spre diverse tulburări afective. Acțiunea serotoninei asupra funcțiilor psihice se datorează funcționării sinapselor serotoninergice, localizate în SNC [15, 16].

În literatura de specialitate sunt publicații care vizează rolul ficatului în reglarea metabolismului acestui neuromediator și neurohormon. Serotona provine din aminoacidul esențial triptofan prin hidroxilare și dezaminare [17]. Călea kinureninică este caracteristică pentru metabolizarea triptofanului, care se produce în special în ficat cu ajutorul enzimei triptofanpirolaza. Altă enzimă care participă la degradarea triptofanului în N-formyl-kinurenină este indolamin-2,3-dioxigenaza. Activitatea ambelor enzime este reglată de hormonii glucocorticoizi și de sistemul imun [11]. Se consideră că citokinele (inclusiv IFN) activează indoleamin-2,3-dioxigenaza, în consecință crește nivelul kynureninelor și scade concentrația triptofanului [18].

Manifestările depresive la pacienții cu hepatite cronice presupun participarea mecanismelor patofiziologice de afectare a metabolismului serotoninei, inclusiv cu implicarea disfuncției sistemului de enzime MAO, localizate preponderent în ficat, astfel explicându-se rolul acestui organ în catabolismul serotoninei.

Din aceste considerente, aprecierea nivelului de serotonină în sângele pacienților cu hepatite cronice, precum și a precursorului ei (triptofan), dar și a produsului final de metabolizare (acidului 5-oxiindolacetic) în urină, va elucida particularitățile funcționării sistemului serotoninergic sub aspectul interacțiunilor psihosomatice la pacienții care se confruntă cu probleme de ordin psihologic, legate de existența acestei boli hepatice.

Se cunoaște că acțiunea virusurilor hepatice asupra ficatului și a întregului organism se realizează pe căi indirecte, mediate imunologic. Spre exemplu, VHB este lipsit de proprietăți citopatice directe, iar VHC și VHD se caracterizează prin complianța proprietăților citopate cu leziunile hepatocitare induse imun. În patogeneza hepatitelor cronice virale un rol major le revine reacțiilor autoimune, adică reacțiilor lor componente proprii ale hepatocitelor (polial-

bumină, lipoproteidă, membrane mitocondriale etc.) [19]. Agresiunea imunologică asupra ficatului întreține procesul inflamator cronic.

Interrelațiile imunității cu substratul neurochimic al depresiilor sunt reflectate în literatura de specialitate. A fost demonstrat că citokinele proinflamatorii (au rol patogenetic în HC virale) contribuie la degradarea triptofanului periferic prin activarea indoleamin-2,3-dioxigenazei și triptofanpirolazei hepatice. În rezultat crește raportul kynurenine/triptofan [3, 20]. Conținutul sporit de kynurenine (neurokynurenine), la rândul său, induce creșterea în continuare a acestor două enzime implicate în metabolismul triptofanului (precursor al serotoninei).

Se presupune influența directă a virusurilor hepatice asupra creierului. Sunt opinii că VHC posedă efect biologic asupra funcției cerebrale, având în vedere reducerea funcțiilor neurocognitive la pacienții cu HCVC, care nu pot fi atribuite uzului de substanțe, coexistenței depresiei sau encefalopatiei hepatice [21]. Sunt relatări că în țesuturile cerebrale (prelevate post-mortem) au fost detectate secvențe genetice ale VHC, ceea ce sugerează posibilitatea implicării VHC în funcțiile SNC, cu dezvoltarea semnelor neuropsihopatologice și reducerea funcțiilor cognitive [21]. Într-un alt studiu a fost examinat țesutul cerebral la 2 pacienți decedați cu hepatită cronică HCVC recurentă după transplant hepatic, care aveau depresie. S-au depistat fragmente de ARN ale VHC. Acest fapt este în favoarea concepției că VHC prin neiroinvazie reprezintă un substrat biologic pentru tulburările neuropsihiatrice (inclusiv depresia) la pacienții cu HCVC [22].

Astfel, putem susține că existența hepatitei cronice virale reprezintă prin sine un factor psihologic stresant de inducere a tulburărilor psihosomatice (mai ales depresive), care deseori determină tabloul clinic și reduc calitatea vieții pacienților cu HC. În rezultat, stresul psihic cronic, îndelungat, implicând o multitudine de mecanisme fiziologice, cu participarea catecolaminelor, hormonilor hipofizari, neuropeptidelor, a mediatorilor-neurotransmițători, a sistemului imun, inevitabil intervine în patogeneza complicată a procesului hepatic. Iar procesele imunopatologice, care determină leziunile hepatice la bolnavii cu hepatite cronice virale, sunt capabile să moduleze activitatea sistemului serotoninergic, conducând spre tulburări afective. Totodată, suferința hepatică, prin intermediul sistemului de enzime MAO (localizate preponderent în ficat) și prin modularea activității triptofanpirolazei hepatice, de asemenea influențează metabolismul serotoninei. În plus, este posibilă și acțiunea directă a virusurilor hepatice asupra SNC, astfel formându-se un cerc vicios de interrelații psihosomatice.

Hepatitele cronice urmează să fie studiate în aspect psihosomatic, existând premise psihologice, psihofiziologice, imunologice, clinico-biologice pentru interacțiunea dintre stresul psihologic și modificările hepatice.

Scopul cercetării a fost studierea interacțiunilor umoral-metabolice și psihosomatice la pacienții cu hepatite cronice virale.

Material și metode

Au fost investigați prin metode clinico-paraclinice 147 pacienți cu vârsta medie de $37,29 \pm 0,89$ ani, cu hepatite cronice virale: B (35 – 23,81%), C (42 – 28,57%) și D (40 – 27,21%), B+C (26 – 17,69%), B+C+D (4 – 2,72%); femei 64, bărbați 83.

Tabloul clinic a fost analizat de pe pozițiile existenței sindroamelor astenic, algic, a simptomelor gastrointestinale etc. la momentul examinării și în aspect retrospectiv. La toți bolnavii au fost efectuate examene de laborator necesare stabilirii diagnosticului de hepatită cronică virală, care au inclus markerii virali pentru infecțiile VHB, VHC, VHD. De asemenea, au fost cercetați indicii biochimici ce caracterizează sindroamele hepatice de bază: citolitic (ALT, AST), colestatic (bilirubina totală și fracțiile, fosfataza alcalină, GGTP, colesterolul), imunoinflamator (analiza generală a sângelui, IgA, IgM, IgG, CIC, T-Ig), hepatopriv (albumina, protrombina).

Pentru elucidarea interacțiunilor psihosomatice la bolnavii incluși în studiu a fost apreciat statutul emoțional cu ajutorul chestionarelor speciale, care permit cuantificarea depresiei (testul Hamilton, HDRS-21). Calitatea vieții a fost evaluată cu ajutorul chestionarului SF-36.

Metodele speciale ale studiului includ parametrii ce caracterizează metabolismul serotoninei (serotonina și triptofanul în sânge, acidul 5-oxindolacetic în urină).

Toți parametrii studiați au fost comparați în funcție de: vârsta și sexul bolnavului, de factorul etiologic (tipul virusului), faza infecției virale, activitatea procesului hepatic, prezența dezechilibrului imunologic, prezența și gradul depresiei.

Rezultatele pacienților cu hepatite cronice virale au fost comparate cu parametrii similari în lotul-martor, care a fost constituit din 29 de persoane practic sănătoase, cu vârsta medie de $30,97 \pm 1,05$ ani.

Rezultate obținute

Testarea pacienților pe scara Hamilton a permis repartizarea lor, în funcție de rezultatele obținute, în următoarele loturi: lotul 0 – lipsa depresiei, 22 pacienți (14,97%), lotul 1 – depresie ușoară, 78 (53,06%), lotul 2 – depresie grad mediu, 37 (25,17%), lotul 3 – depresie severă, 10 (6,80%). Datorită numărului

mic de bolnavi cu depresie severă, pacienții din loturile 2 și 3 au fost reușiți (47 bolnavi cu depresie medie-severă).

Mai mult de o treime din pacienții cu HC virale – 38,78% (57) –, până la momentul depistării bolii nu au prezentat acuze (sau nu le-au dat importanță), considerându-se sănătoși. Cel mai frecvent sindrom prezent la momentul examinării persoanelor cu HC virale cu diferită vechime a diagnosticului a fost sindromul astenic – 144 cazuri (97,96%). Activitatea biochimică a procesului hepatic nu a influențat frecvența apariției simptomelor din cadrul sindromului astenic. Structura sindromului astenic s-a deosebit în funcție de existența și gradul depresiei: iritabilitatea a fost menționată mai frecvent la pacienții depresivi 93,60% (117) versus nondepresivi 45,45% (10) ($p < 0,001$); fatigabilitatea marcată era menționată mai des la persoanele depresive 39,20% (49) ($p < 0,001$) vs nondepressive 1,45% (1); tulburările de somn au fost prezentate mai frecvent de bolnavii cu HC virale cu depresie – 80,00% (100) – versus cei nondepresivi cu 27,27% (6) ($p < 0,001$). Manifestările vegetative, de asemenea, sunt caracteristice pentru sindromul astenic. Frecvența acestora a fost aproximativ aceeași în lipsa și în prezența depresiei.

Alt sindrom frecvent la pacienții cu hepatite cronice este sindromul gastrointestinal, determinat în 70,07% (103) cazuri. Simptomele gastrointestinale au inclus: meteorism, distensie epigastrică postprandială, eructații, pirozis, greață, vome, dereglări de scaun, garguiment intestinal, gust neplăcut în gură. Analiza comparativă a arătat o frecvență mai mare a simptomelor la bolnavii cu HC virale depresivi ($n=125$) versus cei nondepresivi ($n=22$): meteorism – 64,00% (80) vs 36,36% (8), $p < 0,05$; senzație de distensie în epigastru postprandial – 72,80% (91) vs 31,82% (7), $p < 0,001$; pirozis – 26,40% (33) vs 4,55% (1), $p < 0,001$. Eructațiile și scaunul frecvent au fost menționate numai de pacienții cu depresie în 16,00% (20) și 10,40% (13) cazuri.

Mai mult de jumătate – 71,43% (105) – din bolnavii cu HC virală, la internare, au prezentat dureri de intensitate diferită în hipocondrul drept. Apariția durerilor în abdomen la pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală este în legătură cu statutul emoțional. S-a apreciat apariția mai frecventă a durerilor în hipocondrul drept, stâng și în epigastru la pacienții cu hepatite cronice virale depresivi versus cei nondepresivi: 76,00% (95) vs 45,45% (10), $p < 0,01$; 36,00% (45) vs 13,64 (13), $p < 0,01$ și 39,20% (49) vs 13,64 (3), $p < 0,01$.

Astfel, tabloul clinic al bolnavilor cu hepatită cronică virală este dominat de sindromul astenic, dispeptic, dureri în hipocondrul drept și în epigastru,

care depind de existența și de expresivitatea depresiei, fiind foarte puțin influențate de sex, vârstă, de faza infecției virale și de activitatea biochimică a procesului hepatic.

Activitatea *enzimelor de citoliză* la pacienții cu HC virale a depășit semnificativ valorile depistate la persoanele sănătoase din lotul-martor: ALT ($1,64 \pm 0,12$ mmol/o.l), AST ($0,83 \pm 0,06$ mmol/o.l) versus ALT ($0,45 \pm 0,02$ mmol/o.l, $p < 0,001$) și AST ($0,20 \pm 0,01$ mmol/o.l, $p < 0,001$). În scopul studierii interacțiunilor psihosomatice în HC virale, diferiți parametri biologici și psihoemoționali au fost analizați în funcție de activitatea procesului hepatic. În baza valorilor transaminazelor s-au constituit 2 grupuri de pacienți: cu activitate minimală (ALT < 2N) ($n=64$) și cu activitate moderată-maximală (ALT > 2N) ($n=83$).

Markerii sindromului de *colestază* (ai bilirubinei totale și directe, FA, GGTP) în HC virale nu s-au deosebit în funcție de prezența și de gradul depresiei. Studiarea parametrilor *imunității umorale* în HC virale a evidențiat valori crescute de imunoglobuline, comparativ cu lotul-martor. Pacienții depresivi au avut concentrații de IgM mai crescute – $208,30 \pm 10,79$ mg% versus bolnavii nondepresivi – $137,64 \pm 15,77$ mg% ($p < 0,001$). Creșterea concentrației de IgA – $261,66 \pm 11,46$ mg% și IgG – $1774,59 \pm 57,39$ mg% în HC virale, comparativ cu lotul-martor – $217,28 \pm 9,16$ mg%, $p < 0,01$ și $1134,93 \pm 31,11$ mg%, $p < 0,001$, nu a avut interferențe cu statutul emoțional al pacienților. CIC erau veridic mai mari în HC virale – $156,33 \pm 20,54$ UDO, în comparație cu lotul-martor – $32,90 \pm 2,05$ UDO, $p < 0,001$. Creșterea CIC a fost mai importantă în prezența depresiei ($175,59 \pm 23,35$ UDO, $p < 0,001$) vs lipsa depresiei ($43,65 \pm 7,83$ UDO).

Dezechilibrul imunologic în HC virale ($n=99$) s-a exprimat și prin creșterea IIR (raportul limfocitelor Ttfr/Ttfs) – $15,69 \pm 2,00$, comparativ cu lotul-martor – $2,79 \pm 0,09$, $p < 0,001$. În lipsa depresiei, acesta este minimal ($7,29 \pm 3,65$), comparativ cu valorile mult crescute în lotul de pacienți depresivi ($17,07 \pm 2,22$, $p < 0,05$).

În lotul de bolnavi cu HC virale s-au determinat valori de *triptofan*, *serotonină* și *5-OIA* mai scăzute – $13,52 \pm 0,50$ mcM/l; $33,92 \pm 0,65$ mcg/l și $4,97 \pm 0,03$ mg/24 ore, comparativ cu lotul-martor – $21,02 \pm 0,96$ mcM/l, $p < 0,001$; $44,93 \pm 0,96$ mcg/l, $p < 0,001$ și $4,97 \pm 0,03$ mg/24 ore, $p < 0,001$. Scăderea valorilor parametrilor metabolismului serotoninei a fost condiționată de: activitatea procesului hepatic, prezența dezechilibrului iminologic, prezența și gradul depresiei.

În lipsa depresiei, serotonină, triptofanul și 5-OIA au fost comparabile cu cele din lotul-martor, iar la pacienții depresivi au constituit $32,31 \pm 0,66$

mcg/l, $11,79 \pm 0,42$ mcM/l, $p < 0,001$ și $4,42 \pm 0,06$ mcM/l, fiind semnificativ mai scăzute versus pacienții nondepresivi: $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$. Depresia ușoară s-a asociat cu indici mai favorabili (serotonina – $35,02 \pm 0,69$ mcg/l, triptofanul – $13,28 \pm 0,52$ mcM/l și 5-OIA – $4,64 \pm 0,07$ mg/24 ore), în comparație cu depresia moderată-severă ($27,81 \pm 1,04$ mcg/l, $p < 0,001$, $9,33 \pm 0,57$ mcM/l, $p < 0,001$ și $4,05 \pm 0,09$ mg/24 ore, $p < 0,001$).

În HC virale, depresia de diferit grad a fost apreciată la 125 (85,03%) bolnavi, în comparație cu lotul-martor – 13,79% (4) cazuri, $p < 0,001$. Scorul Hamilton mediu în HC virale ($14,65 \pm 0,53$ puncte) a depășit punctajul la persoanele sănătoase ($4,72 \pm 0,43$ puncte, $p < 0,001$). Printre factorii ce influențează apariția depresiei în HC virale au fost sexul feminin (punctaj depresiv mai înalt la femei – $16,25 \pm 0,77$ puncte versus bărbații – $13,44 \pm 0,71$ puncte, $p < 0,01$) și vârsta mai mare de 40 de ani (depresie mai frecventă 92,96% (66) și scor mai înalt la vârsta > 40 ani – $16,37 \pm 0,74$ puncte versus pacienții mai tineri – 77,63% (59), $p < 0,01$ și $13,04 \pm 0,72$ puncte, $p < 0,01$). Prezența dezechilibrului imunologic s-a asociat cu depresia mai frecventă, 98,53% (67), și un scor depresiv mai înalt – $17,81 \pm 0,71$ puncte în comparație cu lipsa dezechilibrului imunologic – 73,42% (58), $p < 0,001$ și $11,92 \pm 0,65$ puncte, $p < 0,001$.

Scorul total al *calității vieții* (SF-35) la pacienții cu HC virale a fost mai scăzut ($49,99 \pm 0,90$ puncte) în comparație cu lotul-martor ($74,90 \pm 1,09$ puncte, $p < 0,001$). Au fost analizați factorii cu influență asupra acestui indice. S-au determinat scoruri mai favorabile la bărbați ($52,95 \pm 1,11$ puncte) vs femeile ($46,08 \pm 1,34$ puncte, $p < 0,001$); la persoanele tinere ($52,61 \pm 1,27$ puncte) vs pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani ($47,22 \pm 1,19$ puncte, $p < 0,01$). Activitatea procesului hepatic nu a influențat indicii general al calității vieții. Bolnavii cu HC virale depresivi au acumulat scoruri SF-36 mai joase ($47,20 \pm 0,82$ puncte, $p < 0,001$), în comparație cu bolnavii nondepresivi ($65,67 \pm 0,88$ puncte), iar depresia ușoară ($n=77$) s-a asociat cu punctaje mai favorabile ($51,27 \pm 0,84$ puncte) decât depresia medie-severă ($n=47$) – $49,21 \pm 1,08$ puncte, $p < 0,001$.

Discuții

Ficatul, grație particularităților sale anatomo-fiziologice, este implicat în homeostază. Acest organ participă la reglarea metabolismelor proteic, lipidic, glucidic, hormonal, a tuturor substanțelor biologice active, este implicat în procesele imune [23]. La nivelul ficatului sunt localizate multiple sisteme enzimatice, care asigură funcția „misterioasă” a acestui laborator biologic. Din aceste considerente, orice

suferință hepatică poate să conducă la alterarea capacităților funcționale ale ficatului.

Pentru elucidarea interacțiunilor psihosomatice la pacienții cu hepatite cronice incluși în acest studiu ($n=147$), prin metode biochimice au fost apreciați parametrii ce caracterizează metabolismul serotoninei, deoarece serotonina reprezintă substratul neurochimic al depresiei [1, 14, 15], iar ficatul participă prin sistemele sale enzimatice la realizarea acestui metabolism [18]. În sângele integral s-a determinat concentrația serotoninei și a triptofanului, precursorul serotoninei, iar în urină s-a apreciat excreția nictimerală a metabolitului principal al serotoninei – acidul 5-oxiindolacetic (5-OIA).

La pacienții cu HC virale, nivelul mediu al serotoninei a fost mai scăzut versus persoanele sănătoase ($p < 0,001$), cantități subnormale apreciindu-se la circa jumătate dintre bolnavi (48,98%). Reducerea valorilor de serotonină, pe de o parte, este în legătură cu diminuarea concentrației precursorului ei, triptofanului, care de asemenea a fost mai joasă în HC virală versus controlul ($p < 0,001$), iar pe de altă parte, această reducere este cauzată de degradarea excesivă a serotoninei de către MAO.

Se cunoaște că serotonina (5-oxitriptamina) se sintetizează din triptofan ca urmare a proceselor de hidroxilare și decarboxilare, cu participarea enzimelor triptofanhidroxilaza și triptofandecarboxilaza. Aceasta este calea clasică de metabolizare a triptofanului [17]. Însă, în anumite situații, catabolismul triptofanului poate fi stimulat prin inducerea triptofanpirrolazei hepatice și a indoleamin-2,3-dioxygenazei, cu orientarea spre calea kinureninică de degradare, fără a se sintetiza serotonina [20]. Această perturbare a metabolizării triptofanului poate fi consecința diferitor stări patologice, cum ar fi stresul și implicarea axului hipotalamo-pituitar-adrenal [24], existența proceselor inflamatorii și tulburările statutului imun [11, 20], patologia ficatului (mai ales în prezența sindromului de citoliză) [3].

Analiza rezultatelor studiului prezent a constatat interferențe ale activității procesului hepatic cu valorile triptofanului și ale serotoninei. Creșterea activității hepatocitolitice s-a soldat cu reducerea nivelului serotoninei, cauzată de scăderea concentrației precursorului ei în sângele bolnavilor cu HC. Tendința spre dereglare a metabolismului serotoninei în procesele hepatice active prin degradarea triptofanului pe cale alternativă (posibil kinureninică) se reflectă și prin frecvența mai mare a depistării valorilor subnormale ale triptofanului și serotoninei la pacienții cu activitate moderată-maximală – 48,19% (40) și 60,25% (50) versus activitatea minimală – 29,69% (19) și 34,38% (22), $p < 0,05$ și $p < 0,001$. De asemenea,

și valorile medii ale serotoninei și triptofanului sunt mai reduse la pacienții cu activitate minimală, versus activitatea moderată-maximală ($p < 0,05$ și $p < 0,05$).

A fost arătat că concentrația serotoninei în creier scade odată cu reducerea cantității ei și a triptofanului în sângele circulant [24]. Opiniile savanților referitor la posibilitatea existenței paralelismului între cantitatea de serotonină din țesutul cerebral și nivelul ei în sânge [10, 14, 25] au servit ca bază pentru cercetarea serotoninei, a precursorului și metabolitului ei la pacienții cu HC virale, în scopul elucidării interacțiunilor statutului lor afectiv cu starea funcțională a ficatului.

În acest context, rezultatele obținute în cercetarea prezentată au susținut pozițiile expuse anterior. Astfel, în lipsa depresiei, acești parametri au avut valori aproximativ similare cu cele obținute în lotul-martor. La bolnavii depresivi, însă, indicii ce caracterizează metabolismul 5-hidroxitriptaminei (triptofanul, serotonina, 5-OIA) au fost veridic mai scăzuți versus controlul ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) și versus lotul fără depresie ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). În prezența depresiei au fost determinate frecvent cifre subnormale ale acestor parametri – 47,20%; 57,60%, 42,40%. Iar bolnavii cu HC virale nondepresivi în totalitate (100%) au avut niveluri normale de triptofan și serotonină. Repartizând contingentul pacienților depresivi conform gradului depresiei, s-a observat că nivelul triptofanului, serotoninei și 5-OIA scade odată cu amplificarea simptomatologiei depresive ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Evidențiind mecanismele cu contribuție asupra modificării indicilor ce caracterizează metabolismul serotoninei la pacienții cu HC virale depresivi, observăm că acest contingent de bolnavi se caracterizează prin tulburări mai accentuate ale verigilor imunității. Chiar dacă activitățile enzimelor de citoliză au fost aproximativ similare în loturile de pacienți cu și fără depresie, reducerea parametrilor sistemului serotoninic în prezența depresiei totuși sugerează importanța hepatocitolizei în menținerea depresiei.

Impactul aspectului psihosomatic al hepatitelor cronice virale este mare și din punctul de vedere al reducerii calității vieții (QL) bolnavilor [6, 7, 22], deoarece anume tulburările afective condiționează scăderea QL în hepatele cronice [26].

Rezultatele studiului nostru au confirmat că și calitatea vieții la pacienții cu HC virale depinde de statutul emoțional (prezența și gradul depresiei). La bolnavii cu HC virale depresivi s-a determinat reducerea indicelui integral al calității vieții și în toate 8 domenii ale chestionarului SF-36, comparativ cu pacienții cu HC virale nondepresivi. Diminuarea punctajelor scârilor ce caracterizează calitatea vieții

a fost mai exprimată în depresia moderată-severă decât în depresia ușoară.

Pentru aprecierea rolului serotoninei în patogeniza tulburărilor psihice, în mod ideal, ar fi necesară studierea metabolismului ei la nivelul SNC. Dar aceasta este posibilă doar în condiții de experiment pe animale de laborator. Cel mai bine modelul sinapsei serotoninergice, care reflectă metabolismul central al serotoninei, poate fi studiat în trombocite, deoarece proteina transportoare de 5-HT în trombocite are multe proprietăți comune cu cea din SNC [27]. Unele cercetări arată scăderea concentrației serotoninei în trombocitele pacienților depresivi [14, 10], dar reducerea serotoninei poate fi apreciată și în sângele integral [25].

Leziunile hepatice din cadrul hepatitelor virale în mare măsură sunt rezultatul acțiunilor mediate imun [19]. Rezultatele acestui studiu arată că pentru pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală este caracteristică creșterea concentrației IgA, IgM, IgG versus grupul de control ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Depresia la bolnavii cu HC virale a fost acompaniată de majorarea IgM versus pacienții cu HC nondepresivi ($p < 0,001$).

Complexele imune circulante determină afectarea extrahepatică în hepatitele virale. La pacienții cu hepatite cronice virale acestea sunt mai înalte decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$). În prezența dezechilibrului imunologic depresia s-a apreciat mai des, comparativ cu bolnavii fără dezechilibru imunologic ($p < 0,001$). Iar modificările în imunogramă de tip autoimun s-au asociat cu scoruri Hamilton mai înalte versus lipsa acestora ($p < 0,001$).

Legătura dintre sistemul imun și creier este mediată de citokine, acestea fiind considerate substrat patofiziologic al depresiei, atât în depresiile ce acompaniază bolile somatice, cât și în depresiile nelegate de boala somatică (episodul depresiv major, distimia) [12]. Numeroși autori consideră că citokinele afectează structurile cerebrale implicate în depresie (axa hipotalamo-pituitar-adrenală) și induc tulburări în metabolismul monoaminergic (inclusiv al serotoninei) [3, 11, 20].

Astfel, putem presupune că mecanismele imunopatologice din infecția cu virusurile hepatice contribuie la dezvoltarea și menținerea reacțiilor psihosomatice depresive, interferând cu dereglările sistemului serotoninic induse de disfuncția hepatică.

Așadar, pacienții cu HC virale sunt supuși acțiunii factorilor stresanți legați de prezența bolii, capabili să inducă reacții depresive. Acestea, prin mecanisme neuromorale și imune, intervin în patogeniza complicată a procesului hepatic. Totodată, afectarea imună a ficatului induce modularea

activității enzimelor implicate în metabolismul serotoninei, iar insuficiența sistemului serotoninic favorizează și menține depresia la acești pacienți. Astfel, la pacienții cu HC virale se formează un cerc vicios de interacțiuni psihosomatice.

Concluzii

A fost determinată existența interacțiunilor dintre statutul emoțional al pacienților cu hepatite cronice virale și expresivitatea tabloului clinic. Au fost stabilite legături ale metabolismului serotoninei cu dezechilibrul imunologic și cu activitatea procesului hepatic. Prezența depresiei a dus la scăderea calității vieții pacienților.

Bibliografie

- Kielcolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F., Glaser R. *Psychoneuro-immunology and Psychosomatic Medicine: Back to the Future*. In: Psychosomatic Medicine, 2002; nr. 64, p. 15-28.
- Moraska A., Campisi J., Nguyen K.T. et al. *Elevated IL-1 β contributes to antibody suppression produced by stress*. In: J. Appl. Physiol., 2002; nr. 93, p. 207-215.
- Schrocksnadel K., Widner B., Bergant A. et al. *Tryptophan degradation during and after gestation*. In: Adv. Exp. Med. Biol., 2003; nr. 527, p. 77-83.
- Lang C.A., Battistutta D., Garrett L.E. et al. *Symptoms and symptom clusters in people living with chronic hepatitis C infection*. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003, nr. 18 (2), p. B85.
- Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Москва, 2001, 252 с.
- Romanciuc I., Lupașco I., Dumbrava V.T. *De ce depinde calitatea vieții la pacienții cu hepatite cronice virale?* În: Curierul Medical, 2012; nr. 3(327), p. 222-224.
- 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.
- Modell S., Ising M., Lauer C.I., Holsboer F. *The Munich vulnerability study on affective disorders: neurobiological and psychometric risk factors*. In: Am. Jour. of Medical Genet., Neuropsychiatric Genetics, 2001, nr. 105 (7), p. 596-628.
- Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях*. В: Психиатрия и психофармакотерапия, 2002, № 4 (1), с. 27-34.
- Pivac N., Jacoveljevich M., Muk-Seler D. et al. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentration in depressed patients*. In: Psychiatry Res., 1997; nr. 73(3), p. 123-132.
- Lapin I.P. *Neurokynurenins (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety*. In: Adv. Exp. Med. Biol., 2003; nr. 527, p. 121-125.
- Pollak Y., Yrmiya R. *Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for "depression due to a general medical condition", immunotherapy and antidepressive treatment*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; nr. 5(4), p. 389-399.
- Sheridan J.F., Dobbs C., Jung I. et al. *Stress-induced Neuroendocrine Modulation of Viral Pathogenesis and Immunity*. In: Annals of the N-York Academy of Sciences, 1998; nr. 840, p. 803-808.
- Maruzziti D., Presta S., Silvestry S. et al. *Platelet markers in suicide attempters*. In: Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1995; nr. 19(3), p. 375-383.
- Naughton M., Mulrooney J.B., Leonard B.E. *A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders*. In: Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2000; nr. 15(6), p. 397-415.
- Sen S., Brumeister M., Ghosh D. *Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits*. In: Am. J. of Med. Genet. Part B: Neur. Gen., 2003; 127B; 1, p. 85-89
- Громова Е.А. *Серотонин и его роль в организме*. Москва, 1966, с. 179.
- Vignau J., Jacquemont M.C., Lefort A. *Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in serum by HPLC with UV and fluorescence detection*. In: Biomed. Chromatogr., 2004 Dec.; nr. 18(10), p. 872-874.
- Dumbrava V.A., Țurcan S. *Deregările imune în bolile ficatului și corecția lor*. Chișinău, 2001, 30 p.
- Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; nr. 5(4), p. 375-388.
- Forton D.M., Tazlor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection*. In: J. Viral. Hepat., 2003, nr. 10 (2), p. 81-86.
- Cutler N., Ac L. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. January 19, 2009. http://www.hepatitiscentral.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
- Dumbrava V.A. *Bolile cronice difuze ale ficatului și diabetul zaharat: explorări clinice, de laborator și instrumentale*. Autoreferatul tezei de d.h.ș.m., Chișinău, 1993, 72 p.
- Russo S., Kema I.P., Fokkema R. et al. *Tryptophan as a Link between Psychopathology and Somatic States*. In: Psychosomatic Medicine, 2003; nr. 65, p. 665-671.
- Clearre A.J. *Reduced whole blood serotonin in major depression*. In: Depres. Anxyety, 1997; nr. 5(2), p. 108-111.
- Gallegos-Orozco J.F. 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.
- Kaiser R., Muller-Oerlinghausen B., Filler D. et al. *Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter*. In: Am. J. Med. Gen., 2002; nr. 114(3), p. 323-328.

Inna Vengher,

Laboratorul Gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu

Tel.: 022 205539; 069 053013

E-mail: inna.vengher@gmail.com

PATOLOGIA TIROIDIANĂ INDUSĂ DE TRATAMENTUL CU INTERFERON

Zinaida ALEXA¹, Inga CEBOTARI¹, Zinaida ANESTIADI¹, Dumitru HAREA¹, Vasile ANESTIADI²,

¹Catedra Endocrinologie, USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul endocrinologic, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Thyroid disorders associated with interferon based therapies

Interferon-alpha (IFN α) is the cornerstone therapeutic agent for chronic hepatitis infection. A major and common adverse effect of this treatment is the development of thyroid disease during therapy. The prevalence of thyroid disease during IFN treatment is extremely variable, ranging between 1 and 35%. Interferon induced thyroiditis (IIT) can be classified as autoimmune type (Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and the production of thyroid autoantibodies (TAb's) without clinical disease) and non-autoimmune type (destructive thyroiditis and non-autoimmune hypothyroidism). The etiology of IIT is unknown and may be secondary to immune modulation by IFN α and/or direct effects of interferon on the thyroid. We describe two patients with diffuse goiter and hypothyroidism associated with chronic hepatitis infection and interferon based therapies. In this way, we consider that early detection and therapy of these conditions is important in order to avoid complications of thyroid disease.

Keywords: *interferon, thyroiditis, Graves' disease, hypothyroidism*

Резюме

Патология щитовидной железы, вызванная интерфероном

Интерферон- α (ИФН- α) является препаратом первого выбора в лечении хронического вирусного гепатита. Несмотря на свою эффективность, лечение ИФН- α часто вызывает патологию щитовидной железы. Распространенность данной патологии варьирует от 1 до 35%. Тиреоидиты, спровоцированные ИФН- α , делятся на аутоиммунные (болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото и ассимтоматическое выделение антититиреоидных антител) и неаутоиммунные (деструктивный тиреоидит и неаутоиммунный гипотиреоз). Этиология тиреоидита, вызванного ИФН- α , остаётся неизвестной, возможно, являясь последствием иммунных реакций и/или прямым побочным действием ИФН- α на клетки щитовидной железы. В статье описываются два случая лечения вирусного хронического гепатита ИФН- α осложненные: один – диффузным токсическим зобом, другой – гипотиреозом. В заключение, выявление дисфункции щитовидной железы посредством определения гормонального статуса является обязательным в случае приёма ИФН- α .

Ключевые слова: *интерферон, тиреоидит, болезнь Грейвса, гипотиреоз*

Introducere

Medicamentele pot afecta statutul funcțional tiroidian prin numeroase căi. Ele pot influența homeostazia tiroidiană la orice nivel, de la sinteză, secreție, transport până la acțiunea hormonului pe organul-țintă, ducând la exces sau deficit hormonal. Disfuncția tiroidiană se poate dezvolta la pacienții cu maladii inflamatorii cronice sau cu tumori care primesc tratament îndelungat cu citokine. Cea mai frecventă indicație pentru tratamentul cu IFN α sunt hepatitele virale cronice. Deși eficiența terapiei cu interferoni este indubitabilă, nu pot fi trecute cu vederea efectele adverse ale acestei terapii.

Tiroidita este una din cele mai frecvente reacții adverse ale terapiei cu IFN α . Administrarea interferonilor (alfa și beta) se asociază atât cu hiper- cât și cu hipofuncția glandei tiroide [6]. În plus, este cunoscut că IFN duc la apariția sau creșterea titrului autoanticorpilor tiroidieni, frecvent fără a fi însoțită de manifestări clinice. La 20% din pacienți IFN α se asociază cu dezvoltarea anticorpilor antitiroperoxidază (anti-TPO), unii au hipertiroidism tranzitor, alții – hipotiroidism tranzitor, iar uneori pot fi ambele prezente [1].

Întreg spectrul patologieilor autoimune tiroidiene a fost observat la pacienții aflați sub tratament cu interferon: boala Graves, tiroidita Hashimoto și prezența anticorpilor tiroidieni fără manifestări clinice [10]. Boala Graves și tiroidita Hashimoto sunt ambele caracterizate de formarea limfocitelor T tiroid-reactive, care infiltrează glanda tiroidă. În boala Graves, majoritatea limfocitelor T suferă o diferențiere în Th2 și activează limfocitele B, care produc anticorpi stimulatori contra receptorului pentru TSH. Aceștia din urmă sunt semnul distinctiv al bolii Graves și stimulează tiroida, cauzând tireotoxicoză [4].

În cazul tiroiditei Hashimoto apare transformarea în Th1 a limfocitelor T care infiltrează tiroida, fapt care induce apoptoza celulelor foliculare tiroidiene și hipotiroidia clinică sau subclinică [13]. În timp ce etiologia lor este necunoscută, maladiile autoimune tiroidiene sunt considerate niște procese complexe cauzate de interacțiunea dintre genele de susceptibilitate și factorii negeneticici. Printre factorii de mediu implicați în etiologia patologieilor autoimune tiroidiene sunt hepatitele virale [15] și terapia cu interferon alfa.

Întrădevar, terapia cu IFN α la pacienții cu hepatite virale este strâns asociată atât cu boala Graves, cât și cu tiroidita Hashimoto, precum și cu producerea anticorpilor tiroidieni fără manifestări clinice.

A fost propusă o nouă clasificare pentru tiroiditele induse de interferoni (TII): TII autoimună și TII nonautoimună. TII autoimună include boala Graves, tiroidita Hashimoto și producerea anticorpilor antiti-

roidieni fără manifestări clinice, în timp ce TII nonautoimună include tiroidita distructivă și hipotiroidia nonautoimună [5].

Cazul 1. Pacienta M. N., în vârstă de 44 ani, este bolnavă de hepatită cronică de etiologie virală B+D din 1989, activitatea bolii fiind minimală. În iulie 2014 a fost inițiat tratamentul cu interferon pegylat alfa-2a (IFNα). Anterior tratamentului și după 3 luni de antivirale, dozările hormonale tiroidiene erau în limitele normei (vezi tabelul).

Dinamica valorilor hormonale

Denumirea analizei	Dinamica valorilor hormonale:					Interval de referință
	12.06. 2014 Rezultat	26.09. 2014 Rezultat	19.12. 2014 Rezultat	16.01. 2015 Rezultat	24.04. 2015 Rezultat	
Total T ₃ , nmol/L	2.0	1.60	6.62	-	4.71	1.2-2.8
Total T ₄ , nmol/L	117.96	148	279	-	158	60-160
TSH μIU/mL	1.64	2.00	0.005	0.005	0.004	0.17-4.05
anti-TPO, IU/mL	7.71	< 10	31.4	-	24	0-40
fT ₄ , pmol/L				43.38	17,9	10.6-22.7
TRab, IU/L				10.68		≤ 1.75

11.07.2014 – Începutul tratamentului antiviral cu peginterferon alfa-2a (Pegasys)

Începutul terapiei cu tirozol 30 mg

După 4 luni de la inițierea terapiei cu IFNα (noiembrie 2014), s-a adresat la medic cu următoarele acuze: dispnee la efort fizic moderat, palpitații cardiace ce apar preponderent la efort, scădere ponderală de aproximativ 15 kg în ultimele 4 luni, slăbiciune musculară în mușchii proximali, nervozitate, labilitate emoțională, insomnie, fatigabilitate, presiune retroorbitală, vedere încețoșată, scăderea acuității vizuale, diplopie, oboseală vizuală.

Examenul obiectiv a evidențiat: stare generală gravă, pacienta normoponderală (IMC = 24.8 kg/m²), tegumentele calde, umede, edeme periorbitale și gambiene bilaterale, hiperkinezie, tremorul mâinilor, fragilitatea părului și unghiilor, TA = 110/70 mm Hg, FCC = 108 bpm, zgomote cardiace sonore, ritmice, tahicardice. Glanda tiroidă s-a dovedit a fi mărită în dimensiuni gradul II, consistență elastică, indoloră la palpare, mobilă.

A fost examinat statutul hormonal, apreciindu-se valori crescute ale hormonilor tiroidieni (vezi tabelul).

Ultrasonografia glandei tiroide a depistat un volum al lobului drept de 7,09 cm³, al lobului stâng – de 6,63 cm³, istm de 4,1 mm, glanda cu structură omogenă, contur regulat, vascularizarea parenchimului ușor accentuată în lobul stâng, ganglionii limfatici regionali de formă ovală, ușor măriți în dimensiuni.

Se evidențiază hipertrofia moderată a glandei.

Scintigrafia glandei tiroide relevă localizare tipică, formă bilobată mărită în dimensiuni moderat asimetric (L>S), Tc uptake general crescut – 5,43% (norma 0,8–2,0%), cu redistribuție neomogenă în ambii lobi. Acumularea Rpf mai intens se determină în LD 3,07% și LS 2,36%. În concluzie, imagine caracteristică pentru gușă difuză toxică.

Această pacientă a dezvoltat tireotoxicoză în timp ce administra tratament cu interferon alfa. S-a stabilit diagnosticul de gușă difuză toxică, gradul II, apărută pe fundal de tratament antiviral cu interferon pegylat alfa-2a, deoarece pacienta avea: 1) semne clinice de tireotoxicoză cu gușă difuză și edeme periorbitale; 2) nivele crescute ale hormonilor tiroidieni și nivele nedetectabile ale TSH; 3) captare difuz sporită la scintigrafie; 4) titru crescut al anticorpilor contra receptorului TSH. După confirmarea diagnosticului, tratamentul cu Pegasys (IFNα) a fost întrerupt.

După confirmarea tireotoxicozei, a fost inițiat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, și anume tiamazol, β-adrenoblocante neselective și glucocorticoizi – prednisolon, cu recomandarea controlului repetat la fiecare 2 luni.

Pacienta s-a prezentat la control repetat după 4 luni de tratament. Se constată menținerea valorilor serice crescute ale hormonilor tiroidieni, cu tendință spre normalizare și valori abia detectabile ale TSH (0,004 μIU/mL).

Cazul 2. Pacienta C.V., în vârstă de 52 de ani, se adresează la medic cu următoarele acuze: slăbiciuni, somnolență, scăderea memoriei, edem periorbital, pastozitatea feții, scăderea tembrului vocii, scăderea auzului. Simptomele enumerate au debutat în iunie 2013, după 8 luni de la inițierea tratamentului cu IFNα. Pacienta nu a avut antecedente de boli tiroidiene sau istoric familial relevant pentru patologie tiroidiană.

Anamneza patologică indică prezența hepatitei cronice de etiologie virală B+D, HBV din 1990, iar HDV pozitiv din 2012, activitatea bolii fiind minimă. În octombrie 2012 a început tratamentul antiviral cu interferon pegylat alfa-2a (Pegasys).

Examenul obiectiv a constatat starea pacientei gravă, pacienta normoponderală (IMC = 21.8 kg/m²), pielea caldă, palidă, de umiditate obișnuită, TA = 130/80 mmHg, FCC = 64 bpm, zgomote cardiace sonore, ritmice. Glanda tiroidă este mărită în dimensiuni gradul II, consistență dur-elastică, indoloră, mobilă.

Dozările hormonale: TSH – 96 (0,17-4,05 μIU/mL), fT₄ – 9,3 (10,6-22,7 pmol/L), anti-TPO – 1785 (0-40 IU/mL) au relevat prezența hipotiroidiei primare decompensate pe fundal de tiroidită autoimună.

La ultrasonografia glandei tiroide au fost apreciate dimensiunile: lobul drept 15,6x14,7x40,0 mm, lobul stâng 16,5x16,2x42,0 mm, istmul 4,0 mm; conturul glandei neregulat, ecogenitate difuz scăzută, structură pseudonodulară, neomogenă.

În baza acuzelor, anamnesticii, examenului fizic și paraclinic a fost stabilit diagnosticul de hipotiroidie primară pe fundal de tiroidită autoimună, cauzată de tratament antiviral cu interferon pegylat alfa-2a (IFN α).

După stabilirea diagnosticului s-a inițiat tratamentul de substituție cu levotiroxină. La control repetat la 1 lună de tratament s-a examinat TSH – 1,4 μ U/mL, cu reducerea dozei de levotiroxină până la doza de susținere. Tratamentul cu Pegasys a fost continuu.

Discuții

Înainte de inițierea terapiei cu IFN α , este recomandabilă evaluarea funcției glandei tiroide (TSH, FT4), a markerilor autoimunității (anti-TG, anti-TPO) și să se efectueze ultrasonografia glandei tiroide, pentru depistarea disfuncțiilor tiroidiene preexistente. Luând în considerație importanța tratamentului cu IFN α la pacienții cu hepatite cronice virale, o disfuncție tiroidiană preexistentă nu este o contraindicație pentru terapia antivirală. Tratamentul cu IFN α trebuie inițiat după o corecție adecvată a disfuncției tiroidiene existente.

În timpul tratamentului cu IFN α , evaluarea concentrațiilor serice ale TSH trebuie efectuată la fiecare 8-12 săptămâni. Este bine-venit de a identifica pacienții cu hipotiroidie la care semnele clinice sunt deseori șterse și mascate de boala hepatică preexistentă și de fatigabilitatea indusă de tratamentul cu interferoni [9]. Nu avem suficiente date de literatură și experiență personală pentru a sugera timpul oportun pentru testarea funcției tiroidiene cu scop de identificare a tuturor pacienților ce dezvoltă tireotoxicoză. Totuși, urmează a determina valorile serice ale TSH cu aceeași frecvență, precum și a măsura concentrațiile serice ale FT4 și FT3, dacă nivelul TSH e scăzut. Deoarece tireotoxicoza distructivă este, de obicei, ușoară, ea probabil nu va fi diagnosticată clinic. Totuși, prezența simptomelor de tireotoxicoză trebuie să pună în gardă medicul și să-l facă să evalueze funcția tiroidei.

La pacienții care dezvoltă hipotiroidie în timpul tratamentului cu IFN α , terapia substitutivă cu levotiroxină este indicată fără necesitatea de a întrerupe terapia cu interferon. La finalizarea tratamentului cu IFN α , terapia cu levotiroxină poate fi întreruptă, deoarece hipotiroidismul poate fi reversibil chiar și în cazurile severe [11]. Totuși, pacienții cu anticorpi anti-tireoglobulinici și anti-TPO pot prezenta, mai

probabil, o hipotiroidie permanentă și, astfel, întreruperea tratamentului cu levotiroxină poate să nu fie indicată.

Când tireotoxicoza distructivă a fost stabilită, tratamentul cu agenți β -blocanți este indicat cu scopul de a controla simptomele și semnele tireotoxicozei. La fel precum în alte forme de tireotoxicoză distructivă, cum ar fi tiroidita subacută dureroasă și tireotoxicoza tip 2 indusă de amiodaronă, în cazul dat poate fi eficace terapia cu corticosteroizi [2, 7]. S-a încercat întreruperea tratamentului cu IFN α la pacienții cu tireotoxicoză distructivă interferon indusă. Acești pacienți au fost tratați cu 4-16 mg de metilprednisolon pe zi sau lăsați fără tratament, ambele grupuri ajungând la eutiroidie la 6 luni după debutul tireotoxicozei distructive [8]. Tratamentul tireotoxicozei distructive cu β -blocanți este, de obicei, suficient și terapia cu IFN α poate fi continuată. Totuși, dacă simptomele și semnele nu sunt bine controlate de β -blocanți și tireotoxicoza persistă, se recomandă întreruperea tratamentului cu IFN α , cu toate că datele de literatură nu arată că această abordare ar influența evoluția naturală a maladiei.

Reevaluarea funcției tiroidiene trebuie efectuată la 4-6 săptămâni după întreruperea tratamentului cu IFN α și dacă funcția tiroidiană revine la normal sau dacă se dezvoltă hipotiroidismul care este tratat cu levotiroxină, terapia cu citokine trebuie reinițiată. Decizia de a reîncepe tratamentul cu interferoni după cedarea tireotoxicozei este susținută de faptul că un răspuns antiviral stabil este mai probabil atunci când este menținută o aderență completă la tratamentul prescris.

Abordarea pacienților cu boala Graves este diferită față de cea a pacienților cu tireotoxicoză distructivă. La bolnavii cu hipertiroidism Graves ușor, tratamentul cu IFN α trebuie continuat concomitent cu administrarea medicamentelor antitiroidiene în doze joase, cu scopul de a controla producerea excesivă de hormoni tiroidieni. La pacienții cu tireotoxicoză severă, anularea IFN α pare a fi indicată din mai multe motive. Remisiunea bolii Graves este puțin probabilă și din această cauză vor fi necesare doze mari de antitiroidiene pentru a controla tireotoxicoza [3, 14]. Dozele mai mari pot afecta funcția ficatului, precum și pot scădea numărul leucocitelor polimorf nucleate. În special, timpul de obținere a remisiunii bolii Graves cu antitiroidiene este mare și poate surveni o recidivă a tireotoxicozei. Din cauza acestor probleme, tratamentul radical al bolii Graves cu iod radioactiv sau prin tiroidectomie, urmată de tratament substitutiv cu levotiroxină, poate constitui o soluție optimă, în special dacă pacientul necesită tratament continuu sau reinițierea tratamentului cu IFN α [12].

Concluzii

Depistarea și tratamentul timpuriu al disfuncțiilor tiroidiene sunt importante pentru a evita complicațiile acestora. Patologia tiroidiană clinică apare la circa 15% din pacienții aflați la tratament cu IFNa. Astfel, este recomandabilă evaluarea funcției tiroidiene și a anticorpilor înainte, în timpul și după terapia cu interferon, cu scop de a preveni orice complicație asociată, cum ar fi aritmiile cardiace, care pun în pericol viața pacientului.

Bibliografie

1. Baudin E., Marcellin P., Pouteau M. et al. *Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1993; nr. 39, p. 657-661.
2. Bogazzi F., Bartalena L., Cosci C., Brogioni S., Dell'Unto E., Grasso L., Aghini-Lombardi F., Rossi G., Pinchera A., Braverman L.E., Martino E. *Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; nr. 88, p. 1999-2002.
3. Cooper D.S. *Hyperthyroidism*. In: Lancet, 2003; nr. 362, p. 459-468.
4. Davies T.F. *Graves' Diseases: Pathogenesis*. In: Braverman L.E., Utiger R. D., editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 518-530.
5. Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y. *The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification*. In: Hepatology, 2006; nr. 43(4), p. 661-672.
6. Meier C.A., Burger A.C. *Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism*. In: Braverman L.E., Utiger R.D. ed. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Lippincott Williams and Wilkins. 2005; p. 229-246.
7. Minelli R., Roti E. *Interferone e tireopatie*. In: Endocrinologo, 2000; nr. 1, p. 63-68.
8. Minelli R., Valli M.A., Di Seclì C., Finardi L., Chiodera P., Bertoni R., Ferrari C., Coiro V., Sacconi Jotti G., Del-signore R. *Tireotossicosi distruttive da IFN in pazienti con epatite da HCV: confronto tra terapia steroidea e nessuna terapia*. Proc Annual Meeting of the Giornate Italiane della Tiroide, Chieti November 27-29, 2003.
9. Ning Q., Brown D., Parodo J., Cattral M., Gorczyński R., Cole E., Fung L., Ding J.W., Liu M.F., Rotstein O., Phillips M.J., Levy G. *Ribavirin inhibits viral induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response*. In: J. Immunol., 1998; nr. 160, p. 3487-3493.
10. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. *Interferon induced Autoimmune Thyroid Disease (AITD): a model for human autoimmunity*. In: Autoimmun. Rev., 2004; nr. 3, p. 388-393.
11. Sato K., Miyakawa M., Demura H. *Reversible, extremely severe hypothyroidism in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon*. In: Thyroid, 1996; nr. 6, p. 249-252.
12. Singer P.A., Cooper D.S., Levy E.G., Ladenson P.W., Braverman L.E., Daniels G., Greenspan F.S., McDougall

I.R., Nikolai T.F. *Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism*. In: JAMA, 1995; nr. 8, p. 808-812.

13. Tomer Y., Villanueva R. *Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link?* In: Am. J. Med., 2004; nr. 117, p. 60-61.
14. Weetman A.P. *Graves' disease*. In: N. Engl. J. Med., 2000; nr. 343, p. 1236-1248.
15. Weetman A.P. *Chronic autoimmune thyroiditis*. In: Braverman L.E., Utiger R.D., eds. *Werner and Ingbar's The thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, p. 721-732.

Zinaida Alexa, dr. med., asist. univ.,
Catedra Endocrinologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022205538; 069159440
E-mail: alexazinaida@yahoo.com

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ И ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Н.Г. ВИРСТЮК, Н.Р. СЕНЮТОВИЧ,
Ивано-Франковский национальный
медицинский университет, Украина

Summary

Patogenetic importance of fibroblastic growth factor and vasculoendothelial growth factor in patients with non-alcoholic steatohepatitis on the ground of metabolic syndrome and chronic non-calculous cholecystitis

According to the results of full clinical and biochemical examination of 72 patients with chronic non-calculus cholecystitis with obesity – in 34,7% non-alcoholic steatohepatitis and in 65,3% – non-alcoholic steatohepatitis was revealed. Besides, non-alcoholic steatohepatitis was revealed in 76,9% of patients without metabolic syndrome; non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome (89,1%), who had more obvious changes of indices of functional liver state and lipidic blood spectrum. This is characteristic of the majority of patients with non-alcoholic steatohepatitis on the ground of metabolic syndrome the increasing of fibroblastic growth factor (FGFb) in blood and vasculoendothelial growth factor (VEGF) which proves the activation of fibroseformation, angiogenesis changes and progressing of the disease. The revealed relations between increase of FGFb and VEGF in blood and activity of inflam-

matory process and index HOMA-IR, which indicates the role of inflammatory process and expressing of metabolic syndrome in progressing of non- alcoholic steatohepatitis.

Keywords: *non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, vasculoendothelial factor, fibroblastic growth factor*

Резюме

В результате общеклинического и биохимического обследования 72 больных хроническим некалькулезным холециститом с ожирением в 34,7% случаев обнаружен неалкогольный стеатогепатоз, в 65,3% – неалкогольный стеатогепатит. Неалкогольный стеатогепатоз был обнаружен преимущественно (76,9%) у больных без метаболического синдрома, а неалкогольный стеатогепатит – у больных с метаболическим синдромом (89,1%), у которых были более выражены изменения показателей функционального состояния печени и липидного спектра крови. Для подавляющего большинства больных с диагностированным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне метаболического синдрома характерным является увеличение в крови содержания фактора роста фибробластов (ФРФб) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), который свидетельствует об активации фиброобразования, изменении ангиогенеза и прогрессировании заболевания. Обнаружены взаимосвязи между увеличением содержания в крови ФРФб и ВЭФР, а также активностью воспалительного процесса и показателем HOMA-IR, который указывает на роль воспалительного процесса и выраженности метаболического синдрома в прогрессировании НАСГ.

Ключевые слова: *неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, васкулоэндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов*

Введение

Актуальность проблемы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) обусловлена ростом заболеваемости и распространенности заболевания, способностью к прогрессирующему течению и развитию фиброза и цирроза печени [2]. В экспериментальных условиях доказано, что фактор роста фибробластов (ФРФб) и васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) владеют выраженными профиброгенными и проангиогенными свойствами [6, 9, 11]. Регуляция фиброгенной активности звездчатых клеток осуществляется по аутокринному механизму [12]. Провоспалительные цитокины, в частности туморнекротизирующий фактор альфа (TNF α), интерлейкин-1 (IL-1), которые продуцируются мононуклеарными фагоцитами, готовят звездчатые клетки к фиброгенному ответу на ростовые факторы [7, 10]. Ростовые цитокины, такие как трансформирующий фактор роста, ФРФб, инсулиноподобный фактор роста и тромбозитарный фактор роста, усиливают

синтез коллагена [1, 3]. Фиброзообразование в печени непременно сопровождается сосудистой реконструкцией с капилляризацией синусоидов с непосредственным участием ВЭФР [4, 5, 8].

Целью работы было изучение изменений содержания ВЭФР и ФРФб в крови больных НАСГ на фоне метаболического синдрома (МС) и хронического некалькулезного холецистита (ХНХ).

Материалы и методы

Было обследовано 72 больных ХНХ с ожирением; 18 мужчин и 42 женщины в возрасте 35-59 лет. Диагноз ХНХ базировался на анализе клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Состояние желчного пузыря и печени оценивалось по результатам ультразвукового исследования. Для оценки ожирения проводили антропометрические исследования с определением индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле Кетле ($ИМТ = МТ / P^2$, где $МТ$ – масса тела, кг; P – рост, м). Для выяснения типа ожирения рассчитывали соотношение окружности талии к объему бедер.

Для контроля углеводного обмена натощак определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом, проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ). Уровень инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов DRG Diagnostics (Германия). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле HOMA-IR = [глюкоза натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (мкМО/мл)] \div 22,5). В исследование включали больных ХНХ с ожирением (ИММ \geq 30,0 кг/м) по абдоминальному типу. МС диагностировали согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005).

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия МС. I группа включала 26 больных ХНХ без признаков МС, II группа – 46 больных ХНХ с признаками МС; группы были рандомизированы по возрасту и полу. Во II группу включали больных ХНХ с ожирением (ИМТ \geq 30,0 кг/м²) по абдоминальному типу. Контролем были 20 здоровых доноров.

Для оценки липидного спектра крови определяли содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) с использованием стандартных тест-систем фирмы *Ольвекс Диагностика* (Россия) ферментативным методом на автоанализаторе. Проводили определение активности ферментов крови щелочной фосфатазы (ЩФ) с использованием набора реактивов ООО НВП *Филисит-диагностика*, АСАТ, АЛАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) с использованием наборов реактивов фирмы *Pliva-lachema*.

Содержание ФРФб в крови определяли с помощью коммерческих наборов *Cytimmune* (США), содержание ВЭФР – с помощью коммерческих наборов *Biosource* (США) иммуноферментным методом (ELISA) по методикам фирм-производителей. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием программы *Statistica 6.1, Windows*.

Результаты исследования и их обсуждения

По результатам общеклинического и биохимического исследования среди обследованных больных ХНХ с ожирением в 25 (34,7%) случаев обнаружен неалкогольный стеатогепатоз (НАСЗ), в 47 (65,3%) – НАСГ. Причем, НАСЗ был обнаружен преимущественно у больных I группы – у 20 (76,9%) из 26 пациентов, и только у 5 (10,8%) из 46 II группы. НАСГ был обнаружен преимущественно у больных II группы – у 41 (89,1%) пациента, и только у 6 (23,1%) больных I группы. Изменения показателей функционального состояния печени (таблица 1) и липидного спектра крови (таблица 2) у больных II группы были выраженнее, в сравнении с больными I группы.

Таблица 1

Изменения показателей функционального состояния печени у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения в зависимости от наличия метаболического синдрома (M±m)

Показатели	Здоровые, n=20	I группа, n=26	II группа, n=46
Общ. билирубин, мкмоль/л	12,46±0,05	19,32±0,15*	26,17±2,05*•
АЛАТ, ммоль/л·час	0,34±0,05	0,61±0,04*	0,79±0,05*•
АСАТ, ммоль/л·час	0,32±0,06	0,59±0,04	0,72±0,06*•
ЛФ, ммоль/л·час	1,16± 0,08	1,68±0,15*	2, 51± 0,22*•
ГГТП, ммоль/л·час	2,25±0,17	3,95± 0,32*	6,53±0,57*•
Тимолова проба, од.	2,64± 0,19	3,24±0,29	4,85±0,37*•

Примечания: * – достоверность отличия от здоровых, p<0,05; • – достоверность отличия между показателями у больных I и II групп, p<0,05.

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра крови у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения в зависимости от наличия метаболического синдрома (M±m)

Показатели	Здоровые, n=20	I группа, n=26	II группа, n=46
ОХ, ммоль/л	4,43±0,26	5,02±0,41*	6,23±0,49*
ТГ, ммоль/л	1,28±0,10	1,52±0,14*	2,68±0,23*•
ЛПВГ, ммоль/л	1,32±0,10	1,28±0,12	1,10±0,08*•
ЛПНГ, ммоль/л	2,39±0,19	2,83±0,26*	3,92±0,35*
ЛПДНГ, ммоль/л	0,75±0,05	0,83±0,06	1,33±0,12*

Примечания: * – достоверность отличия от здоровых, p<0,05; • – достоверность отличия между показателями у больных I и II групп, p<0,05.

По результатам анализа исследования показатели НОМА-IR и инсулина были значительно выше у больных ХНХ на фоне ожирения и MC II группы (4,42±0,38 и 16,85±1,37 мкОд/мл) в сравнении с больными ХНХ на фоне ожирения без MC I группы (2,15±0,18 и 7,36±0,65 мкОд/мл) и здоровыми (1,27±0,06 и 5,53±0,26 мкОд/мл), соответственно (p<0,05).

Установлено, что содержание ФРФб было умеренно повышенным у 4 (16,0%) из 25 больных с диагностированным НАСЗ и у 40 (85,1%) с диагностированным НАСГ. У больных НАСЗ он повышался до уровня (5,12±0,45) нг/мл (p<0,05), у больных НАСГ – (11,83±0,90) нг/мл (p<0,05) в сравнении с (3,75±0,24) нг/мл в контроле. Таким образом, содержание ФРФб в крови больных НАСГ превышало соответствующий показатель у больных НАСЗ в 2,31 раза (p<0,05), у здоровых – в 3,15 раза (p<0,05). Такие результаты указывают на активацию фиброобразования преимущественно у больных ХНХ на фоне ожирения и MC с диагностированным НАСГ.

Установлено, что содержание ВЭФР в крови больных НАСЗ достоверно не повышался и составлял (56,0±4,9) пг/мл (p>0,05) в сравнении с (51,3±3,8) пг/мл у здоровых. В группе больных НАСГ содержание ВЭФР в крови было повышенным у 38 (80,9%) пациентов до уровня (138,5(11,7) пг/мл (p<0,05) и превышал соответствующий показатель у больных НАСЗ в 2,46 раза (p<0,05), у здоровых – в 2,70 раза (p<0,05), что указывает на изменение у них ангиогенеза и прогрессирование заболевания.

Проведенный парный корреляционный анализ помог обнаружить взаимосвязи между активностью воспалительного процесса и увеличением содержания в крови ФРФб и ВЭФР. Это подтверждали обнаруженные прямые корреляции между содержанием в крови ФРФб и ВЭФР и активностью АЛАТ (r=+0,56; r=+0,51, соответственно; p<0,05). Также обнаружены взаимосвязи между показателем НОМА-IR и содержанием в крови ФРФб и ВЭФР (r=+0,50; r=+0,43, соответственно; p<0,05).

Выводы

1. Для подавляющего большинства больных с диагностированным НАСГ на фоне ХНХ с MC характерным является увеличение в крови содержания ФРФб и ВЭФР, что свидетельствует об активации фиброобразования, изменении ангиогенеза и прогрессировании заболевания.

2. Обнаружены взаимосвязи между увеличением содержания в крови ФРФб и ВЕФР и активностью воспалительного процесса и показателем НОМА-IR, что указывает на роль воспалительного процесса и выраженность МС в прогрессе НАСГ.

3. Перспективами последующих исследований является изучение эффективности медикаментозных средств для влияния на показатели ФРФб и ВЭФР с целью предупреждения прогресса НАСГ у больных ХНХ с МС.

Библиография

1. О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова [и др.]. *Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты*. В: *Внутрішня медицина*, 2009, № 3, с. 18-26.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. *Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения*. В: *Сучасна гастроентерологія*, 2009, № 2, с. 5-17.
3. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. *Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни*. В: *Сучасна гастроентерологія*, 2009, № 5 (49), с. 5-12.
4. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. *Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение*. В: *Укр. кардіол. журн.*, 2011, № 4, с. 87-95.
5. Н.Б. Захарова, Д.А. Дурнов, В.Ю. Михайлов [и др.]. *Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови*. В: *Фундамент. исслед.*, 2011, № 11, с. 215-220.
6. Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А. [и др.]. *Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система*. В: *Успехи совр. биологии*, 2009, № 129 (4), с. 1-12.
7. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. *Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey*. In: *Blood*, 2012, Vol. 119, nr. 3, p. 651-665.
8. H. Wada, S. Ura, S. Kitaoka et al. *Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-a and C levels in human subjects*. In: *PLoS One*, 2011, Vol. 6 (12), p. 6.
9. J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, A. Rodríguez et al. *Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2010, Vol. 21 (8), p. 774-780.
10. D. Tracey, L. Klareskov, E. Sasso et al. *Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review*. In: *Pharmacol. Therapeut.*, 2008, Vol. 117, p. 244-279.
11. W. Lieb, R. Safa, E.J. Benjamin et al. *Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function*. In: *Eur. Heart J.*, 2009, № 30, p. 1121-1127.
12. M. Bry, R. Kivelä, V.M. Leppänen, K. Alitalo. *Vascular Endothelial Growth Factor-B in Physiology and Disease*. In:

Physiol. Reviews Published, 2014, V. 94, no. 3, p. 779-794. DOI: 10.1152/physrev.00028.2013

Вирстюк Наталия Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедры внутренней медицины стоматологического факультета ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», ул. Галицкая 2, г. Ивано-Франковск, 76018, Украина
Тел.: (+380342) 52-59-69; +380978604337
E-mail: natalya1727@rambler.ru

ELEVATED HEMOGLOBIN INFLUENCES THE RISK OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Angela PELTEC,

Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become increasingly recognized as a public health problem around the world, which has become endemic in the industrialized countries. The etiology of NAFLD remains unknown, but specialists have established a strong association with age, gender, body mass index (BMI), body iron status and individual components of the metabolic syndrome (MS) such as type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidemia. There is evidence supporting the view that hemoglobin may serve as a marker for injuries and diseases associated with glycemia, oxidative stress, hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes. Body iron levels play a critical role in NAFLD and the MS. Elevated hemoglobin levels may cause increased blood viscosity and decreased blood flow to the liver leading to hypoxia-related liver damages. The multivariate analysis showed that hemoglobin level is a good predictor for individuals with suspected NAFLD with or without the MS. Inflammation could lead to anisocytosis via release of immature red blood cells into the peripheral circulation. Increased red blood cell distribution width (RDW) in patients with hepatosteatosis compared to healthy controls is not surprising, because hepatosteatosis is associated with a subclinical inflammation. Body iron levels are important risk factor for NAFLD and incorporation of body iron levels as a predictor may help to prevent liver damages in patients with NAFLD. The dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) is detected in about one third of patients with NAFLD and the MS. All of these settings suggest that hemoglobin test should be considered as a part of clinical evaluation for patients with NAFLD.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, iron overload, hemoglobin level, dysmetabolic iron overload syndrome

Резюме**Влияние высокого уровня гемоглобина на риск развития безалкогольной жировой дистрофии печени**

Безалкогольная жировая дистрофия печени является признанной проблемой мирового здравоохранения и особенно актуальна для промышленно развитых стран. Этиология этого заболевания остается неизвестной, но была установлена прочная ассоциация с возрастом, полом, индексом массы тела, уровнем железа в организме и отдельными компонентами метаболического синдрома, такими как сахарный диабет 2 типа, гипертония и гиперлипидемия. Есть доказательства, поддерживающие представление, что гемоглобин может служить маркером повреждения и патологий, связанных с гипергликемией, оксидативным стрессом, гипертонией, резистентностью к инсулину, ожирением и диабетом. Уровень железа в организме играет решающую роль в патогенезе безалкогольной жировой дистрофии печени и метаболического синдрома. Высокий уровень гемоглобина может вызывать увеличение вязкости крови, уменьшая тем самым кровоток, приводящий к связанным с гипоксией повреждениям печени. Мультивариантный анализ показал, что уровень гемоглобина – хороший предиктор безалкогольной жировой дистрофии. Воспаление может провоцировать анизоцитоз, вызванный появлением незрелых эритроцитов в периферической крови. Увеличение распределения эритроцитов по объему у пациентов со стеатогепатитом не удивительно, потому что при этой патологии имеется воспаление. Уровень железа в организме – важный фактор риска для безалкогольной жировой дистрофии печени и оценка состояния метаболизма железа, как предиктора, может помочь предотвратить повреждение печени у пациентов с этой патологией. Синдром дисметаболического избытка железа обнаружен приблизительно у одной трети пациентов безалкогольной жировой дистрофии печени и метаболическим синдромом. Все эти данные позволяют использовать гемоглобин как параметр клинической оценки пациентов с безалкогольной жировой дистрофией печени.

Ключевые слова: безалкогольная жировая дистрофия печени, избыток железа, гемоглобин, ширина распределения эритроцитов по объему, синдром дисметаболического избытка железа

Introduction

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become increasingly recognized as a public health problem around the world, which become endemic in the industrialized countries. Several factors common to the Western lifestyle, such as sedentary behavior, diets rich in saturated fats, and central obesity are shared risk factors for NAFLD.

NAFLD is defined as fat accumulation in the liver exceeding 5% to 10% by weight in the absence

of alcohol abuse (less than 140 ml of alcohol per week). NAFLD symptoms range from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and to advanced fibrosis and cirrhosis. The etiology of NAFLD remains unknown, but specialists have established a strong association with age, gender, body mass index (BMI), body iron status and individual components of the metabolic syndrome (MS) such as type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidemia.

Iron is an essential element for the growth and well-being of almost all living organisms. It is an access to a wide range of redox potentials and can participate in many electron transfer reactions, spanning the standard redox potential range. It is also involved in O₂ transport, activation, and detoxification. Trace metals play an important catalytic role with lipids in the formation of reactive oxygen species and oxidative stress. Iron, in particular, is a key component in catalyzing the production of reactive radicals and creating lipid peroxidation and oxidative stress.

There is the evidence supporting the view that hemoglobin may serve as a marker for injuries and diseases associated with glycemia, oxidative stress, hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes.

The liver is a major site for the storage of iron and the metabolism of lipids and is therefore an important site for interaction between these two metabolic pathways.

The present study explored and summarized the evidence and relationships between hemoglobin level and risk of NAFLD.

Effect of iron on lipids metabolism: iron overload and lipid peroxidation

Iron (Fe) is an essential element for all living cells. Most of iron within the body is found in hemoglobin within erythrocytes, contributing to about 50% of the body iron. Heme iron is recycled by macrophages following degradation of senescent red blood cells.

However, Fe tendency to catalyze free-radical formation makes free iron potentially cytotoxic. Iron is a potent catalyst of oxidative stress via the Fenton reaction and can directly cause lipid peroxidation generating malonyldialdehyde, which is capable to activate hepatic stellate cells (HSCs), a major player of fibrogenesis in NAFLD. Iron can also directly induce fibrogenesis, as HSCs can be activated by the generation of reactive oxygen species (ROS) with ascorbate/FeSO₄. Reactive oxygen species (ROS) cause peroxidation of polyunsaturated fatty acids and nucleic acids.

Furthermore, the amount of iron in cells is far above the solubility, and it is necessary to con-

centrate the excessive iron and to keep it soluble. Storage of excessive cytoplasmic iron in soluble and nontoxic form is performed in many cell types by ferritin. Another potential source of cellular iron is extracellular ferritin, whose uptake by early erythroid cells is regulated and whose iron can be used for heme synthesis.

The amount of serum ferritin normally reflects the amount of iron stored in the body in healthy individuals, which is about 20-30% of the body iron. However, ferritin is also an acute-phase reactant and elevated serum ferritin levels have been associated with the severity of liver damage in NAFLD subjects. Therefore, under conditions of chronic illness, ferritin levels do not reflect the amount of iron stored in the body. Unlike serum ferritin, hemoglobin level is less affected by the presence of acute inflammation.

Free radicals and oxidants are continuously generated within mammalian cells but are normally neutralized by the body's antioxidant metabolism. Oxidative stress can damage lipids, proteins, and DNA. Lipid peroxidation is a common product of iron-induced oxidation and may be expected to occur at the highest rate when both cofactors are readily available. *Mainous A. et al.* support the hypothesis that iron-mediated oxidation of cholesterol increases oxidative stress [1].

Choi J.W. et al. suggested that iron is directly involved in the lipid metabolism, and low density lipoprotein (LDL) oxidation process may require iron. Girls with severe iron deficiency anemia had lower total serum cholesterol and triglycerides (TG) concentrations, and that these reduced serum lipid levels returned to normal levels following iron supplementation [2]. Recently, it has been shown that LDL is oxidized by iron within the lysosomes of macrophages.

Fe overload in mammals has been often associated with injury, fibrosis, and cirrhosis in the liver followed by cardiac disease, endocrine abnormalities, arthropathy, osteoporosis and skin pigmentation.

Thus, alterations in Fe metabolism should be carefully analyzed before evaluating cellular responses to either damaging agents or xenobiotics of biomedical or ecological impact since Fe is a double-faced element that can be either good or bad to the cell, depending on whether it serves as a micronutrient or as a catalyst of free radical reactions.

Effect of lipids on heme synthesis and iron metabolism

The liver is an important organ for iron and lipid metabolism. Deregulation of fat metabolism in the fatty liver is associated with overproduction of low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) and triglycerides. LDL oxidation plays a

pivotal role in the development of atherosclerosis.

Phospholipids were divided into three groups in dependence of effect on heme synthesis. The first is the choline-containing group (lecithin and sphingomyelin) with inhibitory or slightly accelerating action on heme synthesis. The second group is the acid phospholipids namely phosphatidylethanolamine, cardiolipin, phosphatidic acid and phosphatidylenositol, were strong activators and the intensity of activation was in the order of the acidity of the phospholipids. The third group contains the lysophospholipids, namely lysolecithin, lysophosphatidylethanolamine and sphingosylphosphorylcholine, activated the heme sintesis most effectively.

An activation mechanism of phospholipids was proposed in which the hydrophilic anionic part of lipid in the lipoprotein enzyme molecule attract ferrous iron. After being removed from solvation water, the ferrous iron is transferred to the hydrophobic part of the enzyme molecule to be inserted into porphyrin. *Yoneyama et al.* [3] reported that more acidic phospholipids including phosphatidylethanolamine, are strong activators of the mitochondria enzyme protohemeferrolyase which transfers ferrous iron to protoporphyrin forming heme.

In addition, the synthesis of heme may be enhanced by the presence of the acidic phosphonoethanolamine. The resistance of this compound to some types of phospholipase hydrolysis, the presence of the unique fatty acid and the general physical properties of the phosphonoethanolamine contribute to the membrane properties of the cellular and subcellular membranes. Alterations in membrane permeability may also contribute to glyconeogenic activity of the cells. *Shug et al.* (4) suggested that the increased heme synthesis might be related to increased glyconeogenesis.

Green and Fleischer et al. [5] show the relationship of phospholipids participation on the mitochondria respiratory chain (phospholipid plays an important role in electron transport, oxidative phosphorylation and the energy-linked transport of ions across mitochondria membranes). *Bertoli et al.* [6] reported that a pattern exists between respiratory activity and cellular phospholipid content. This correlation may be due to the role of phospholipids in synthesis of heme. In 1971, *Peng YM and Elson E* observed increased synthesis of phospholipids in *Tetrahymena pyriformis* grown in medium supplemented with iron [7].

Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome

Body iron levels play a critical role in NAFLD and the MS. Serum hemoglobin α and β subunits have been identified as biomarkers for biopsy-proven NAFLD in adults. A proteomic study has shown that

free hemoglobin (Hb) α and β subunits in serum were significantly increased from normal controls to steatosis and to NASH, suggesting free Hb subunits in serum could be a biomarker for liver lesions.

Hemoglobin level as a predictor closely associated with NAFLD

Yilmaz et al. show that hemoglobin is the only predictor closely associated with NASH and fibrosis for the NAFLD patients without the MS. Elevated hemoglobin levels may cause increased blood viscosity and decreased blood flow to the liver leading to hypoxia-related liver damages [8]. *Yu et al.* followed-up 6,944 initially NAFLD-free Chinese subjects for 3 years and found hemoglobin to be a strong predictor for NAFLD [9]. A 5-year follow up study on 5,562 lean Chinese adults who were initially free of NAFLD found that hemoglobin and platelet counts were significantly associated with the development of NAFLD [10]. *Bai et al.* reported that distribution of hemoglobin levels by decade of age showed strong correlation with the prevalence of suspected NAFLD using gender-specific cut-points. The multivariate analysis showed that hemoglobin level is a good predictor for individuals with suspected NAFLD with or without the MS. In conclusion, adults with high hemoglobin levels of 14.4 $\mu\text{g/dl}$ for males and 13.2 $\mu\text{g/dl}$ for females are at the greatest risk for developing abnormal liver function. Hemoglobin test should be considered as a part of clinical evaluation for patients with NAFLD [11].

The major finding of *Takemi Akahane* study is that a high Hb level is an independent predictor of NAFLD in Japanese women. The authors found that Hb level was higher in subjects with NAFLD than in those without. The multivariate analysis showed that Hb level correlated with both ferritin level and insulin resistance assessed by HOMA, indicating a high probability that Hb level is associated with iron stores and insulin resistance [12].

In another population study, a higher free serum Hb has been associated with a higher prevalence rates of NAFLD. The source of free Hb in serum was not identified, but probably it results from oxidative stress-induced hemolysis. On the other hand, *Liu et al.* [13] reported that Hb was expressed in hepatocytes and it was increased in NASH. They suggested that elevated oxidative stress in NASH could induce Hb expression and suppression of oxidative stress by Hb could be a mechanism to protect hepatocytes from oxidative damage.

Red cell distribution width in hepatosteatosis

Red blood cell distribution width (RDW), an automated measure of the variation of red blood

cell sizes (i.e. anisocytosis), is routinely performed as a part of a standard complete blood count.

Several studies have reported that RDW was associated with adverse prognosis in patients with various conditions, including diagnosed cardiovascular diseases, cancer, chronic lower respiratory diseases, stroke and celiac disease [14-17].

Kim et al. have attempted to present the association of RDW with the degree of fibrosis in NAFLD [18]. In their retrospective cross-sectional analysis, study subjects with NAFLD were selected based on abdominal ultrasonography and history of alcohol intake from a large cohort of individuals who presented for a routine health check-up. The degree of fibrosis was determined according to the noninvasive fibrosis scoring systems including the BARD score and the FIB-4 score, and the relationship between RDW and the degree of fibrosis was determined. Their results revealed a stepwise-increase in RDW with increasing level of liver fibrosis. They concluded that higher RDW was associated with advanced fibrosis in NAFLD patients. The main limitation of this study was absent of liver biopsy. Biopsy-based prospective longitudinal studies should be aimed at validating the diagnostic performance of RDW.

Some authors suggest that RDW should be an inflammatory marker in certain conditions [19, 20]. RDW has been found to be associated with disease activity in inflammatory bowel disease, another inflammatory disease. Chronic inflammation and oxidative stress leads to an elevation in RDW. Proinflammatory cytokines have been shown to inhibit erythropoietin-induced erythrocyte maturation. Thus, inflammation could lead to anisocytosis via release of immature red blood cells into the peripheral circulation. Oxidative stress increases the fragility of red blood cells, decreases the rate of erythroid maturation and erythrocyte lifespan.

Gülali Aktaş et al. suggest that increased RDW in patients with hepatosteatosis compared to healthy controls is not surprising, because hepatosteatosis is associated with a subclinic inflammation [21]. This study are indicating increased RDW in patients with hepatosteatosis compared to controls even both groups had similar Hb levels. Likewise, the association with chronic inflammation and oxidative stress are believed to be proximate mediating mechanisms of more advanced fibrosis in NAFLD.

"Metabolic" hyperferritinemia associated with NAFLD

Patients with NAFLD often have a high serum ferritin level. *Zelber-Sagi et al.* [22] demonstrated that NAFLD is a major determinant of increased serum ferritin level and the association between serum

ferritin and insulin levels is much more evident in patients with NAFLD than in those without. Many studies have suggested that serum ferritin level is a marker for insulin resistance [23-25]. Furthermore, increased serum ferritin levels have been reported as an independent predictor of liver damage (severe hepatic fibrosis/ NASH) in patients with biopsy-proven NAFLD. A specific receptor for ferritin has been demonstrated on activated HSCs, and it has been proposed that ferritin acts as a cytokine with pro-inflammatory activity regulating fibrogenesis via nuclear factor kappa B (NF κ B)-regulated signaling in HSCs. Probably, co-existing liver injury or nutritional/genetic factors, and in particular the coexistence of steatosis, may compromise the ability to mount an effective antioxidant defense, and thus predispose to fibrogenesis.

Serum level of Fe and Iron overload

Body iron levels are important risk factor for NAFLD and incorporation of body iron levels as a predictor may help to prevent liver damages in patients with NAFLD.

Mild hepatic iron overload is frequently observed in NASH and advanced fibrosis and cirrhosis. However, the role of hepatic iron in the progression of NASH remains controversial. While some studies found that 20% to 62% of individuals with fatty liver disease had evidence of iron overload, other studies failed to show such a relationship. There are two factors, with associated mechanisms, to explain the increased hepatic iron overload: (1) transferrin receptor 1 (TfR1), which takes up iron bound to transferrin; and (2) hepcidin, which controls intestinal iron absorption and regulates the cellular iron export protein ferroportin-1 (Fpn1).

The frequent association between hepatic steatosis and body iron overload is known as insulin resistance-associated hepatic iron overload. Insulin stimulates ferritin synthesis and facilitates iron uptake, and conversely, iron influences insulin signaling, reduces hepatic extraction and metabolism of insulin, which leads to peripheral hyperinsulinemia, and may increase cellular oxidative stress, which inhibits the internalization and actions of insulin.

Hepatic genes involved in iron metabolism

Mitsuyoshi *et al.* studied hepatic genes involved in iron metabolism in patients with NAFLD and reported hepatic iron score increased as the stage progressed. The stage progression is associated with increased TfR1 genes and decreased hepcidin gene expression [26]. Decreased hepatic Fpn1 levels and increased serum hepcidin levels were seen in patients with biopsy proven NAFLD.

The dysmetabolic iron overload syndrome

The dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) is detected in about one third of patients with NAFLD and the MS. DIOS patients have mild hepatic iron excess with a predominantly mixed sinusoidal pattern, with macrophage iron retention and an iron recycling defect, which influence the natural history of liver disease by inducing oxidative stress in hepatocytes and activation of hepatic stellate cells. *Nemeth E. et al.* have been reported that in DIOS iron absorption is decreased and hepcidin (the hormone that decreased intestinal iron absorption and recycling from macrophages [27]) is increased compared to healthy controls. Excessive body iron plays a causal role in insulin resistance through mechanisms that probably reduce the ability to burn carbohydrates. DIOS may facilitate the progression of cardiovascular disease by contributing to the recruitment and activation of macrophages within arterial lesions.

Definition of DIOS has been based on the presence of two or more MS components, steatosis, normal transferrin saturation, and mild hepatic iron overload, with typical involvement of the sinusoidal compartment. The pathogenesis is related to altered regulation of iron transport associated with steatosis, insulin resistance, and subclinical inflammation, often in the presence of predisposing genetic factors.

In conclusion, the growing prevalence of obesity and metabolic syndrome, diabetes mellitus and dyslipidemia in the society provokes the rising prevalence of NAFLD. Iron overload secondary associated with NAFLD may be one of the pieces of the complicated puzzle that will help understand the pathogenesis and treatment of the disease.

The recent description of new condition associated with liver iron overload, that seem to be related with NAFLD, open new perspectives on the possible link between iron excess and atherosclerotic and cardiovascular disorders and raised questions about the mechanism of parenchymal iron loading in the presence of normal transferrin saturation.

Bibliography

1. Mainous A.G. 3rd, Wells B.J., Koopman R.J., Everett C.J., Gill J.M. *Iron, Lipids, and Risk of Cancer in the Framingham Offspring Cohort*. In: Am. J. Epidemiol., 2005 Jun. 15; nr. 161(12), p. 1115-1122.
2. Choi J.W., Kim S.K. and Pai S.H. *Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation*. In: Ann. Clin. Lab. Sci., 2001; nr. 31, p. 151-156.
3. Yoneyama Y., Sawada H., Takeshita M., Sugita Y. *The role of lipids in heme synthesis*. In: Lipids, 1969, Sep.; nr. 4(5), p. 321-326.
4. Shug A.L., Elson C., Shrago E. *Effect of iron on growth, cytochromes, glycogen and fatty acids of Tetrahymena pyriformis*. In: J. Nutr., 1969; nr. 99, p. 379.

5. Green D.E., Fleischer S. *The role of lipids in mitochondrial electron transfer and oxidative phosphorylation*. In: Biochim. Biophys. Acta, 1963; nr. 70, p. 554.
6. Berteli E.I., Castelli A., Barboresi G. *Studies on the lipids of S. cerevisiae during the growth phases*. In: Italian J. Biochem., 1969; nr. 18, p. 91.
7. Peng Y.M., Elson C.E. *Effect of Iron on Lipid Metabolism of Tetrahymena pyriformis 1*. In: J. Nutr., 1971; nr. 101, p. 1177-1184.
8. Yilmaz Y., Senates E., Ayyildiz T., Colak Y., Tuncer I., Ovunc A.O., Dolar E. and Kalayci C. *Characterization of nonalcoholic fatty liver disease unrelated to the metabolic syndrome*. In: Eur. J. Clin. Invest., 2012, nr. 42, p. 411-418.
9. Yu C., Xu C., Xu L., Yu J., Miao M., Li Y. *Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease*. In: J. Hepatol., 2012, nr. 56, p. 241-247.
10. Xu C., Yu C., Ma H., Xu L., Miao M. and Li Y. *Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study*. In: Am. J. Gastroenterol., 2013, nr. 108, p. 1299-1304.
11. Bai C.H., Wu M.S., Owaga E., Cheng S.Y., Pan W.H., Chang J.S. *Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults*. In: Chin. J. Physiol., 2014 Oct. 31; nr. 57(5), p. 286-294. doi: 10.4077/CJP.2014.BAD280.
12. Takemi Akahane, Kennichi Fukui, Yasuyo Shirai, Hitoshi Yoshiji, Masahito Uemura, Hiroshi Fukui. *High Hemoglobin Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Women*. In: Journal of GHR, 2013 June 21, nr. 2(6), p. 623-627.
13. Liu W., Baker S.S., Baker R.D., Nowak N.J., Zhu L. *Upregulation of hemoglobin expression by oxidative stress in hepatocytes and its implication in nonalcoholic steatohepatitis*. In: PLoS One, 2011; nr. 6, p. e24363.
14. Anderson J.L., Ronnow B.S., Horne B.D., Carlquist J.F., May H.T., Bair T.L. et al. *Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease*. In: Am. J. Cardiol., 2007; nr. 99(2), p. 169-174.
15. Ani C., Ovbiagele B. *Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke*. In: J. Neurol. Sci., 2009; nr. 277(1-2), p. 103-108.
16. Brusco G., Di Stefano M., Corazza G.R. *Increased red cell distribution width and coeliac disease*. In: Digest Liver Dis., 2000; nr. 32(2), p. 128-130.
17. Perlstein T.S., Weuve J., Pfeffer M.A., Beckman J.A. *Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort*. In: Arch. Intern. Med., 2009; nr. 169, p. 588-594.
18. Kim H.M., Kim B.S., Cho Y.K., Kim B.I., Sohn C.I., Jeon W.K. et al. *Elevated red cell distribution width is associated with advanced fibrosis in NAFLD*. In: Clin. Mol. Hepatol., 2013; nr. 19, p. 258-265.
19. Cakal B., Akoz A.G., Ustundag Y., Yalinkilic M., Ulker A., Ankarali H. *Red Cell Distribution Width for Assessment of Activity of Inflammatory Bowel Disease*. In: Digest Dis. Sci., 2009; nr. 54(4), p. 842-847.
20. Clarke K., Sagunathy R., Kansal S. *RDW as an additional marker in inflammatory bowel Disease/Undifferentiated colitis*. In: Digest Dis. Sci., 2008; nr. 53(9), p. 2521-2523.
21. Gülali Aktaş, Aytekin Alçelik, Buket Kın Tekçe, Haluk Şavlı, Ümmügül Üyetürk, Mevlüt Kurt, Vildan Tekelioğlu, Yusuf Yüce. *Mean Platelet Volume and Red Cell distribution width in Hepatosteatosis*. In: Natl. J. Med. Res., 2013; nr. 3(3), p. 264-266.
22. Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Halpern Z., Oren R. *NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels*. In: J. Hepatol., 2007; nr. 46, p. 700-707.
23. Fernández-Real J.M., Ricart-Engel W., Arroyo E., Balançá R., Casamitjana-Abella R., Cabrero D., Fernández-Castañer M., Soler J. *Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome*. In: Diabetes Care, 1998; nr. 21, p. 62-68.
24. Tuomainen T.P., Nyyssönen K., Salonen R., Tervahauta A., Korpela H., Lakka T., Kaplan G.A., Salonen J.T. *Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men*. In: Diabetes Care, 1997; nr. 20, p. 426-428.
25. Jiang R., Manson J.E., Meigs J.B., Ma J., Rifai N., Hu F.B. *Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women*. In: JAMA, 2004; nr. 291, p. 711-717.
26. Mitsuyoshi H., Yasui K., Harano Y., Endo M., Tsuji K., Minami M., Itoh Y., Okanoue T., Yoshikawa T. *Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease*. In: Hepatology Research, 2009; nr. 39, p. 366-373.
27. Nemeth E., Ganz T. *Regulation of iron metabolism by hepcidin*. In: Annu Rev. Nutr., 2006; nr. 26, p. 323-342.

Angela Peltec,
apeltec@yahoo.com
tel. 079435493

SINDROMUL TAHICARDIEI POSTURALE ORTOSTATICE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C LA ADOLESCENT

Tatiana RABA,

Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic viral hepatitis C in adolescent

A case of postural orthostatic syndrome is presented in article. Tachycardia with 92-124 beats/min was induced after 5-week treatment with pegylated interferon alfa 2β and ribavirin in one patient of 16 years with viral hepatitis C, genotip 1b, fibrosis F0-F1.

Keywords: postural orthostatic tachycardia syndrome, chronic viral hepatitis C

Резюме

Синдром постуральной ортостатической тахикардии на фоне хронического гепатита C у подростка

Представлен случай развившегося синдрома постуральной ортостатической тахикардии с учащением

сердечных сокращений до 92-124 ударов в минуту после 5 недель лечения у подростка 16 лет, страдающего хроническим вирусным гепатитом С, генотип 1 б, минимальной степени активности, фиброзом печени F0-F1 (Metavir), индуцированного пегилированным альфа-2β интерфероном и рибавирином.

Ключевые слова: *постуральная ортостатическая тахикардия, хронический вирусный гепатит С*

Introducere

Sindromul tahicardiei posturale ortostatice (POTS) este o formă ușoară a neuropatiei autonome și se caracterizează prin creșterea bruscă a ratei cardiace cu mai mult de 30 de bătăi în minut la schimbarea poziției corpului din orizontal în vertical [1, 2, 3]. Tahicardia posturală ortostatică poate fi primară (idiopatică) sau secundară, apare doar în poziție verticală și necesită diferențiere de tahicardia sinusală, care apare în repaus [2]. Pe lângă manifestarea principală, tahicardia survenită în ortostatism, POTS se caracterizează cu o multitudine de semne: amețeli, grețuri, cefalee, oboseală, anxietate, transpirație, insomnie, palpitații, senzație de moleșală, probleme de vedere, dureri abdominale, scăderea capacității de concentrare și executare a unor exerciții fizice [1, 3, 4].

Conform datelor literaturii, 75-80% dintre persoanele afectate sunt femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 50 de ani, bărbații fiind afectați de 5 ori mai rar. Maladia se consideră rară, nu are caracteristici doar de vârstă și poate fi întâlnită la adolescenți peste 14 ani, dispărând adesea după câțiva ani. POTS este considerată o afecțiune garvă, dar nu întotdeauna este diagnosticată corect [2, 4].

Cauzele POTS nu sunt pe deplin cunoscute, însă se presupune importanța majoră a factorului genetic. Printre factorii declanșatori ai POTS pot fi sindromul de hipermobilitate (Ehlers Danlos), diabetul zaharat, amiloidoza, sarcoidoza, lupusul sistemic eritematos, abuzul de alcool, intoxicația cu metale grele, unele medicamente și chimioterapia [4].

Interferonul alfa 2 beta pegilat și ribavirina, atât administrat în combinație, cât și fiecare în parte, recomandate în tratamentul hepatitelor cronice virale C pe o durată de 24-48 de săptămâni la adulți, pot induce unele tulburări cardiovasculare, inclusiv aritmii supraventriculare, acestea necesitând o terapie convențională sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului. La copii și adolescenți, asemenea date nu au fost raportate în rezumatul caracteristicilor produsului și nici în literatura de specialitate [5].

Scopul lucrării este prezentarea unui caz rar de tahicardie posturală ortostatică la un pacient în vârstă de 16 ani cu hepatită cronică virală C, survenit pe fundalul tratamentului antiviral cu alfa 2b interferon pegilat, combinat cu ribavirină.

Materiale și metode

Drept materiale pentru prezentarea cazului dat au servit 3 fișe medicale de staționar ale pacientului de sex masculin, în vârstă de 16 ani, spitalizat în secția de hepatologie a Institutului Mamei și Copilului, Clinica Em. Coțaga, nr. 85464, nr. 87406 și nr. 86532 din a. 2013, cu hepatită cronică virală C genotip 1b, încadrat în tratament antiviral pentru 48 de săptămâni.

Diagnosticul de hepatită cronică virală C a fost stabilit în baza clasificării internaționale a hepatitelor cronice virale, recomandate de EASL (European Association of the Study for Liver, 2011, 2012, 2013). Examenul clinico-paraclinic complex a inclus examenul hemogramei și al funcțiilor hepatice, determinarea genotipului VHC și a ARN VHC prin metoda PCR Real Time, aparat Rotor-Gene 6000 CORBETT RESEARSH, cu reactive AJ Robescree GmbH – Germania), gradul fibrozei hepatice a fost apreciat prin metoda elastometriei (FibroScan, Centrul Medical German, Chișinău).

Înainte de tratament, pacientul a fost evaluat clinic prin metoda-standard, cu aprecierea stării fizice prin calcularea taliei și a greutății ponderale (standard internațional percentile), prin examenul obiectiv al organelor interne, calcularea frecvenței cardiace în poziție orizontală și verticală, a tonometriei la ambele brațe, frecvenței respiratorii; efectuarea sonografiei abdominale, electrocardiogramei și echocardiografiei, consultația neurologului. În lipsa contraindicațiilor, prin acordul scris al familiei, pacientul a fost inițiat în tratamentul antiviral combinat conform protocolului și a fost monitorizat săptămânal în prima lună de tratament, apoi – lunar și la adresare.

Rezultate obținute

Conform anamnesticii vieții, pacientul a fost născut din prima sarcină și naștere, care au evoluat fiziologic, cu greutatea 3500 g, talie 52 cm, cu 8 puncte după Apgar, a țipat deodată. În perioada nou-născutului și până la vârsta de 14 ani a evoluat conform vârstei. Dezvoltarea fizică a pacientului a fost apreciată ca medie dezarmonioasă, cu greutatea ponderală între percentilele 25 și 50 (la internare 59 kg), talia 1 m 75 cm (percentila 50-75), suprafața corporală 1,63 m². Frecvența cardiacă la internare a fost 76-70 bătăi pe minut, TA la brațul drept – 109/68, la brațul stâng – 104/68 mm Hg, frecvența respiratorie – 20 respirații pe minut.

Examenul obiectiv al cordului a constatat limite cardiace corespunzătoare vârstei, zgomote cardiace sonore, ritmice, absența suflului cardiac. Electrocardiografia pretratament a constatat ritm sinusal, bradicardie, fcc 53-55 bătăi/minut, axă electrică

verticală a cordului. Examenul prin ecocardiografie pretratament a notat absența modificărilor patologice din partea cordului.

Hepatita cronică virală C a fost confirmată primar la vârsta de 13 ani, în timpul examenului profilactic, iar calea de infectare cu VHC nu a fost posibil de constatat. Ambii părinți ai pacientului se consideră sănătoși. În baza rezultatelor examenului complex a fost stabilit diagnosticul de hepatită cronică virală C, cu nivel de viremie (ARN VHC 643396 UI/ml), genotipul 1b, gradul de fibroză F0-F1 (5,8 kPa), cu sindrom de coleastăză exprimat prin gama-glutamiltansaminotransferază majorată (56 mmol/l) și ALAT ușor majorat (44 UI7/ml), în lipsa semnelor de insuficiență hepatică și a celor de hipertenzie portală.

A fost administrată terapia combinată cu interferon alfa 2 beta pegilat reieșind din doza de 1,5 mcg/kg/corp/sptămână (75 mcg/sptămână), în combinație cu ribavirină în doză de 15 mg/kg/corp/zi (800 mg/zi), pentru o durată de 48 de săptămâni. Pacientul a fost instruit privind monitorizarea reacțiilor adverse posibile, cu accent pe observarea semnelor clinice aparente pe parcursul administrării ribavirinei și a injectării interferonului, precum și postadministrare, cu calcularea frecvenței cardiace, respiratorii, a tensiunii arteriale, precum și a altor modificări.

Tratamentul antiviral combinat pe parcursul primelor 1-1,5 luni a fost însoțit de sindromul gripal exprimat prin febră 38-39°C, cefalee, slabiciune generală, mialgii, cu dispariția acestora peste 1-2 zile după injectarea interferonului. După a 5-a injectare a interferonului alfa 2 beta pegilat, pe fond de temperatură corporală normală, pacientul percepea palpitații, cardialgii, insomnie, supraoboseală, dureri abdominale, transpirație abundentă și accelerarea bătăilor cordului până la 100-124-130 bătăi/minut, TA=140/80 mm Hg, fapt ce a servit drept motiv pentru adresare la medic și spitalizări repetate.

Examenul clinico-paraclinic în dinamică a inclus evaluarea clinică și biochimică a funcțiilor hepatice, însă nu s-au constatat modificări esențiale timp de 1,5 luni de tratament antiviral. Examenul obiectiv a apreciat o diminuare a greutății corporale cu 2 kg, o frecvență cardiacă de 60 bătăi/minut în poziție orizontală și de 92-96-100-124 de bătăi/minut în poziție verticală, în absența altor semne clinice patologice, cu excepția celor caracteristice hepatitei cronice virale C. TA în perioada dintre injectările interferonului a constituit valori de 90/60 mm Hg. ECG în poziție orizontală a constatat un ritm sinusual neregulat, axă electrică a cordului verticală, frecvență cardiacă 77-56 bătăi/minut.

Pacientul a fost consultat de cardiologul-pediatru, cu efectuarea Holter-monitorizării timp de

72 de ore privind funcția cardiacă, care a confirmat prezența tahicardiei ortostatice posturale și absența cauzelor organice din partea cordului. Concomitent, pacientul a fost consultat de neurolog, care a confirmat primar prezența insuficienței vertebro-bazilare, a sindromului simpato-adrenal și a insuficienței vegetative suprasedgmentare. Au fost recomandate administrarea remediilor cu MgB₆, sedativelor per os, combinate cu cele locale în regiunea cervicală.

Concomitent, la recomandarea cardiologului, a fost examinată mama pacientului, la care au fost constatate modificări similare. Deoarece familia a solicitat continuarea terapiei antivirale inițiate, pacientul a fost monitorizat în continuare, cu prezentarea la clinică la fiecare 2 săptămâni, fiind supravegheat concomitent de neurolog, cardiolog și pediatru-hepatolog. Dozele de interferon alfa 2 beta pegilat au fost diminuate de la 75 mcg/săptămână până la 50 mcg/săptămână și a ribavirinei de la 800 mg/zi până la 600 mg/zi pentru o perioadă de următoarele 43 de săptămâni.

Pe toată perioada tratamentului, pacientul și întreaga familie a primit suport psihologic și consolare medicală. Pacientul a tolerat satisfăcător perioada tratamentului antiviral, prezentând un răspuns antiviral timpuriu, peste 4 săptămâni de la inițierea terapiei antivirale cu ARN VHC Real Time negativ. Peste 12 luni de tratament antiviral a fost semnalată recăderea, cu reapariția viremiei.

Discuții

Tahicardia posturală ortostatică este o afecțiune rară la adolescenți, ce conduce la incapacitatea organismului de a face față gravitației în momentul schimbării poziției corpului, fiind cauzată de funcționarea anormală a sistemului nervos autohton, care este responsabil de acțiunile involuntare ale corpului, inclusiv de bătăile inimii [1, 2, 4, 5]. Unii pacienți pot prezenta nu numai hipotonie arterială, dar și hipertensiune arterială din motivul stimulării reacțiilor vegetative la schimbarea poziției orizontale în vertical.

Existența tahicardiei ortostatice posturale face ca presiunea sangvină să scadă excesiv atunci când persoana suferindă își schimbă poziția din orizontal în vertical. În condiții normale, organismul singur își reglează presiunea sangvină, astfel asigurând un aport sangvin adecvat creierului, detectând schimbarea poziției corpului și transmitând semnale creierului. Acesta, la rândul său, transmite semnale prin care rata cardiacă crește momentan. La persoanele ce suferă de tahicardie posturală ortostatică, orice schimbare pe poziție a corpului generează scăderea presiunii sangvine, ceea ce face activitatea cordului

mai tahicardică, crescând fluxul sangvin către creier și alte organe. Dacă acest lucru nu se întâmplă rapid, sângele nu ajunge în timpul necesar la creier și persoana în cauză prezintă amețeală și leșin. Deseori maladia poate fi confundată cu alte stări [2, 3, 4].

Diagnosticul POTS este destul de dificil și deseori este constatat foarte târziu, după precizarea altor maladii legate de presiunea sangvină scăzută. Semnele clinice de hipoperfuzie cerebrală și hiperactivitate simpatică reflexă sunt confuzia, transpirația profuză, tulburări de vedere și concentrație, slăbiciuni generale, palpitații, dureri în cutia toracică, tremor. O treime dintre persoanele cu POTS suferă de episoade de leșin prin sincope vagale secundar expunerii la căldură, mese abundente, efort fizic sau la administrarea unor medicamente [2].

Conform studiilor Dr. Glyn Thomas de la Institutul Inimii din Bristol, fiecare persoană își poate depista POTS de sine stătător calculând frecvența pulsului dimineața la trezire și apoi după 10 minute după ridicare în poziție verticală. Creșterea ratei cardiace cu 30 de bătăi pe minut sau mai mult impune un examen la neurolog și cardiolog pentru diferențiere. Această tulburare rareori este amenințătoare de viață, însă poate diminua calitatea vieții pacientului [2, 3]. Conform datelor prezentate, pacientul prezenta predispunere genetică pe linia maternă spre sindromul de tahicardie posturală ortostatică, fapt confirmat la examele mamei pacientului și depistat doar în circumstanțele descrise.

Conform datelor din literatură, nu există un tratament pentru eradicarea acestui sindrom, însă administrarea unor remedii medicamentoase poate menține în normă parametrii fluxului sangvin către inimă și creier și poate ameliora stilul de viață al pacientului. Pacienților cu POTS le este recomandat un stil de viață sănătos, cu consumarea unui volum sub 2 litri de lichide, cu băutul rapid al apei, care va reduce semnificativ rata cardiacă, plimbări frecvente în aer liber și exerciții fizice moderate, practicarea înotului, mese frecvente în cantități mici, cu reducerea carbohidraților rafinați, evitarea zahărului și făinoaselor în exces, precum și evitarea staționării îndelungate în picioare, a statului jos sau orizontal prelungit.

Managementul neurologic și consolarea pacientului, precum și a întregii familii pe toată perioada tratamentului antiviral combinat, ne-a permis finalizarea curei de tratament, care însă nu s-a soldat cu un răspuns virusologic susținut. Supravegherea pacientului timp de 12 luni după terminarea curei de 48 de săptămâni de terapie antivirală a constatat o evoluție posttratament pozitivă, cu stare generală a pacientului esențial ameliorată: un surplus de 5 kg în pondere și o creștere a taliei cu 5 cm, lipsa acuzelor,

tensiune arterială în limita normei, o frecvență cardiacă în poziție orizontală și în ortostatism în limita vârstei, activitate fizică și psihoemoțională satisfăcătoare, fapt ce confirmă o ameliorare a calității vieții pacientului după tratamentul efectuat.

Concluzii

Sindromul tahicardiei posturale ortostatice este un fenomen rar întâlnit la copii și se caracterizează prin apariția tahicardiei în poziția de ortostatism. Patofiziologia POTS la pacientul cu hepatită cronică virală C genotip 1b, viremie înaltă și F_0-F_1 , tratat cu interferon alfa 2b pegilat în combinație cu ribavirină, are un substrat genetic și secundar, fiind indus medicamentos. Managementul continuu al terapiei antivirale combinate, monitorizarea în timp a posibilităților reacții adverse, școlarizarea pacientului inițiat în tratament antiviral combinat cu două remedii antivirale și supravegherea interdisciplinară au permis individualizarea schemei de tratament la bolnavul cu hepatită cronică virală C.

Bibliografie

1. Singer W., Sletten D.M., Opfer-Gehrking T.L., Brands C.K., Fischer P.R., Low P.A. *Postural tachycardia in children and adolescents: what is abnormal?* In: J. Pediatr., 2012, feb; nr. 160(2); p. 222-226.
2. Stewart J.M. *Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS)*. In: J. Pediatr., 2004, Nr. 145, p. 725-730.
3. Stewart J.M. *Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion*. In: Pediatr. Res., 2000, Nr. 48; p. 218-226.
4. Дупляков Д.В., Горбачева О.В., Головина Г.А. *Синдром постуральной ортостатической тахикардии*. В: Вестник аритмологии, 2012, № 66, с. 50-54.
5. EASL. *Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. *Клинические рекомендации европейской ассоциации по изучению болезней печени. Тактика ведения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С*. In: J. Hepatol., 2013. www.dx.doi.org/10.1016/j.jhep2013

Tatiana Raba, dr. med., conf. univ.,
 Departamentul *Pediatrie*,
 USMF *Nicolae Testemițanu*,
 Tel. 02252 84 72; 079305818
 e-mail: tatianaraba@yahoo.com

MODIFICĂRILE STATUTULUI IMUN UMORAL LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATIC B, VARIANTA SEROLOGICĂ HBsAg NEGATIVĂ (INFECȚIA OCULTĂ CU VIRUSUL HEPATIC B)

Elena CHIRVAS,

Laboratorul Gastroenterologie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Disorders of the humoral immune status in patients with asthma combined with chronic infection with hepatitis B virus – serotype HBsAg negative (occult hepatitis B virus infection)

Humoral immunity serves as an important arm of the immune response against viral infections and plays a crucial role in protection and clearance of hepatitis B virus from hepatocytes. The aim of this study was to investigate components of humoral immunity during chronic infection with hepatitis B virus - serotype HBsAg negative (occult hepatitis B virus infection) combined with asthma.

Keywords: *asthma, chronic infection with hepatitis B virus - serotype HBsAg negative (occult hepatitis B virus infection), disorders of the humoral immune status*

Резюме

Нарушение гуморального иммунитета у больных с бронхиальной астмой, в сочетании с хронической инфекцией вируса гепатита В серологического типа – HBsAg отрицательный (окультная инфекция вирусом гепатита В)

Гуморальный иммунитет является важной частью иммунного ответа при вирусной инфекции и играет важную роль в протекции и элиминации вируса В из инфицированных гепатоцитов. Целью данного исследования было изучение маркеров гуморального иммунитета при хронической инфекцией вируса гепатита В серологического типа – HBsAg отрицательный (окультная инфекция вирусом гепатита В) в сочетании с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, хроническая инфекция вируса гепатита В серологический тип HBsAg отрицательный (окультная инфекция вирусом гепатита В), гуморальные иммунологические нарушения*

Introducere

Astmul bronșic patogenetic este mediat de mecanisme ce implică reacții imune umorale și celulare. Caracter imunomediat posedă și infecția cronică cu virusul hepatic B. Dereglările imune ce se întâlnesc în astmul bronșic și impactul infecției cronice cu virusul hepatic B asupra imunității pot explica frecvența înaltă a asocierii astmului bronșic cu infecția cronică cu

virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B).

În patogenia astmului bronșic sunt implicate reacții alergice mediate de IgE și reacții alergice mediate celulare. Răspunsul imunocelular în astmul bronșic angajează mai ales limfocitele Th2, cu eliberarea citokinelor, precum interleukinele 4 și 5 (IL-4 și IL-5), ce stimulează creșterea celulelor B și secreția imunoglobulinelor, preponderent IgE. La rândul său, IL-5 induce proliferarea și activarea eozinofilelor. Totodată, se observă o creștere progresivă a limfocitelor Th1, prin eliberarea moleculelor proinflamatoare IL-2 și interferonului γ (IFN γ), TNF- α .

IL-2 induce proliferarea celulelor T, maturizarea limfocitelor T citotoxice, contribuie la proliferarea și diferențierea celulelor B, intensifică funcția celulelor NK și a monocitelor, stimulează producerea IFN γ , TNF, IL-6, IL-8 etc. Deci, limfocitele Th1 mediază reacțiile răspunsului imun celular și al proceselor inflamatorii cronice, iar limfocitele Th2 controlează răspunsul imun umoral, legat de elaborarea anticorpilor. Citokinele limfocitelor Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- β , posedă în general acțiune antiinflamatoare. Limfocitele Th2 inhibă funcțiile limfocitelor Th1, deci și a reacțiilor inflamatorii cronice, și invers.

În astmul bronșic nealergic (endogen, infecțios, intrinsec) "endoalergenii" sunt reprezentați prin producția de deteriorare sau de toxinele bacteriilor, virușilor din focarele de infecție acute sau cronice, în special din căile respiratorii superioare. Antigenii bacterieni, virali pot întreține infecția bronșică sau favoriza instalarea altei infecții. Unii autori susțin că infecția joacă, posibil, un rol determinant îndeosebi la subiecții predispuși, cu hiperreactivitate bronșică, dar nu se poate afirma că există un astm infecțios pur, fiind vorba doar de posibilitatea modificării terenului bronșic prin factorul infecțios [14].

Pe lângă factorii etiologici, cel mai frecvent incriminați în dezvoltarea astmului bronșic (alergenii inhalatori, alergeni alimentari, fungi, viruși respiratori etc.), conform unor date din literatura de specialitate, se presupune și participarea virusului hepatitei B în afectarea căilor respiratorii [3, 9, 10].

Manifestările clinice și evoluția infecției cu virusul hepatitic B (VHB) sunt mediate de interacțiunile complexe dintre virus și răspunsul imun al gazdei. Virusul hepatitic B nu este direct citopatic asupra hepatocitelor, dar interacțiunea dintre virus și răspunsul imun al gazdei joacă un rol central în patogeneza necroinflamatiei și fibrozei hepatice [6]. Rolul principal în dezvoltarea răspunsului imun în infecția VHB îl dețin reacțiile sistemului imun adaptiv (dobândit), care stau la baza patogenezei afectării hepatice și clearance-ului virusului hepatitic B.

Importanța majoră în afectarea ficatului și în evoluția infecției VHB îi aparține limfocitelor citotoxice specifice (CTL). Persistența infecției VHB reflectă incapacitatea CTL de a asigura un răspuns imun adecvat și conduce spre dezvoltarea unui proces inflamator-necrotic lent în ficat. Astfel de inflamație este menținută de CTL virus-specifice funcțional deficitare, incapabile de a asigura clearance-ul virusului hepatic B din hepatocite [18]. Răspunsul imun umoral este cea de-a doua armă majoră îndreptată împotriva virusului hepatic B. Anticorpilor VHB specifici sunt indicatorii stadiilor maladiei [1].

Se disting cel puțin trei stări clinice ale persistenței infecției cu virusul hepatic B: hepatita cronică virală B, purtătorii "sănătoși" și hepatita ocultă B [17].

Infecția ocultă cu virusul hepatic B se consideră atunci când în sânge nu este detectat HBsAg, dar țesutul hepatic conține ADN VHB (indiferent de prezența sau absența în ser a ADN VHB) [16]. Se deosebesc două forme de bază ale infecției oculte cu virusul hepatic B: a) seronegativă, atunci când lipsește orice marker serologic al infecției VHB, și b) seropozitivă cu anti-HBcore+, cu/fără anti-HBs [7, 17].

Mecanisme posibile ale dezvoltării infecției oculte VHB sunt considerate: 1) apariția mutațiilor „escape” ce perturbă sinteza HBsAg, 2) integrarea ADN VHB în comozomul gazdei, 3) infectarea celulelor mononucleare din sângele periferic cu virusul hepatic B, 4) formarea complexelor imune ce conțin virusul hepatic B, 5) alterarea răspunsului imun al gazdei [4, 8].

Nivele scăzute ale ADN virusului hepatic B au fost detectate într-un șir de țesuturi extrahepatice, inclusiv în celulele mononucleare ale sângelui periferic, crescând posibilitatea replicării nehepatice a virusului hepatitic B – în nodulii limfatici, rinichi, glanda tiroidă, pancreas [2, 11]. Unice lucrări relevă și o posibilă asociere a infecției VHB cu atingere pulmonară [3, 9, 10]. Astmul bronșic ce implică în dezvoltarea sa dereglări imune "oferă" un teren imunodeficient infecției VHB [Tae-Wan Kim, 2010]. În condițiile unei imunopresii, statutul de infecție ocultă virală hepatică B poate trece într-o exacerbare a hepatitei cronice virale B [Raimondo G., 2005].

Scopul lucrării a fost studierea statutului imun umoral la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B).

Material și metode

În studiu au fost incluși 66 de pacienți. Lotul-martor (lotul I) a fost constituit din 10 persoane sănătoase. Lotul de pacienți cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul

hepatic B), a fost constituit din 39 de persoane, iar lotul de pacienți cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic a fost alcătuit din 27 de persoane. Fiecare lot a fost divizat în 2 grupuri: A – cu nivelul ALT, AST în limitele normei; B – cu nivelul ALT, AST pentru femei mai mare de 19 UI/l, iar pentru bărbați mai mare de 30 UI/l.

Astfel, lotul II A l-au reprezentat pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), nivel normal al transaminazelor, iar lotul II B l-au reprezentat pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel ridicat al transaminazelor. Lotul III A l-au constituit pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, cu nivel normal al transaminazelor, iar lotul III B – pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, cu nivel ridicat al transaminazelor.

S-a efectuat examenul clinic și cel paraclinic, cu aprecierea în ser a markerilor hepatici virali: HBsAg, anti-HBcore sumar, anti-HDV sumar, anti-HCV sumar; analizele biochimice: ALT, AST, bilirubina; aprecierea statutului imun umoral (Ig A, Ig M, Ig G, Ig E) și celular; PCR ADN-HBV, investigații instrumentale – USG organelor abdominale, spirometria etc.

Rezultate obținute și discuții

Diferență statistică în ceea ce privește Ig E serică s-a observat între lotul II B de pacienți (226.97 ± 54.82 IU/ml) și lotul-martor – lotul I (78.25 ± 38.73 IU/ml, $p < 0.05$). De asemenea, veridicitate statistică se determină între lotul II B și lotul III B – 74.28 ± 27.03 IU/ml ($p < 0.05$). Totodată, o creștere evidentă a Ig E s-a atestat la pacienții lotului II A (184.87 ± 46.82 IU/ml) vs lotului III A (40.49 ± 10.16 IU/ml, $p < 0.01$). Din datele obținute reiese că la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), indiferent de nivelul transaminazelor, se apreciază valori ridicate ale Ig E, comparativ cu pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic. Aceasta se explică prin declanșarea răspunsului imun cu angajarea prevalentă a limfocitelor Th 2, sub acțiunea exo-, endoalergenilor incriminați, cu eliberarea citokinelor, precum interleukinele 4 și 5 (IL4 și IL5), ce stimulează creșterea celulelor B și secreția imunoglobulinelor, preponderent a IgE.

Majorare exprimată a IgM serice s-a depistat la pacienții lotului II B ($234,83 \pm 23.05$ mg/dl) vs lotul-martor (129.9 ± 22.39 mg/dl, $p < 0.01$). Diferență statistică se apreciază de asemenea între lotul II B și lotul III B – $115,25 \pm 14.4$ mg/dl ($p < 0.001$), precum și între lotul II B și lotul II A – 154.7 ± 29.5639 mg/dl ($p < 0.05$). Din aceste date se observă creșterea IgM la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel ridicat al transaminazelor. Majorarea IgM în acest caz ar putea fi determinată de componenta virală – infecția VHB, ce stimulează și răspunsul imun umoral, pe calea Th1.

Micșorarea Ig A serice s-a remarcat în lotul III B (179.4 ± 18.32 mg/dl) și în lotul III A (190.36 ± 18.16 mg/dl) vs lotul-martor (lotul I) – 248.7 ± 21.98 mg/dl ($p < 0.05$). Dar s-a observat majorarea Ig A în lotul II B (247.24 ± 19.9 mg/dl) vs lotul III B (179.4 ± 18.32 mg/dl, $p < 0.05$). Descreșterea Ig A la pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, indiferent de nivelul transaminazelor, ar putea fi determinată de includerea concomitentă a funcțiilor Th1 și Th2, cu inhibarea ambelor forme de răspuns, conducând la imunodeficit de Ig A. Pe când creșterea Ig A, ce s-a apreciat la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecție ocultă VHB cu nivel ridicat al transaminazelor, probabil, se explică prin dislocarea răspunsului imun pe calea Th1 sub influența infecției VHB.

Concluzii

1. Dereglările imune umorale în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel ridicat al transaminazelor s-au manifestat prin nivel crescut al IgE, IgM, Ig A în ser.

2. În lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), cu nivel normal al transaminazelor s-a determinat creșterea nivelului de IgE în ser.

3. Descreșterea Ig A în ser s-a evidențiat în lotul pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic cu nivel ridicat al transaminazelor.

4. În lotul pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B), fără astm bronșic, cu nivel normal al transaminazelor s-a relevat descreșterea Ig A în ser.

Bibliografie

1. Barbara Rehmann M.D. *Immune Response in Hepatitis B Virus Infection*. In: Seminars in Liver Disease, 2003, nr. 23(1), p. 21-37.
2. Cacoub P., B. Terrier. *Hepatitis B-related autoimmune manifestations*. In: Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2009, nr. 35(1), p. 125.
3. Cakir Murat, Taner Karakas, Fazil Orhan, Aysenur Okten, Yusuf Gedik. *Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection*. In: Acta Paediatrica, 2007, nr. 96, p. 1343-1346.
4. Carreño V., Bartolomé J., Castillo I. *Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections*. In: Rev. Med. Virol., 2008, nr. 18, p. 139-157.
5. Chien-Fu Huang, Shih-Shen Lin, Yung-Chyuan Ho. *The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens*. In: Cellular & Molecular Immunology, 2006, nr. 3(2), p. 97-106.
6. Dilip Ratnam, Kumar Visvanathan. *New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response*. In: Hepatol. Int., 2008, nr. 2, p. S12-S18.
7. Hollinger F.B., Sood G. *Occult hepatitis B virus infection: a covert operation*. In: J. Viral Hepat., 2010, nr. 17(1), p. 1-15.
8. Ke-Qin Hu. *Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications*. In: Journal of viral Hepatitis, 2002, nr. 9(4), p. 243-257.
9. Kocabas C.N. *Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases?* In: Allergy, 2001, nr. 56, p. 1100-1101.
10. Koh Y.I., Choi I.S., Park C.H., Ahn J.S., Ji S.G. *The inverse association between the presence of antibody to hepatitis B surface antigen and atopy in young adults*. In: Korean J. Intern. Med., 2005, nr. 20, p. 210-216.
11. Lupașco Iu. *Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică* (teza de doctor în medicină), 2000.
12. Lupașco Iu. *Forma HBsAg negativă a maladei ficatului, condiționate de virusul hepatic B sau infecția cu VHB ocultă*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2011, nr. 3(31), p. 244-247.
13. Maria-Christina Jung and Gerd R Pape. *Immunology of hepatitis B infection*. In: The Lancet Infectious Diseases, 2002, nr. 2, p. 43-50.
14. Onu Vera. *Astmul bronșic*. În: Imunitatea și Alergia, 2007, p. 154-163.
15. Protocol clinic național *Hepatita cronică virală B la adult*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, nr. 6(51), 2013.
16. Raimondo G., Navvara G., Mondello S. et al. *Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease*. In: J. Hepatol., 2008, nr. 48, p. 743-746.
17. Torbenson M., Thomas D. *Occult hepatitis B*. In: The Lancet Infectious Diseases, 2002, nr. 2, p. 479-486.
18. В.Т. Ивашкин. *Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С*. Рос. В: Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол., 2009; № 6, с. 4-10.

Elena Chirvas, cercetător științific
Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 205540; mob.: 079414945
E-mail: helenau.76@mail.ru

MARKERII CONSUMULUI NOCIV DE ALCOOL ÎN DIAGNOSTICUL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Elina BERLIBA,

Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Harmful drinking markers in diagnosis of alcoholic liver disease

Alcoholic liver disease (ALD) is the main cause of liver-related mortality in Europe. Mortality from liver disease is directly proportional to population level alcohol consumption within each country in the EU. According to data published by the World Health Organization (WHO), the adult population (aged over 15 years) in Moldova consumes the largest amount (18.22 liters per capita) of pure alcohol in the world (WHO, 2011). For the diagnosis of ALD, the presence of heavy drinking, which is a prerequisite, must be confirmed through history and questionnaires and may be supplemented by blood tests. Although no single laboratory marker definitely establishes chronic alcohol consumption, carbohydrate deficient transferrin (CDT) and GGT are the most frequently used markers to detect previous alcohol consumption. Combination of these routine blood test further increases the accuracy to diagnose ALD.

Keywords: *alcoholic liver disease, chronic alcohol intoxication, markers*

Резюме

Маркеры хронической алкогольной интоксикации в диагностике алкогольной болезни печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) является основной причиной смертности от заболеваний печени в Европе. Смертность от болезней печени прямо пропорциональна потреблению алкоголя на уровне населения в каждой стране в ЕС. Согласно данным, опубликованным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), взрослое население (в возрасте старше 15 лет) Республики Молдова потребляет наибольшее количество (18,22 литров на душу населения) чистого алкоголя в мире (ВОЗ, 2011). Диагностика АБП основана на выявлении хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) с помощью анамнеза, тестировании пациентов, определении маркеров ХАИ в крови. Хотя ни один маркер, безусловно, не устанавливает хроническое злоупотребление алкоголем, среди высокоспецифичных, в отношении алкогольной этиологии поражения печени, лабораторных показателей рассматривают углеводдефицитный

(десуализированный) трансферрин сыворотки крови и гаммаглобулинотранспептидаза (ГГТП). Сочетание этих маркеров увеличивает точность диагностирования АБП.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, хроническая алкогольная интоксикация, маркеры*

Introducere

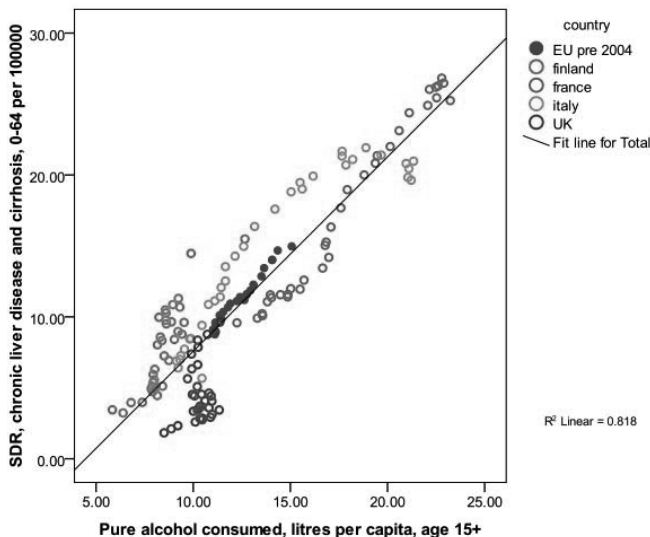
Consumul nociv de alcool constituie una din cele mai importante preocupări sociale și de sănătate atât la nivel global și regional, cât și la nivel național. Alcoolul, sub diferite forme, concentrații, gusturi, dar cu același tip de efecte este drogul cel mai utilizat în întreaga lume, având avantajul legalității și, mai ales, al acceptării fără rezerve de către societate, deținând de multe ori valori de ritual. Pe plan global, alcoolul este identificat ca factor de risc primordial în producerea cazurilor de mortalitate și de dizabilitate, cauzând 3,8% din totalul de decese și 4,5% din anii pierduți din viață ca urmare a dizabilității (OMS, 2009) [13]. Conform datelor OMS, anual în lume decedază 2,5 milioane de persoane din cauza consumului nociv de alcool [13].

Alcoolul dispune de potențialul de a afecta aproape toate organele corpului uman, contribuind la apariția a mai mult de 60 de maladii și la traumatisme.

Conform datelor publicate de Organizația Mondială a Sănătății, populația adultă (cu vârsta mai mare de 15 ani) din Republica Moldova consumă cea mai mare cantitate (18,22 litri pe cap de locuitor) de alcool pur din lume (OMS, 2011) [13]. Conform raportului realizat de OMS *The European health report 2012*, Republica Moldova se află pe primul loc la volumul consumului de alcool, cu un indicator de circa 21 de litri de alcool pur pe cap de locuitor. Impactul unui astfel de consum de alcool asupra sănătății populației este accentuat de faptul că în Moldova este înregistrat cel mai mare număr de decese cauzate de ciroze hepatice din Europa.

Mortalitatea prin bolile aparatului digestiv se plasează printre principalele cauze de deces în structura mortalității în țara noastră, ocupând locul trei după maladiile cardiovasculare și tumori. Riscul relativ pentru morbiditatea și mortalitatea prin ciroză hepatică crește odată cu cantitatea de alcool consumat pe zi [12]. Cel mai important factor de mediu ce influențează producerea cirozei hepatice alcoolice este consumul de alcool per se, afișând o relație clară între cantitatea de alcool și riscul de ciroză alcoolică. Studiile efectuate au arătat că steatoza alcoolică este întâlnită la aproximativ 60% din subiecții care beau > 60 g/zi, iar riscul de a dezvolta ciroza este cel mai mare în rândul celor cu un consum de alcool pur > 120 g/zi [3, 4].

Relația dintre mortalitatea prin bolile ficatului și nivelul consumului de alcool al populației:



În diagrama de mai sus vedem relația dintre cota-standard de decese prin bolile ficatului (la 100.000) și consumul de alcool global (litri alcool pur pe cap de locuitor, vârstă 15+) în 4 țări din UE (2004), cu cele mai mari creșteri sau scăderi în mortalitate prin bolile ficatului între 1970 și 2008 (datele sunt din: World Health Organisation. *European Health for All database (HFA-DB)*: <http://data.euro.who.int/hfad/> [1]).

Pacienții cu patologie hepatică alcoolică prezintă tablouri clinice diverse, pe măsura variabilității morfopatologiei acesteia, influențate de stadiul evolutiv al bolii, de prezența unui consum de alcool excesiv acut, de boli extrahepatice induse de alcool. Stabilirea diagnosticului de boală hepatică alcoolică este dificil și prin faptul că mai mult de 50% din pacienți neagă consumul excesiv de alcool și, totodată, nu există un marker sigur care ar argumenta etiologia alcoolică a patologiei hepatice. În contextul argumentelor expuse, prezintă un interes deosebit studierea particularităților clinice ale patologiei hepatice alcoolice și a markerilor consumului de alcool, necesari pentru recunoașterea cât mai timpurie a patologiei hepatice alcoolice și pentru preîntâmpinarea lezării hepatice grave.

Scopul studiului constă în evaluarea markerilor consumului nociv de alcool la pacienții cu patologie hepatică cronică.

Material și metode

Pacienții au fost selectați pe baza unui protocol de studiu, care a inclus date anamnestice (chestionar de studiu), date clinice obiective și explorări paraclinice. Pentru aprecierea stării de intoxicație alcoolică cronică, s-au folosit chestionarele CAGE, AUDIT, care sunt cele mai cunoscute și aprobate teste pentru detectarea consumului ascuns de alcool, cu potențial informațional major. Astfel, în studiu au fost incluși 64

de pacienți care, în funcție de prezența sau absența consumului excesiv de alcool conform rezultatelor chestionării, au fost repartizați în 2 loturi.

Primul lot consta din 34 pacienți, la care a fost apreciată prezența intoxicației cronice cu alcool și a fost stabilit diagnosticul de hepatită cronică de genă alcoolică (HCA). Bărbații au constituit majoritatea în acest lot – 58,8% (20), vârsta medie în acest grup fiind de $48,6 \pm 1,7$ ani. Al II-lea grup a fost alcătuit din 30 de persoane, neconsumatori de alcool în doze toxice pentru ficat, la care s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică virală (HCV). Persoanele de sex masculin au alcătuit 53,4% (16) din acest grup, femeile – 46,6% (14); vârsta medie fiind de $36,7 \pm 1,9$ ani. Lotul-martor a fost constituit din 20 de persoane sănătoase – 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără patologie hepatică și gastrointestinală sau consum de alcool.

Gradul de afectare hepatică a fost evaluat prin cercetări de laborator ce reflectă sindroamele patologice hepatice de bază. Toți subiecții incluși în studiu au fost examinați clinic, s-au efectuat investigațiile de laborator conform sindroamelor de afectare 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 imunoenzimatică. Au fost investigați markerii utili pentru atestarea consumului de etanol – gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP), glutamatdehidrogenaza (GDH), alcooldehidrogenaza (ADH) și dozarea transferinei carbohidrat deficiente (CDT).

Rezultate și discuții

Studiind indicii de laborator ai sindroamelor patologice hepatice, au fost evidențiate unele particularități interesante, care ar deosebi hepatita cronică indusă de alcool de cea virală. Astfel, cercetarea sindromului citolitic a relevat hipertransaminazemie marcată în ambele loturi, dar mai evidentă în hepatita virală, unde activitatea ALT ($111,7 \pm 13,6$ U/l) a depășit veridic valorile respective ale persoanelor sănătoase ($p < 0,001$), precum și ale pacienților cu HCA ($p < 0,01$), la care ALT a constituit $67,7 \pm 8,8$ U/l. Nivelul AST atât în HCA ($61,36 \pm 10,4$ U/l; $p < 0,001$), cât și în HCV ($76,65 \pm 7,9$ U/l; $p < 0,001$) a fost înalt comparativ cu lotul-martor, dar nu au fost constatate deferențe statistice între grupurile cercetate. Coeficientul AST/ALT la pacienții cu HCA a constituit $0,94 \pm 0,07$, fiind crescut comparativ cu HCV – $0,71 \pm 0,05$ ($p < 0,01$).

Cercetarea sindromului colestatic a relevat modificări mai evidente la pacienții cu HCA. S-a constatat o tendință de creștere a valorilor bilirubinei totale ($27,19 \pm 2,9$ mcmol/l) și ale fracției conjugate ($7,36 \pm 1,29$ mcmol/l) față de valorile respective ale pacienților cu HCV – $20,41 \pm 2,5$ mcmol/l și $5,73 \pm 1,17$

mcmol/l. Nivelul fosfatazei alcaline ($263,9 \pm 18,72$ U/l) a depășit limitele normei și s-a dovedit a fi crescut față de valoarea respectivă din lotul-martor ($p < 0,001$), precum și mai majorat versus HCV, unde acest indice a constituit $231,18 \pm 28,81$ U/l.

Merită atenție modificările spectrului lipidic, care a evidențiat majorarea trigliceridelor la bolnavii cu HCA ($2,38 \pm 0,21$ mmol/l) comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,001$) și versus HCV ($1,20 \pm 0,07$ mmol/l) ($p < 0,001$). Valorile β -lipoproteinelor ($65,2 \pm 3,44$ IU/l; $p < 0,001$) și lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) ($2,06 \pm 0,17$ mmol/l; $p < 0,001$) la pacienții cu HCA au fost semnificativ crescute față de valorile respective la persoanele din lotul-martor. De asemenea, s-au constatat deosebiri statistic veridice cu datele similare ale pacienților cu HCV, la care valorile β -lipoproteinelor ($43,22 \pm 3,0$ IU/l; $p < 0,001$) și HDL ($0,93 \pm 0,13$ mmol/l; $p < 0,001$) s-au dovedit a fi mult mai scăzute.

Un rol deosebit în diferențierea diagnosticului îl are evaluarea indicilor imunității umorale. 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; $p < 0,001$), valorile cărora au fost semnificativ crescute față de datele respective ale lotului-martor. O valoare semnificativă are și faptul că IgA a fost veridic crescută față de indicele similar al pacienților cu HCV ($p < 0,01$).

În imunitatea umorală a pacienților cu HCV au fost constatate modificări importante, manifestate prin creșterea IgM ($1,92 \pm 0,11$ g/l; $p < 0,001$) și IgG ($28,71 \pm 10,26$ g/l; $p < 0,001$) versus valorile respective ale lotului-martor. La acești pacienți s-a apreciat cel mai înalt nivel al IgG, comparativ cu HCA ($p < 0,01$).

O semnificație deosebită pentru diagnosticul diferențial al hepatitei etilice o au indicii biochimici specifici consumului de alcool – γ -GT și transferina carbohidrat deficientă. Astfel, la pacienții cu HCA, nivelul γ -GT ($153,4 \pm 18,2$ U/l) s-a determinat semnificativ crescut versus lotul-martor ($p < 0,001$), depășind acest indice de 4,8 ori, precum și la pacienții cu HCV, la care valoarea γ -GT a fost puțin crescută ($68,9 \pm 6,44$ U/l; $p < 0,001$). Cercetarea CDT a arătat valori esențial mărite la pacienții cu HCA ($11,07 \pm 0,42\%$) comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,001$) și cei cu HCV, la care acest indice s-a determinat în limitele normei – $5,17 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$). Concomitent, valorile raportului CDT/transferină ($5,31 \pm 0,35$) sunt superioare celor atestate în lotul subiecților sănătoși ($p < 0,001$) și al bolnavilor cu HCV ($p < 0,001$).

La pacienții cu hepatită alcoolică, activitatea GDH ($10,46 \pm 1,35$ U/l) devansează esențial valoarea similară la persoanele sănătoase, depășind-o de 2 ori, iar nivelul ADH ($8,95 \pm 0,79$ IU/l) a fost de 4,5 ori mai ridicat versus lotul-martor ($p < 0,001$). Concomitent

s-au constatat diferențe statistic veridice ale acestor indici cu valorile respective ale pacienților cu HCV ($p < 0,001$). Evaluarea interconexiunilor markerilor specifici consumului de alcool a evidențiat corelații directe între nivelul γ -GT și GDH ($p < 0,001$; $r = 0,49$), ADH ($p < 0,05$; $r = 0,30$), CDT ($p < 0,01$; $r = 0,43$) la pacienții acestui lot.

O atenție deosebită se acordă modificărilor indicilor de laborator ai sindroamelor hepatice patologice, care ar facilita atât recunoașterea hepatopatiei alcoolice, cât și evaluarea gradului leziunilor hepatice induse de alcool. Conform surselor bibliografice, transaminazele, deși fără specificitate, sunt utile în evaluarea hepatopatiei alcoolice [7, 8]. Majoritatea cercetătorilor susțin că transaminazele sunt constant, dar moderat crescute, rareori depășind 300 U/l, la pacienții cu hepatopatie alcoolică; dacă AST depășește acest prag, trebuie suspectată altă etiologie, inclusiv virală [6, 8, 10]. La bolnavii cu HCA incluși în studiul nostru au fost determinate creșteri moderate ale aminotransferazelor, nivele mai înalte fiind depistate în hepatita cronică de etiologie virală.

Merită de menționat, însă, intervenția alcoolului în modificările markerilor ce caracterizează sindromul de colestază, expresivitatea căruia a fost mai evidentă în hepatita alcoolică versus cea virală. Etanolul influențează metabolismul bilirubinei și al sărurilor biliare, producând o scădere semnificativă a ratei de excreție a bilirubinei în bilă și o inhibiție a excreției biliare a sărurilor biliare [4]. Studiile clinice menționează creșterea ușoară sau moderată a bilirubinei serice în peste 90% din cazuri de hepatită alcoolică. Hiperbilirubinemia se produce predominant pe contul fracției conjugate și atinge concentrații deosebit de înalte în formele colestatice [8, 10]. Se menționează creșterea moderată a fosfatazei alcaline (de obicei sub 300 U/dl în absența colestazei), aceasta corelându-se cu stadiul hepatitei alcoolice, reflectând atât o creștere a turnoverului proteic în hepatocitele lezate și regenerarea activă, cât și implicarea colestazei în creșterea valorilor serice ale enzimei [7, 8, 9].

Există numeroase date în literatură care demonstrează relația dintre consumul de alcool și imactul metabolismului lipidic [2, 4, 7]. La om, ca și la animalele experimentale, administrarea de alcool determină o ușoară hiperlipemie, care interesează mai ales lipoproteinele cu densitate foarte joasă și lipoproteinele cu densitate mare (HDL) [6]. Se remarcă faptul că consumul de alcool mărește sinteza hepatică a lipoproteinelor și stimulează activitatea L-alfa-glicerolfosfat-aciltransferazei [1]. Catabolizarea lipoproteinelor cu conținut bogat în trigliceride este anormală din cauza defectului în triglicerid-lipază. Sinteza crescută a lipoproteinelor ar putea fi explicată și prin creșterea disponibilității de acizi grași, ca urmare a reducerii oxidării sau exacerării sintezelor [2, 3, 5].

Unii autori menționează și creșterea producției de glicerolipide, a activității glicosiltransferazei din aparatul Golgi și a sintezei componentei proteice a lipoproteinelor [1, 3, 5]. Sinteza colesterolului, având sediul în reticulul endoplasmatic neted, sub acțiunea stimulantă a alcoolului, apare crescută. Cele realitate condiționează alterarea metabolismului lipidic, cu hiperlipidemia prezentă în hepatopatia etilică. Studiul prezentat a evidențiat creșterea HDL ($p < 0,001$), trigliceridelor ($p < 0,001$) și β -lipoproteinelor ($p < 0,001$) la pacienții cu HCA, comparativ cu valorile respective la cei cu HCV. Cercetările științifice efectuate arată creșterea HDL la majoritatea consumatorilor activi și scăderea la valori normale după o săptămână de abținere, considerând acest indice ca un criteriu suplimentar în diagnosticul leziunilor hepatice induse de alcool [4, 7, 8].

Majoritatea autorilor remarcă creșterea predominantă a IgA în hepatopatia etilică [8, 9, 11]. În studiul efectuat s-a constatat majorarea esențială a IgA în hepatita cronică alcoolică-indusă – $4,25 \pm 0,45$ g/l versus hepatita virală cu $3,78 \pm 0,27$ g/l ($p < 0,01$). Hazanov A. (2003) evidențiază creșterea conținutului de Ig A în ser la 60-70% persoane cu impregnare alcoolică prelungită în doze toxice [10]. Hepatita cronică alcoolică poate progresa spre ciroză chiar și după întreruperea consumului de alcool datorită includerii mecanismelor autoimune – sensibilizarea T-limfocitelor față de hialinul alcoolic [2, 5].

Evaluarea indicilor consumului abuziv de alcool la pacienții studiați a relevat modificări importante care ar contribui la diagnosticarea patologiei hepatice alcoolice. Valoarea γ -GT s-a determinat evident crescută la pacienții cu HCA față de cei cu HCV ($p < 0,001$). Conform surselor bibliografice, valorile mărite ale γ -GT reprezintă cea mai frecventă anomalie biochimică prezentă la alcoolici, fiind condiționată de inducția enzimatică exercitată de etanol în cadrul oxidării sale microzomale prin sistemul MEOS, deși nu se ignorează și o colestază discretă la nivelul canaliculilor biliari [5, 6, 10].

Studiul nostru a estimat importanța determinării CDT la pacienții cu ficat alcoolic. În grupul cu patologii hepatice etilice, valoarea CDT a fost veridic crescută, comparativ cu valorile respective la pacienții cu patologii virale. Spre deosebire de γ -GT, care s-a apreciat nesemnificativ crescută și la bolnavii cu patologii hepatice virale, valoarea transferinei carbohidrat deficiente, atât la pacienții cu HCV, cât și la cei cu CHV, nu a deviat esențial de la valoarea similară la subiecții sănătoși. Surse recente consideră CDT unul dintre cei mai specifici markeri ai consumului de alcool, iar asocierea CDT și γ -GT asigură un grad mai înalt de certitudine în detectarea consumului zilnic de alcool și ar crește siguranța diagnosticului corect [3, 7, 9].

Concluzii

1. Sindromul de colestază este mai pronunțat în HCA, iar sindromul citolitic predomină la pacienții cu HCV.

2. Modificările imunologice esențiale se caracterizează prin creșterea IgA la pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică și a IgG la cei cu hepatită cronică virală.

3. Determinarea gama-glutamiltranspeptidazei și transferinei carbohidrat deficiente poate fi utilizată ca marker de diagnostic al hepatitei cronice etilice.

Bibliografie

1. *Alcoholic Liver Disease*. EASL postgraduate course. Barcelona. Spain, april 18-19/2012
2. Haber P, Warner Ross, Seit Devanshi et al. *Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis*. In: Journal of Gastroenterology, Hepatology, 2003, Vol. 18 (12), p. 1332-1344.
3. Kuntz E., Kuntz H.D. *Alcohol-induced liver damage*. In: Hepatology Principles and Practise. Heidelberg, Germany, 2002, p. 470-488.
4. 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.
5. Maher J.J. *Alcoholic Liver Disease*. In: Feldman M., Scharshmidt F.B., Sleisenger H.M. eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases*. 6 ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p. 1199-1214.
6. Trifan A., Carol Stanciu. *Alcoolul și ficatul*. În: M. Grigorescu. *Tratat de hepatologie*. București, 2004, p. 487-507.
7. Буверов А.О. *Алкогольная болезнь печени*. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В. Т. Ивашкина, 2002, с. 102-112.
8. Подымова С.Д. *Алкогольная болезнь печени: механизмы прогрессирования, патогенетическая терапия*. В: Лечащий врач, 2001, № 05-06, с. 18-23.
9. Хазанов А.И. *Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени*. В: Рос. Журн. Гастроэнтерол., Гепатол., Колопроктол., 2003, № 2, с. 13-20.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. Пер. с англ. Под ред. Апросиной З., Мухина Н. Москва, 1999, с. 440-462.
11. Dumbrava V.-T., Berliba E., Lupașco I.U. *Ficatul și alcoolul*. Chișinău: „Primex Com”, 2008, 298 p.
12. EASL Clinical Practical Guidelines: *Management of Alcoholic Liver Disease*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 57, p. 399-420.
13. Marcela Țirdea, Angela Ciobanu, Tudor Vasiliev, Liliana Buzdugan. *Reducerea consumului nociv de alcool: analiza cost-eficienței strategiilor de control al alcoolului în Republica Moldova*. În: Republica Moldova. Seria de lucrări în domeniul politicilor de sănătate, nr. 3, 2011.

Elina Berliba, dr. șt. med., conf. univ.,
Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: +37322791243; +37379689636
E-mail: alina_berliba@yahoo.com

THE “MIMIC” LIVER DISEASE IN WILSON’S DISEASE

Adela ȚURCANU,

The State University of Medicine and Pharmacy
Nicolae Testemitanu

Rezumat

Afecțiuni hepatice mimate de boala Wilson

Boala Wilson este o maladie determinată genetic rară ca prevalență, dar și rar diagnosticată de specialiști prin insuficiența recunoaștere a acestei maladii, precum și prin mimarea altor afecțiuni hepatice în cadrul acestei boli genetice.

Deseori, hepatita autoimună sau steatohepatita nealcoolică este confundată cu boala Wilson, prin tablou clinic asemănător, precum și prin teste de diagnostic care de asemenea se pot modifica în aceste patologii (reducerea ceruloplasminei, sporirea cuprului în urină pot fi întâlnite și în alte afecțiuni hepatice decât în boala Wilson).

Odată suspectată, boala Wilson necesită să fie confirmată prin testul genetic (mutațiile din cadrul genei ATP7B) sau prin biopsie hepatică cu examen histochimic.

Cuvinte-cheie: boala Wilson, afecțiuni hepatice mimate, test genetic, biopsie hepatică

Резюме

Мимические заболевания печени при болезни Вильсона

Болезнь Вильсона относится к редким заболеваниям. Картина хронического гепатита при болезни Вильсона схожа с клинической картиной других нозологических форм гепатита, что требует исключения болезни Вильсона у всех больных с хроническим гепатитом, особенно у молодых больных и в случаях сочетания поражения печени с неврологической симптоматикой.

Диагноз подтверждается низкой концентрацией церулоплазмينا в сыворотке и увеличением суточной экскреции меди с мочой, которые возможны также при других заболеваниях печени (аутоиммунный гепатит, хронические активные заболевания печени, холестаза, острая печеночная недостаточность другого генеза), у некоторых гетерозиготных носителей мутации болезни Вильсона.

Несомненно, генетические тесты способны точно подтвердить диагноз, однако, учитывая генетическую вариантность, исследование становится необоснованным с экономической позиции.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, мимические заболевания печени, генетический тест, биопсия

Introduction

Wilson’s disease is listed as a “rare disease” by the Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health. Worldwide, the incidence of Wilson’s disease is 10-30 million cases, and the heterozygote carrier rate is 1 case per 100 persons, with the genetic mutation frequency varying from 0.3-0.7%. The prevalence of Wilson disease is 1 per 30,000 individuals. In general, the upper age limit for considering Wilson’s disease is 40 years and the lower age limit is 5 years, although the disorder has been detected in children younger than 3 years and in adults older than 70 years [1].

Since the copper accumulation occurs in the liver initially, the disease often starts with hepatic symptoms; therefore, during childhood and the teenage years it is the most common manifestation. The liver involvement may range from *mild hepatitis, fulminate hepatic failure to chronic hepatitis and cirrhosis* [2].

Clinical peculiarities in Wilson disease

- One fourth of all Wilson patients experienced sometime in their lives an acute episode of hepatitis, presenting with non-specific symptoms (malaise, anorexia, epigastric pain, jaundice, elevated LFT) without viral markers or history of a toxic agent [1, 3].
- It is important to rule out Wilson disease in cases with non-viral acute hepatitis, especially if mild hemolysis and low uric acid level are also present.
- Fulminate hepatitis is a relatively rare, severe disease, which is often lethal. It usually occurs during the teenage years or young adulthood with symptoms of rapidly progressing acute hepatitis (deep icterus, encephalopathy, bleeding disorders, terminal renal failure, hepatic coma [5]).
- Chronic hepatitis is the most common liver pathology in WD.
- The liver biopsy specimen reveals non-specific changes of chronic inflammation, intranuclear glycogen and periportal steatosis. The staining of the copper associated protein is usually positive. Measurement of the hepatic copper content aids in establishing the definitive diagnosis.

The recognition of Wilson disease is often the process of exclusion of more common causes (e.g., viruses, alcohol, autoimmunity), it is important to emphasize that awareness of the clinical features of these metabolic liver diseases should promote a proactive diagnostic evaluation [1, 6].

Table 1

Differential diagnoses of Wilson disease in patients with hepatic manifestation

<i>Condition</i>	<i>Differentiating signs/ symptoms</i>	<i>Differentiating tests</i>
Viral hepatitis B, C	Patients with viral hepatitis may have a history of a febrile illness or blood transfusion, but otherwise the symptoms and signs may be identical.	Serological marchers for HBV or HCV
Haemochromatosis	Patients with haemochromatosis may present with other features such as diabetes, skin pigmentation, arthritis, impotence in males, and cardiac enlargement with or without symptoms and signs of heart failure.	Iron parameters and liver biopsy are diagnostic.
Alpha-1 antitrypsin deficiency	Patients with alpha-1 antitrypsin deficiency may have chronic lung disease such as emphysema occurring earlier than expected (in the 40- to 50-year-old age group) as well as liver disease.	Tests show that enzyme is deficient
Autoimmune hepatitis	Patients may have other associated autoimmune conditions and will respond to steroid therapy. However, Wilson's disease should be excluded before this diagnosis is assumed	Patients may have a positive autoantibody screen including ANA, ASMA, anti-LKM and others.
Steatohepatitis	Patients with steatohepatitis tend to be obese with clinical features of hepatitis. Wilson's disease should be excluded before this diagnosis is assumed	Fatty liver and inflammation on biopsy.
Alcoholic cirrhosis	Patients may have a history and signs of alcohol excess. Wilson's disease should be excluded before this diagnosis is assumed, even if the patient drinks.	None.
Haemolytic anaemia	If hepatic bouts are severe in Wilson's disease then haemolysis may occur. Haemolysis in the presence of liver disease in a person aged <40 years should prompt testing for Wilson's disease	Tests for alternative causes of haemolytic anaemia, including Coombs antibody, Hb electrophoresis for HbS, and autoantibody screening for autoimmune diseases.

Masks from other liver disease in Wilson disease

The clinical presentations of Wilson's disease can mimic other liver disease: autoimmune hepatitis (especially in younger patients), nonalcoholic fatty liver disease, acute hepatic failure [3, 4].

- Patients in the pediatric age bracket who present a clinical picture of autoimmune hepatitis should be investigated for WD.
- Adult patients with atypical autoimmune hepatitis or who respond poorly to standard corticost-

eroid therapy should also be investigated for WD.

- WD should be considered in the differential diagnosis of patients presenting with nonalcoholic fatty liver disease or who have pathologic findings of nonalcoholic steatohepatitis.
- WD should be suspected in any patient presenting with acute hepatic failure with Coombs-negative intravascular hemolysis, modest elevations in serum aminotransferases, or low serum alkaline phosphatase and ratio of alkaline.

The differentiation of Wilson's disease from autoimmune hepatitis (AIH) can be supported by the presence of a Kayser -Fleischer ring and through urine and serum copper studies in patients with Wilson's disease. Because the onset of fulminant hepatic failure (FHF) may be the first presentation of Wilson's disease (WD) and autoimmune hepatitis (AIH) in previously asymptomatic adolescents, determination of the etiology of FHF is critical as treatment and prognosis differ between these two entities. Patients with AIH may be salvaged by medical treatment. On the contrary, liver transplantation is currently the only lifesaving therapeutic option available for patients with WD who present with fulminant liver failure. To establish the diagnosis of WD and AIH in the setting of FHF remains challenging for diagnosticians and decisions regarding liver transplantation may be necessary before a diagnosis is firmly established [3, 5].

Differential diagnosis of NASH is important, and led to the confirmation of Wilson's disease. Patients with NASH often present with few or no symptoms, though imaging techniques and liver biopsy show fat accumulation in the liver, mostly accompanied by hyperlipidemia. However, evaluation of patients based on fatty liver, hyperlipidemia, and abnormal liver function tests may not be sufficient in detecting the severity of the underlying cause. Therefore, for the adult and even elderly patients with unexplained histologic findings of steatohepatitis, it is reasonable to consider the possibility of Wilson's disease, before starting any treatment regimen [1, 4].

Laboratory diagnosis

- Classically, serum ceruloplasmin concentrations are very low in parallel with low serum copper levels. Though serum ceruloplasmin estimation alone is not specific enough to diagnose Wilson's disease, concentrations as low as in this case are unusual for any other diagnosis. Ceruloplasmin synthesis can be modestly reduced in decompensated liver disease of any etiology or in acute liver failure. Protein losing enteropathy, nephrotic syndrome, and malnutrition will also reduce serum concentrations. Conversely, as its synthesis can be stimulated by estrogens and it is an acute phase reactant, patients taking oral

contraceptives or those with acute inflammatory change within the liver may have normal serum levels [2, 3].

- A 24 hour copper estimation is a simple and useful confirmatory test with raised values (>100 µg/24 hours) invariably seen in symptomatic WD. Concentrations in this case were greatly raised.

- A liver biopsy, in itself, may not be diagnostic but is helpful in determining the extent of hepatic involvement and whether or not there is established fibrosis and moderate inflammatory change and copper accumulation in the hepatic tissue be consistent with Wilson's disease.

- The sequence analysis of ATP7B gene (WD gene) to identify the mutations is clinically available as a test. Although this is the most updated and thorough test, that some alterations such as large deletion or duplication may not be detected with this method. It is important that the biochemical testing must be performed prior to genetic tests [1, 4, 5].

Table 2

Modification the level of ceruloplasmin and urine cooper in liver disease

<i>Level of ceruloplasmin can be decreased in:</i>	<i>The 24 hours urine cooper can be increased in:</i>
Severe liver disease of any cause	Chronic active hepatitis
Wilson disease	Biliary primary cirrhosis
Heterozygote carriers from ATP7B	Primary sclerosing cholangitis
Protein losing enteropathy	Autoimmune hepatitis
Aceruloplasminemia	Proteinuria
Menke's disease	Rheumatoid arthritis
Nutrition copper deficiency	
Proteinuria	

Treatment

- The two main treatment options are chelation treatment with penicillamine or referral to a liver unit for consideration for orthotopic liver transplant (OLT).

- Chelation therapy is the treatment of choice in patients with compensated liver disease. The usual starting dose of D-penicillamine is 250 mg daily increasing over a period of a few weeks to an eventual maintenance dose of 1.5 g daily. Trientine is an alternative chelating agent which may be used in those unable to take penicillamine. Elemental zinc inhibits gastrointestinal copper absorption but its long term effectiveness is unproven. Success of therapy is judged by clinical improvement [3, 4].

Literature

1. Adela Turcanu, Elina Berliba. *Wilson's disease. Basic facts. Methodical recomandation.* Chisinau, 2014, 52 p.

2. Ala A., Walker A.P., Ashkan K., Dooley J.S., Schilsky M.L. *Wilson's disease.* In: *Lancet* 2007, nr. 369(9559), p. 397-408.
3. *EASL: Clinical Practice guideline.* In: *Wilson's disease Journal of Hepatology*, 2012, vol. 56, p. 671-685.
4. Roberts E.A., Schilsky M.L. *AASLD guideline: A practice guideline on Wilson Disease.* Retrieved on August 19, 2006.
4. Huster D. *Wilson disease.* In: *Best Pract. Res. Cl. Ga.*, 2010, nr. 24(5), p. 531-539.
5. Wilson S.A.K. *Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver.* In: *Brain*, 1912; nr. 34, p. 295-509.

Adela Țurcanu, dr. med, conferențiar universitar,
Disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079402161
E-mail: adela_turcanu@yahoo.com

DISTROFIA LIPIDICĂ ACUTĂ HEPATICĂ DE SARCINĂ

Liudmila TOFAN-SCUTARU,
Clinica de Medicină nr. 4, Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Acute fatty liver of pregnancy

There is shown the current aspects in the diagnosis, pathogenesis and management of acute fatty liver of pregnancy – pathologie that can has fatal implications for both mother and fetus. The acute fatty liver of pregnancy is a pathology caused by a mitochondrial cytopathy, in which the hepatic acute lipid dystrophy (by microvesicular adipose accumulation in hepatocytes) is one of the systemic mitochondrial pathology's manifestations, which also affects other organs (kidney, pancreas, muscles, heart, nervous system).

Keywords: acute fatty liver, pregnancy, diagnosis

Резюме

Острая жировая дистрофия печени при беременности

Рассматриваются аспекты диагностики, патогенеза и лечения острой жировой дистрофии печени при беременности, заболевание, которое может иметь фатальные последствия для матери и плода. Эта болезнь вызвана митохондриальной цитопатией, при которой заболевание печени является одним из проявлений системной митохондриальной патологии, которая также влияет на другие органы (почки, поджелудочная железа, мышцы, сердце, нервная система).

Ключевые слова: острая жировая дистрофия печени, беременность, диагностика

Introducere

Sarcina este o stare clinică specială, cu modificări fiziologice normale, care influențează funcția diferitor organe, inclusiv a ficatului.

În timpul sarcinii se pot constata diverse afecțiuni hepatice: preexistente, concomitente sarcinii sau caracteristice doar pentru sarcină. Astfel, în timpul sarcinii pot să apară boli hepatice severe. Acestea trebuie să fie diagnosticate la un stadiu incipient și tratate prompt, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea pentru mamă și copil.

Este important de cunoscut fiziologia normală de sarcină, precum și patologia hepatică caracteristică doar sarcinii sau care poate să apară și în afară de sarcină, sau preexistentă, dar care se poate modifica în cursul sarcinii. În timpul sarcinii normale sunt observate anumite modificări în profilul biochimic hepatic. Astfel, concentrația de albumină serică scade în sarcina normală și aceasta se explică prin creșterea volumului plasmatic total. Fosfataza alcalină serică crește în timpul sarcinii și în al treilea trimestru poate depăși nivelul de referință de la 2 până la 4 ori; aceasta se referă la producția placentară. Concentrațiile alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST), bilirubinei și gama-glutamiltansaminotransferazei (GGT) rămân, în general, normale în timpul sarcinii și creșterea acestora necesită investigații suplimentare pentru stabilirea diagnozei și hotărârea unui management corect.

Această lucrare este dedicată unei patologii hepatice care este întâlnită doar în sarcină. Se cunosc mai multe condiții clinice, constatate doar la femeile gravide și care implică ficatul. Acestea sunt:

- hiperemeza (voma) gravidelor (Hyperemesis Gravidarum), ce se întâlnește în 1 dintre 200 de sarcini;
- colestaza intrahepatică de sarcină (0,5% – 1,5% prevalență);
- preeclampsia (condiție mai frecventă, 10% prevalență) și forma sa severă;
- sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice elevate și un sindrom de trombocitopenie) (12% din sarcinile cu preeclampsie);
- distrofia hepatică acută lipidică de sarcină (DHALS), entitate rară (1 caz la 7270–13000 livrări).

Deși patogeniza în dezvoltarea fiecărei condiții patologice în sarcină nu este pe deplin înțeleasă, au fost propuse diverse teorii. Unii propun modificări fiziologice speciale care însoțesc sarcina ca factor precipitant. Alții sugerează un șir de factori, atât la mamă, cât și la fătul ei, care vin împreună pentru a declanșa aceste condiții unice. Stabilirea unui diagnostic la timp în astfel de condiții poate fi o adevărată provocare. Momentul apariției simptomatologiei

clinice în raport cu termenul sarcinii poate fi o cheie în suspectarea unei anumite boli. Diagnosticul precis se poate pune folosind constatările clinice specifice și teste de sânge. Unele entități au criterii bine definite, care ajută nu numai a stabili diagnosticul, ci și a clasifica boala în funcție de severitate.

În condiții specifice este prudent ca orice caz să fie consultat de experți în obstetrică și medici-hepatologi, pentru a îmbunătăți rezultatele. Riscul de deces matern poate fi minimizat prin recunoaștere la timp și management adecvat, multispecializat al acestor condiții. Managementul patologiei hepatice de sarcină variază de la remedii simple medicale până la măsuri prompte, cum ar fi finalizarea imediată a sarcinii.

Distrofia hepatică acută lipidică de sarcină (DHALS) reprezintă o patologie specifică perioadei de gestație, cu afectarea ficatului, cauzată de o citopatie mitocondrială, în care distrofia hepatică acută lipidică este una din manifestările patologiei sistemice a mitocondriilor, când se pot afecta, de asemenea, alte organe (rinichii, pancreasul, mușchii, cordul, sistemul nervos) [6; 8]. Aceasta a fost descrisă pentru prima dată în 1934, de către H.J. Stander cu coautorii ca „atrofie acută galbenă a ficatului în sarcină”, apoi a fost descrisă ca o entitate clinică specifică în 1940 de către H.L. Sheehan.

DHALS este o stare rară, dar severă, care este unică pentru perioada sarcinii și debutează în al treilea trimestru de gestație. DHALS poate duce la morbiditate și mortalitate maternă și fetală semnificativă [7].

Prevalența este de 1 caz la 10.000–15.000 sarcini. Femeile cu DHALS au, de regulă, sarcină unipară și sunt predominant primipare (67%). Fătul mai frecvent este de sex masculin (60%). Această boală este mai frecventă la pacientele cu preeclampsie, dar se dezvoltă, spre deosebire de sindromul HELLP, în 40–50% cazuri la prima sarcină, cu risc crescut în sarcini multiple. Deși incidența DHALS este rară – 1 caz la 7270–13000 livrări, consecințele pot să fie grave, cu insuficiență hepatică acută și deces [6].

Patogeneza DHALS

Unele dintre caracteristicile clinice și patologice ale DHALS sunt similare cu cele observate în anumite tulburări moștenite, autosomal-recesive de oxidare a acizilor grași, prin urmare s-a sugerat că DHALS poate rezulta din defecte în β -oxidarea acizilor grași [5-7]. Până de curând, patogeniza DHALS nu era pe deplin elucidată. Progresele moleculare recente sugerează că DHALS poate rezulta din disfuncții mitocondriale. Baza medicală a bolii a fost identificată ca un defect în β -oxidarea acizilor grași cu lanț lung la făt. Defectul molecular cel mai frecvent invocat este o mutație în lanțul-3 lung al hydroxyacyl-CoA dehidrogena-

zei (LCHAD), care face parte din complexul proteic trifuncțional mitocondrial.

Mamele care sunt heterozigote pentru LCHAD sunt la risc. DHALS poate fi cauzată de disfuncția beta-oxidării intramitocondriale a acizilor grași. O anomalie în beta-oxidarea mitocondrială este recunoscută ca fiind cauza acestei afecțiuni. Rezultatul capacității hepatice reduse de a metaboliza acizii grași cu catenă lungă este hepatotoxicitatea. Tulburarea provine din excesul de acizi grași cu lanț lung, nemetabolizați, generat de un defect homozigot pentru LCHAD la fetus. Acest fapt duce la niveluri ridicate de acizi grași cu catenă lungă în serul mamei heterozigote pentru LCHAD, ceea ce induce hepatotoxicitate ulterioară.

Defectele în β -oxidarea mitocondrială fetală a acizilor grași au fost legate de dezvoltarea DHALS materne. Într-adevăr, mutații în gena pentru LCHAD au fost identificate la femeile afectate; în special, G1528C este detectată în 60% și E474Q în 19% din cazuri. Mai multe rapoarte au documentat o asociere puternică între DHALS și defectul pentru LCHAD la fetus. S-a determinat o corelare între defectul recesiv moștenit al proteinei trifuncționale mitocondriale la mamă și deficiența fetală a enzimei. S-a sugerat asemănarea patologiei cu sindromul Reye [2].

Deși LCHAD este implicată în boală, alte tulburări de β -oxidare a acizilor grași cu catenă lungă pot produce un sindrom de boală similară. Există cel puțin un caz raportat de o deficiență în palmitil-transferază, ce a dus la DHALS.

Într-un studiu retrospectiv al lui Ibdah și coaut. [4] a fost examinată asocierea dintre defectele documentate în complexul proteic trifuncțional mitocondrial la copii și bolile de ficat la mamele lor în timpul sarcinii în 24 de familii. Cincisprezece din 24 de femei (62%) au fost diagnosticate cu boli hepatice materne coerente cu DHALS, deși în două cazuri o distincție clară între DHALS și sindromul HELLP nu a fost posibilă. Nouă dintre cele 24 de femei au avut sarcini normale. Toate cele 15 sarcini cu boli hepatice materne au fost asociate cu deficit fetal al enzimei LCHAD. Analiza moleculară a relevat o mutație comună LCHAD, G1528C la fetele care au dezvoltat DHALS. Rezultatele din acest studiu arată că atunci când se transportă un fetus care este deficitar pentru LCHAD, mama are un risc ridicat de a dezvolta DHALS.

Într-un studiu ulterior, Ibdah cu colab. au evaluat genotipurile fetale și rezultatele a 83 sarcini din 35 de familii cu defecte în complexul proteic trifuncțional mitocondrial pediatrie documentate [2]. Acest studiu a furnizat dovezi suplimentare că transportarea unui fetus cu deficiență LCHAD este asociată cu un risc crescut pentru dezvoltarea DHALS.

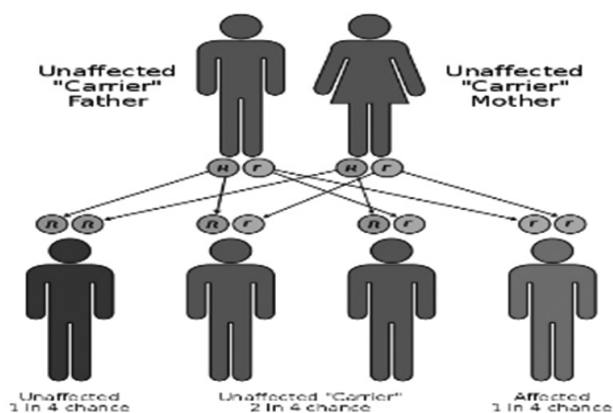
Mecanismul exact prin care deficiența fetusului în LCHAD determină DHALS la o mamă heterozigotă rămâne încă neclar. Cu toate acestea, o serie de factori par să contribuie la această interacțiune materno-fetală. Mai întâi, heterozigocitatea mamei pentru un defect în complexul proteic trifuncțional mitocondrial reduce capacitatea ei de a oxida acizii grași cu catenă lungă. În al doilea rând, al treilea trimestru de sarcină este însoțit de schimbări în metabolism, cu o lipoliză crescută și reducere în β -oxidarea mitocondrială a acizilor grași. Toate acestea cresc susceptibilitatea mamei care poartă un fetus cu deficiență de LCHAD. Astfel, s-a presupus, că metaboliții 3-hydroxyacyl ai acizilor grași cu lanț lung, potențial hepatotoxici, produși de fătul afectat sau placentă, se acumulează în circulația maternă [1].

Transportarea unui fetus cu deficit LCHAD este un factor major determinant în dezvoltarea bolii materne. Stresul oxidativ în mitocondriile placentare și peroxisome este însoțit de acumularea metaboliților toxici ai acizilor grași, cum ar fi acidul arahidonic, care poate juca un rol causal în leziunile hepatice materne observate în DHALS. Stresul de mediu poate duce la acumularea în continuare a metaboliților toxici la gravida susceptibilă genetic, provocând boală hepatică.

Odată cu acumularea dovezilor care sugerează că transportarea unui fetus cu deficit LCHAD este asociată cu DHALS, s-a recomandat ca nou-născuții din sarcini complicate cu DHALS să fie testați pentru mutația G1528C comună. Această testare, când este efectuată devreme, după naștere, poate salva viața copiilor, deoarece pot fi identificați copiii cu deficit de LCHAD înainte de a manifesta boala, ceea ce permite intervenția timpurie dietetică, cu instituirea unei diete sărace în grăsimi, bogate în carbohidrați, și prin substituția acizilor grași cu lanț lung cu acizii grași cu lanț mediu [6].

Modelul de moștenire a DHALS este autosomal recisiv (vezi figura).

Modelul de moștenire a DHALS



Prezentarea clinică a DHALS

Simptomatologia clinică poate varia de la forme asimptomatice până la insuficiență hepatică acută și diagnosticul clinic este dificil de stabilit. DHALS se atestă, de obicei, în al treilea trimestru, între a 30-a și 38-a săptămână de gestație [6, 7, 9], dar s-a înregistrat și în trimestrul II. DHALS este mai frecventă la femei primipare (40-50%) și poate reveni la sarcinile ulterioare [1, 2, 6, 7]. Prezentarea clinică inițială poate fi prin simptome nespecifice pe parcurs de 1-2 săptămâni. La debut se observă polidipsie inconstantă, dar intens evocatoare, bine tolerată, precedând grețurile și varsăturile; poliurie. Frecvent apar semne de amenințare de naștere prematură.

Simptomele tipice sunt: anorexie, greață și vărsături, raportate în 70% cazuri; se atestă, de asemenea, dureri de cap, oboseală. Pot apărea dureri abdominale în cadranul superior drept sau dureri epigastrice, pirozis, care este inițial intermitent. Icterul este comun și instalarea timpurie a acestuia poate indica o boală gravă [2, 7]. Simptomatologia clinică progresează foarte repede și semnele clinice sunt evocatoare. Pirozismul devine persistent, icterul devine mai pronunțat. Poate să apară ascită tranzitorie (40% cazuri). Apar semne clinice de insuficiență renală acută, de insuficiență pancreatică. Poate fi prezentă și febra.

Odată cu apariția celei mai majore complicații – sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID-sindrom) – apar: disfagie, odinofagie, vomă „cu zaț de cafea” (hematină); hemoragie gastrointestinală și genitală-uterină necontrolabilă. În final se instalează insuficiența hepatică fulminantă cu encefalopatie, care duce la pierderea cunoștinței, edem cerebral, convulsii și, uneori, final fatal (deces).

Pancreatita acută la pacienți cu DHALS constituie o complicație deosebit de gravă, inducând perturbări metabolice suplimentare severe. Acest proces apare la gravidele care prezintă deja disfuncție hepatică și renală. Apariția pseudochistului pancreatic cu infecție secundară sau a pancreatitei hemoragice, care poate provoca hemoragie retroperitoneală, sunt procese dificil de controlat. Nivelul crescut al amilazei și lipazei plasmatică, care reflectă leziunea pancreasului, apare, de obicei, la câteva zile după confirmarea disfuncției hepatice.

La investigația clinică se poate observa icter, hipertensiune arterială, edeme, ascită, encefalopatie hepatică, ficatul poate fi mic. Deși hipertensiunea poate fi prezentă, hipertensiunea severă este, probabil, secundară reducerii rezistenței vasculare periferice asociate cu insuficiența hepatică.

Cercetări paraclinice în DHALS

Analize de laborator. Froțiurile din sângele periferic pot demonstra leucocitoză, trombocitopenie,

trombocite cu granulare bazofilă. În analizele de laborator uzual se poate constata: hipoglicemie, creștere a transaminazelor (pot varia de la valori puțin crescute până la nivele crescute de sute de ori). Deși se constată aminotransferaze crescute, severitatea disfuncției hepatice nu întotdeauna este reflectată de gradul de elevație a lor. Se mai depistază creșterea fosfatazei alcaline (3-4 N) și a bilirubinei (care rareori depășește 100 μmol/L), hiponatriemie, hipoproteinemie, coagulopatie, acidoză metabolică (poate fi observată acidoză lactică), precum și semne de disfuncție renală, inclusiv creșterea ureei și creatininei, de multe ori – insuficiență renală progresivă.

Se poate atesta coagulopatia intravasculară diseminată (CID) în aproximativ 70% cazuri. Timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină sunt anormale, se atestă prelungirea timpului de protrombină și a timpului parțial activat de tromboplastină. Fibrinogenul poate fi anormal sau normal [74-76]. Este caracteristică elevarea acidului uric. Hiperuricemia poate fi un indicator timpuriu și se dezvoltă înainte de hiperbilirubinemie [7, 8]. Nivelul de amoniac poate fi crescut. Cetonuria și proteinuria pot fi prezente.

Este evidentă suferința fetală acută, poate surveni chiar moartea fetală *in utero*.

Criteriile Swansea de diagnostic pentru DHALS [1]:

1. Dureri abdominale
2. Polidipsie/poliurie
3. Encefalopatie
4. Bilirubina elevată > 14 μmol/l
5. Hipoglicemie < 4 mmol/l
6. Creștere a acidului uric > 340 μmol/l
7. Leucocitoză > 11 x 10⁹/l
8. Ascită sau schimbări ecografice sugestive în ficat
9. Elevarea transaminazelor: AST sau ALT > 42 UI/L
10. Creșterea amoniacului > 47 μmol/l
11. Insuficiență renală (creatinina > 150 μmol/l)
12. Coagulopatie (timpul protrombinic > 14 sec. sau timpul parțial activat de tromboplastină > 34 sec.)
13. Steatoză microveziculară în biopsatul hepatic. Diagnosticul este pozitiv în prezența a 6 sau mai multe din semnele numite, în absența altor cauze de explicare.

În comparație cu steatoza microveziculară sau difuză, criteriile Swansea au avut o sensibilitate de 100% (95% CI: 77-100) și specificitate de 57% (95% CI: 20-88), cu valoare predictivă pozitivă și negativă de 85% și 100%, respectiv, într-un singur raport [79-81]. Ch'ng cu coaut. [1] au propus un șir de constatări clinice, cunoscut drept *criteriile Swansea*, pentru a

ajuta la diagnosticarea DHALS. Aceste criterii de diagnostic sunt utile, dar nu au fost validate în diferite populații.

Studiile de imagistică pot fi utile pentru a exclude alte patologii, dar au utilitate limitată în diagnosticul DHALS. Ecografia abdominală, scanarea prin tomografie computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică au fost considerate instrumente neinvazive pentru diagnosticul DHALS, dar valoarea lor rămâne limitată [2]. Ecografia hepatică relevă creșterea difuză a ecogenității hepatice. Imagistica este importantă pentru diagnosticul diferențial, dar prezintă valoare limitată pentru diagnosticul DHALS.

Biopsia hepatică poate fi de ajutor în cazurile timpurii și ușoare de DHALS, în special dacă diagnosticul nu este clar [7]. Biopsia hepatică nu este neapărat necesară și trebuie evitată în cazurile mai severe, când riscul de hemoragie este mare și când este necesară intervenția promptă terapeutică. Macroscopic ficatul este de culoare galbenă, posibil micșorat. Biopsia hepatică relevă, de obicei, steatoză microveziculară, încărcare lipidică centrolobulară a hepatocitelor, cu inflamații și necroze minime la colorația Sudan (Oil Red O) [8]. Este caracteristică infiltrarea lipidică microveziculară, predominant în zona a treia a acinului hepatic, cu lobuli iregulari, balonizare citoplasmatică, se observă vezicule citoplasmatică ca urmare a lipidelor microveziculare; inflamația portală și colestaza sunt minime [5].

Poziția centrală a nucleului nu se modifică. Sinusoizii sunt comprimați; arhitectonica nu se dereglează. Microscopia electronică confirmă steatoza microveziculară și, în special, prezența megamitocondriilor cu incluziuni paracristaline. Afectarea sistemică se manifestă prin infiltrare lipidică a rinichilor (tubilor renali), pancreasului, cordului etc. Sunt caracteristice date ale sindromului CID.

Biopsia hepatică este periculoasă din cauza dereglărilor de coagulare și în mod normal nu este necesară atunci când sunt prezente 6 sau mai multe caracteristici.

Complicațiile DHALS citate mai frecvent în literatură sunt [8]: encefalopatie hepatică (13%), hipoglicemie (55%), insuficiență renală acută (50%), coagulopatie (96%), coagulopatie intravasculară diseminată (55%), preeclampsie (50%).

Diagnosticul DHALS

DHALS este o urgență medicală și obstetrică care poate duce la decesul mamei și al fătului [3]. Diagnosticul, bazându-se pe date clinice și rezultatele analizelor de laborator, trebuie să fie prompt. Diagnosticul de DHALS este sugerat de contextul clinic, care ar putea fi confirmat printr-o biopsie hepatică [9]. Deoarece DHALS este o urgență, recunoașterea

timpurie și tratamentul prompt îmbunătățesc atât supraviețuirea mamei, cât și a fătului. În cele mai multe cazuri, în funcție de constatările clinice și de laborator, dar și de experiența medicului, se face o distincție între DALHS și alte patologii. Deciziile de diagnostic și terapeutice sunt esențiale, chiar fără o biopsie hepatică. Deși standardul de aur pentru un diagnostic definitiv al DHALS este biopsia hepatică, în mod obișnuit aceasta nu se face din motive evidente de urgență de livrare și coagulopatie. Astfel, în cele mai multe cazuri, diagnosticul se stabilește în funcție de datele clinice și datele de laborator specifice, fără dovezi histopatologice.

Se impune diagnosticul diferențial al DHALS cu bolile hepatice preexistente, ce coincid cu sarcina, inclusiv hepatitele virale acute, în care întreruperea sarcinii ar putea determina forme fulminante, și cu bolile caracteristice sarcinii, inclusiv sindromul HELLP (vezi tabelul).

Diagnosticul diferențial dintre DHALS și sindromul HELLP

<i>Criteriul</i>	<i>DHALS</i>	<i>HELLP</i>
Paritatea	Unipară sau gemeni	Multipară, mai în vârstă
Icterul	Caracteristic	Nu este caracteristic
Bilirubina (mg/dl)	8 N	2 N
Encefalopatia	Prezentă	Absentă
Trombocitele	Scăzute/norma	Scăzute
Timpul tromboplastinic parțial activat	Prelungit	Normal
Timpul protrombinic	Prelungit	Normal
Fibrinogenul	Scăzut	Normal/crescut
Glucoza	Scăzută	Normală
Creatinina	Crescută	Crescută
Amoniacul	Crescut	Normal

Managementul DALHS

Diagnosticarea timpurie, stabilizarea mamei și livrarea imediată sunt cheile pentru managementul de succes. Livrarea imediată după stabilizarea gravidei este intervenția terapeutică recomandată, deși unii medici susțin că cazurile ușoare ar putea să fie gestionate așteptând. Totuși, singurul tratament efectiv este nașterea (recomandată, în special vaginal, la INR > 1,5 și trombocite > 50G/L, pentru a reduce riscul de hemoragii serioase; sau, în caz de instabilitate maternă și hemoragii – cezariană).

Pentru stabilizarea stării se administrează fluide intravenos: glucoză pentru corectarea hipoglicemiei metabolice; transfuzii de preparate de sânge (plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat) pentru a corecta CID. Sunt utilizate strategii de tratament, măsuri de susținere în timpul și după naștere pentru insuficiența hepatică fulminantă (glucocorticosteroizi pe fondul medicației pentru protecția gastrică corespunzătoare); pentru corecția dereglărilor diferitor

organe și sisteme, în primul rând a insuficienței hepato-renale, a sindromului CID, edemului cerebral, afecțiunii pancreatice etc. A fost raportată folosirea cu succes a plasmaferezei în câteva serii, în cazuri severe, postpartum. Monitorizarea atentă și gestionarea complicațiilor asociate este necesară pentru a îmbunătăți rezultatele.

Prognosticul în DHALS

DHALS este o boală severă cu mortalitate ridicată, atât maternă (18%), cât și fetală (13-23%). Cu întreținere în terapie intensivă modernă mortalitatea maternă este astăzi de 7-18% și perinatală de 9-23%. Femeile ce prezintă mutația LCHAF au risc de AFLD în 20-70% de noi sarcini, în timp ce toți copiii lor ar trebui să fie testați pentru mutația genetică. Diagnosticul prenatal poate oferi beneficii atât pentru mamă și fătul ei, cât și pentru ulterioarele sarcini.

Nu există sechele pe termen lung pentru mama care a reușit să se recupereze. Cu toate acestea, este cel puțin un caz de DALHS raportat care a necesitat transplant de ficat.

Terapia cu acizi grași cu lanț mediu este adesea necesară pentru copiii cu deficit de LCHAD homozigotă.

Pentru copii, mortalitatea este estimată de la 13-18% până la 23% și se atestă complicații potențiale: dezvoltare întârziată, hipoglicemie și disfuncție a mușchilor striati. Copiii afectați sunt expuși riscului de moarte subită mai mult ca mamele. Ei trebuie să aibă o dietă cu un conținut scăzut de grăsimi cu carență lungă, dietă bogată în carbohidrați și să se evite repausul alimentar cu formare a cetanelor. Terapia cu acizi grași cu lanț mediu este adesea necesară pentru copiii cu deficit homozigot de LCHAD. Pacienții afectați trebuie să fie monitorizați atent.

Concluzii

Deși DHALS este o patologie mai puțin frecventă. Diagnosticul timpuriu și livrarea promptă, managementul colaborativ și o abordare multidisciplinară sunt cheia pentru un rezultat matern și perinatal bun.

Bibliografie

1. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I. et al. *Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales*. In: Gut., 2002; nr. 51, p. 876-80.
2. Goel A., Ramakrishna B., Zachariah U., Ramachandran J., Eapen C.E., Kurian G., Chandy G. *How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of preg-*

- nancy in predicting hepatic microvesicular steatosis?* In: Gut., 2011; nr. 60, p. 138-139; author reply 139-140 [PMID: 20938054 DOI: 10.1136/gut.2009.198465].
3. Ibdah J.A. *Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications*. In: World J. Gastroenterol., 2006; nr. 12, p. 7397-7404 [PMID: 17167825].
4. Kamimura K. et al. *Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy*. REVIEW. In: World Journal of Gastroenterology. ESPS Manuscript NO: 16529.
5. Knight M., Nelson-Piercy C., Kurinczuk J.J., Spark P., Brocklehurst P. *A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK*. In: Gut., 2008; nr. 57, p. 951-956 [PMID: 18332072 DOI: 10.1136/gut.2008.148676].
6. Khulood T. Ahmed, Ashraf A. Almashhrawi, Rubayat N. Rahman, Ghassan M. Hammoud, Jamal A. Ibdah. *Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy*. In: World J. Gastroenterol., 2013 November 21; nr. 19(43), p. 7639-7646. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840.
7. Minakami H., Takahashi T., Tamada T. *Should routine liver biopsy be done for the definite diagnosis of acute fatty liver of pregnancy?* In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1991; nr. 164, p. 1690-1691 [PMID: 1878069].
8. Mjehed K., Charra B., Hamoudi D. et al. *Acute fatty liver of pregnancy*. In: Arch. Gynecol. Obstet., 2006; nr. 274, p. 349-353.
9. Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J. *Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) - an overview*. In: J. Obstet. Gynaecol., 2007; p. 27237-27240.
10. Schoeman M.N., Batey R.G., Wilcken B. *Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring*. In: Gastroenterology, 1991; nr. 100, p. 544-548. [PMID: 1985050].
11. Treem W.R. *Mitochondrial fatty acid oxidation and acute fatty liver of pregnancy*. In: Semin. Gastrointest. Dis., 2002; nr. 13, p. 55-66.
12. Seyyed Majidi M.R., Vafaeimanesh J. *Plasmapheresis in acute Fatty liver of pregnancy: an effective treatment*. In: Case Rep. Obstet. Gynecol., 2013; 2013, p. 615975 [PMID: 23424692 DOI: 10.1155/2013/615975].
13. Vigil-de Gracia P., Montufar-Rueda C. *Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases*. In: J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2011; nr. 24, p. 1143-1146 [PMID: 21668324 DOI: 10.3109/14767058.2010.531325].
14. Rajasri A.G. et al. *Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) - an overview*. In: Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 27, no. 3, p. 237-240, 2007.

Liudmila Tofan-Scutaru,

Disciplina Gastroenterologie,

Departamentul Medicină Internă,

Tel.: 068288336,

E-mail: tofanscutaru@yahoo.com

HEMODYNAMICA PORTALĂ ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATEA CIROZEI HEPATICE

Carolina ȚĂMBALĂ¹, Vasile ȚURCANU¹, Vladă-Tatiana DUMBRAVĂ², Vladimir CAZACOV³,

¹Catedra Radiologie și Imagistică Medicală, USMF Nicolae Testemițanu,

²Departamentul Medicină Internă, Disciplina Gastroenterologie, Clinica medicală nr. 4, USMF Nicolae Testemițanu,

³Catedra Chirurgie nr. 2, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Portal hemodynamic depending on the severity of liver cirrhosis

Research of portal hemodynamic in portal hypertension associated with liver cirrhosis provides important information on the physiopathology of the disease and helps in exploring new alternative healing modalities. The present study is aimed at highlighting their correlations between parameters evaluated by color duplex Doppler sonography and the severity of liver cirrhosis using Child-Pugh score. The research group included 111 patients during the years 2012-2104, which were treated in the Department of Hepatology at the University Clinical Hospital. The severity of liver cirrhosis was assessed according to Child-Pugh classification prognosis, which included: Class A (5-6 points), Class B (7-8 points), Class C (10-15 points). Portal hemodynamic was studied by ultrasound color duplex Doppler assessment of quantitative parameters with both arterial and venous side and correlated with clinical and laboratory criteria Child-Pugh. The research has established a significant correlation between time-weighted average velocity in the portal vein, congestion index, vascular portal index, splenoportal index and portal hypertension index with clinical stage of the disease.

Keywords: liver cirrhosis, Child-Pugh score, portal hypertension, hemodynamic parameters

Резюме

Портальная гемодинамика в зависимости от степени тяжести цирроза печени

Исследование портальной гемодинамики при портальной гипертензии, связанной с циррозом печени, дает важную информацию о физиологии и патологии болезни, помогает в изучении новых альтернативных методов лечения. Целью исследования было выявить корреляцию между параметрами, измеряемыми при цветной дуплексной доплерографии, и тяжестью цирроза печени используя классификацию Child-Pugh. Было исследовано 111 пациентов в течение 2012-2104 г., которые принимали лечение в отделении гепатологии Республиканской клинической больницы. Количественная выраженность цирроза печени

оценивали по классификации Child-Pugh, в которой вошли: класс А (5-6), В (7-8), С (10-15) баллов. Портальную гемодинамику изучали с помощью цветного дуплексного картирования с определением количественных параметров на артериальном и на венозном русле с последующей корреляцией с клиническими и лабораторными критериями классификации Child-Pugh. В ходе исследования была выявлена значимая корреляция усредненной скорости кровотока в воротной вене, индекса застоя, селезеночно-воротного и сосудисто-воротного индекса, индекса портальной гипертензии с клинической стадией заболевания.

Ключевые слова: цирроз печени, классификации Child-Pugh, портальная гипертензия, параметры гемодинамики

Introducere

Ciroza hepatică este un proces patologic difuz, ce se caracterizează prin fibroză și restructurarea arhitectonicii ficatului din structură normală în noduli de regenerare [1, 2, 5]. Giroza hepatică este cauza cea mai frecventă a hipertensiunii portale, rezistența vasculară crescută fiind prezentă simultan la diferite nivele. Presiunea normală în sistemul venei porte e de 5-10 mm Hg, măsurarea gradientului venos prin cateterizarea venelor hepatice reprezentând standardul de aur pentru evaluarea presiunii portale în ciroze. Valorile peste 10 mm Hg definesc hipertensiunea portală clinic importantă (HPCI) și reprezintă un criteriu de prognostic în evoluția naturală a cirozei chiar și la pacienții compensați [8, 12, 13].

Stadializarea hipertensiunii portale (HTP) are o importanță deosebită în porgnosticul procesului patologic, severitatea acesteia fiind direct corelată cu stadiul bolii hepatice. La moment, scorul Child-Pugh este cea mai răspândită clasificare acceptată pentru utilizare în practica cotidiană. Evoluția cirozei hepatice determină majorarea progresivă a presiunii portale și deprimarea funcției hepatice, deseori asociată cu complicații majore în stadiile decompensate [7, 9, 10].

Comparată cu alte metode de diagnostic, evaluarea hemodinamicii portale prin ecografie Doppler duplex color prezintă un șir de avantaje, fiind o metodă accesibilă, repetabilă, neiradiantă, cu preț redus, cu posibilitatea efectuării nemijlocit la patul pacientului. De asemenea, ecografia convențională (2D) are o acuratețe acceptabilă în aprecierea morfologică a ficatului, favorizând informații suplimentare despre hemodinamica sistemului hepatolienal [14, 15].

Scopul acestui studiu a fost evaluarea legăturii dintre modificările de flux vascular identificate prin ecografie doppler duplex color și caracteristicile clinice și investigațiile de laborator, utilizând criteriile scorului Child-Pugh.

Material și metode de cercetare

În perioada 2012-2014, în departamentul *Hepatologie* al Spitalului Universitar Clinic Republican au fost investigați 111 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică de etiologii diverse (preponderent de origine virală). Vârsta medie a pacienților selectați a fost 48,4 ani. Dintre care: bărbați – 46 (41%), femei – 65 (58%).

Diagnosticul a fost bazat pe metode clinico-biologice și imagistice. Au fost evaluate sindroamele citolitic, colestatic, hepatopriv și gradul de severitate a hipersplenismului. Varicele esofagiene au fost indentificate prin endoscopie digestivă superioară. Morfologia hepatică, inclusiv personalizarea arborului vascular la toți pacienții incluși în studiu a fost studiată prin ecografie Doppler duplex color. La necesitate, în cazuri mai dificile pentru diagnostic, o parte de pacienți au beneficiat și de tomografie în regim de angiografie. Cuantificarea severității cirozei hepatice a fost apreciată conform clasificării de prognostic Child-Pugh, care a inclus: clasa A (5-6 puncte), clasa B (7-8 puncte), clasa C (10-15 puncte).

Datele au fost analizate utilizând componenta Excel a suitei Microsoft Office 2003 și programul Epilnfo 7.1, prin funcțiile și modulele acestor programe. La prelucrarea statistică s-a aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice: estimarea parametrilor și verificarea ipotezelor statistice au fost efectuate prin calcularea erorilor, criteriului „t” și gradului de veridicitate „p”; prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare.

Rezultate obținute

În urma unei evaluări sindromologice, bazate pe investigații de laborator ale pacienților incluși în studiu, am relevat prezența sindromului hepatopriv în 67 (60,4%) cazuri, în 44 (39,6%) cazuri acesta a fost absent. Sindromul de hipersplenism a fost înregistrat în majoritatea cazurilor cu următoarea distribuție: ușor în 10 (9%) cazuri, mediu în 25 (22,5%), sever în 35 (31,5%) cazuri, a fost absent în 25 (22,5%) cazuri. A fost stabilită citoliză la majoritatea pacienților – 89 (80,2%), iar absența acestui sindrom – în restul 22 (19,8%) cazuri. Sindromul de colestaza s-a distribuit într-o măsură egală, fiind prezent la 61 (55%) pacienți, absent la 50 (45%) din lotul de studiu. Gradul varicelor esofagiene, determinat prin endoscopie digestivă superioară, s-a distribuit în următorul mod: grad I – în 35 (31,5%) cazuri, grad II – în 24 (21,6%), grad III – în 13 (11,7%); absență – în 32 (28,8%) cazuri. 3 (2,7%) pacienți au fost examinați după endoligaturare endoscopică și la ei de asemenea nu s-au detectat varice. În urma aprecierii scorului Child-Pugh, majori-

tatea pacienților a fost atribuită clasei A – 60 (54,1%), 38 (34,5%) – în clasa B și 13 (11,7%) – în clasa C.

Aspectul ecografic convențional s-a caracterizat prin următoarele semne: hepatomegalie, atrofie hepatică, splenomegalie în majoritatea cazurilor, contur boselat al parenchimului hepatic, structură eterogenă, hipertrofia lobului caudat. Parametrii hemodinamici au fost evaluați atât pe versantul venos (vena portă, vena lienală), cât și pe cel arterial (artera hepatică, artera lienală) și au inclus indici velocimetrice, volumul fluxului sangvin, indicii de pulsilitate (IP), de rezistență (IR). Indicii utilizați în estimarea hipertensiunii portale au fost: indicele de congestie (IC), indicele splenoportal (ISP), indicele vascular portal (IVP), indicele hipertensiunii portale (IHTP).

În urma analizei a numeroși parametri prin ecografie Doppler duplex color, am evidențiat indicatorii cu corelare importantă în raport cu scorul Child-Pugh. Pe măsura avansării deprimării funcției hepatice, gradul de corelare a splenomegaliei a fost moderat ($r = 0.4$), fenomen similar și în corelarea diametrului arterei și venei lienale ($r = 0.32$, $r = 0.31$). Indicile de rezistență la nivelul arterei hepatice, indicele de pulsilitate și rezistență la nivelul arterei lienale s-au majorat pe masura agravării cirozei hepatice, gradul de corelare a fost moderat ($r = 0.43$, $r = 0.33$, $r = 0.44$) (tabelul 1).

Tabelul 1

Corelații hemodinamice pe versantul arterial

Indice	Child A	Child B	Child C	r
PI art. hepatică	1,3±0,2	1,5±0,3	1,6±0,6	0,503
RI art. hepatică	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	0,436
PI art. lienală	1,0±0,02	1,2±0,03	1,2±0,05	0,332
RI art. lienală	0,6±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	0,442

În cadrul acestui studiu am evidențiat și în șir de parametri cu o corelare semnificativă în raport cu progresarea cirozei hepatice. Astfel, viteza medie ponderată în timp (VMPT) în vena portă ($r = -0,57$) s-a diminuat odată cu avansarea maladiei, în același fel s-a comportat și indicele vascular portal ($r = -0,6$). PI la nivelul arterei hepatice ($r = 0,5$), indicele splenoportal ($r = 0,55$), indicele hipertensiunii portale ($r = 0,61$) s-au majorat semnificativ odată cu diminuarea funcției hepatice (tabelul 2).

Tabelul 2

Corelații hemodinamice în bazinul venei porte

Indicator	Child A	Child B	Child C	r
Diametrul venei porte	13,1±0,17	13,9±0,27	13,8±0,44	0,197
VMPT	14,6±0,24	12,5±0,29	10,8±0,58	-0,572
Volum flow	2059,1±67,99	2009,7±58,6	1762±143,39	-0,187

Notă: * – $p < 0.001$, diferențe semnificative statistice între clasele Child A, B, C ale indicilor studiați.

De asemenea, a fost determinat că volumul fluxului sangvin măsurat atât pe versantul venos, cât și pe cel arterial s-a caracterizat printr-o corelare slabă cu scorul Child-Pugh. Astfel, diametrul venei lienale a avut o corelare moderată ($r = 0.326$), comparativ cu volumul fluxului la acest nivel, caracterizat printr-un indice nesemnificativ ($r = 0.156$) (tabelul 3).

Tabelul 3

Corelații hemodinamice în bazinul venei lienale

Indice	Child A	Child B	Child C	r
Diametrul venei lienale	9,1±0,18	10,3±0,28	10,5±0,46	0,327
VMPT	14±0,38	13,6±0,44	11,9±0,65	-0,256
Volum flow	995,7±62,54	1177,5±59,63	1147,4±120,59	0,156

Utilizând analiza regresiei liniare, am comparat cinci variabile (VMPT în vena portă, indicele de congestie, indicele splenoportal, vascular portal, indicele hipertensiunii portale) cu gradele de avansare a cirozei hepatice și am determinat o corelare statistică semnificativă a acestor parametri în funcție de severitatea cirozei hepatice (tabelul 4).

Tabelul 4

Corelații hemodinamice ale splenomegaliei și ale indicilor vasculari în raport cu rezervele funcționale hepatice

Indice	Child A	Child B	Child C	r
Splenomegalia	82,3±5,01	109,4±7,9	118,2±16,28	0,320
IC д д	0,09±0,001	0,12±0,01	0,14±0,01	0,198
ISP д д	0,45±0,01	0,58±0,02	0,64±0,04	0,557
IVP д	10,9±0,29	8,7±0,30	6,3±0,52	-0,608
IHTP д	1,7±0,06	2,4±0,09	2,8±0,18	0,619

Notă: * – $p < 0.001$, diferențe semnificative statistice între clasele Child A, B, C ale indicilor studiat; ** – $p < 0.001$, diferențe statistic semnificative între clasele Child A/B, A/C.

Discuții

Ciroza se caracterizează prin modificări severe ale arhitectonicii hepatice și prin prezența unei fibroze extensive. Odată cu creșterea gradului de severitate a scorului Child este firească și majorarea rezistenței intrahepatice a fluxului portal. Aceasta se manifestă prin diminuarea vitezei medii în vena portă și creșterea impendanței la nivelul arterei hepatice în corelare cu diminuarea rezervelor funcționale hepatice. Creșterea progresivă a tensiunii în sistemul venei porte duce la deschiderea altor cai de drenare a fluxului sangvin prin intermediul colateralelor portosistemice. Aceste mecanisme duc la o diminuare progresivă a vitezei în vena portă și la accentuarea severității hipertensiunii portale. În studiul efectuat observăm o micșorare statistic semnificativă a vitezei medii ponderate în timp în vena portă între pacienții din clasele Child-Pugh A,

B, C (tabelul 2). Rezultate similare sunt și în literatura de specialitate [3, 4, 6, 11].

Analizând legătura dintre modificările izolate la nivelul venei porte, venei lienale, arterei hepatice și celei lienale, s-a observat că gradul de corelare a diferitor parametrii hemodinamici cu scorul Child-Pugh nu are întotdeauna semnificație importantă. În scopul elucidării cât mai complexe a dereglărilor circulatorii în cadrul cirozei hepatice, am cercetat corelarea importantă dintre indicatorii dopplerografici – indicele de congestie, splenoportal, cel vascular portal, indicele hipertensiunii portale – și gradele de depresie hepatică. Aceste rezultate demonstrează complexitatea tulburărilor circulatorii atât pe versantul arterial, cât și pe cel venos.

Astfel, a fost demonstrată relevanța majorării fluxului lienal comparativ cu cel portal, datorat drenării sângelui prin circulația colaterală la nivelul splinei. Majorarea semnificativă statistic a indicelui HTP odată cu agravarea statutului clinico-biologic ($p < 0.001$) a demonstrat relevanța creșterii impendanței arteriale la nivel hepatic, precum și a congestiei vasculare în splenopatia portală. Prezența hipersplenismului a avut o corelare importantă cu majorarea rezistenței vasculare la nivelul arterei lienale ($r = 0,454$), iar indicele splenoportal a crescut evident odată cu avansarea sindromului de hipersplenism ($r = 0,516$).

Concluzii

1. Ecografia Doppler duplex color este o metodă importantă pentru evidențierea complexității hemodinamicii în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice.

2. Utilizarea în mod izolat a unor parametri dopplerografici nu permite aprecierea severității hipertensiunii portale în ciroza hepatică.

3. Extinderea examinării prin ecografie Doppler cu calcularea indicilor hemodinamici – de congestie, splenoportal, vascular portal, al hipertensiunii portale – permite completarea criteriilor clinico-biologice din scorul Child-Pugh și furnizează informații importante privind diminuarea rezervelor funcționale hepatice.

Bibliografie

1. Anghelici Gh. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozelor hepatice*. Teză de doctorat. Chișinău, 2008, 50 p.
2. Ashwani K. Singal, Masood Ahmad, Roger D. Soloway. *Duplex Doppler Ultrasound Examination of the Portal Venous System: An Emerging Novel Technique for the Estimation of Portal Vein*. In: Digestive Diseases and Sciences, 2010, Vol. 55, Issue 5, p. 1230-1240.
3. Berzigotti A., Piscaglia F. *Ultrasound in Portal Hypertension. Part 1*. In: *Ultraschall In. Med.*, 2011, 32, p. 548-571.

4. Berzigotti A., Piscaglia F. *EFSUMB Education and Professional Standards Committee Ultrasound in Portal Hypertension. Part 2*. In: *Ultraschall in Med.*, 2012, 33, p. 8-32.
5. Berzigotti A., Reverter E., García-Criado A., Abraldes J.G., Cerini F., García-Pagán J.C., Bosch J. *Reliability of the estimation of total hepatic blood flow by Doppler ultrasound in patients with cirrhotic portal hypertension*. In: *J. Hepatol.*, 2013 Oct, nr. 59(4), p. 717-722.
6. Berzigotti A., Seijo S., Reverter E., Bosch J. *Assessing portal hypertension in liver diseases*. In: *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013 Feb., nr. 7(2), p. 141-155.
7. Feng-Hua Li, Jing Hao, Jian-Guo Xia, Hong-Li Li, Hua Fang. *Hemodynamic analysis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis using color Doppler ultrasound*. In: *J. Gastroenter.*, 2005 August 7, nr. 11(29), p. 4560-4565.
8. Hotineanu V., Cazacov V., Țâmbală C., Cuțitaru I., Cotoneț A., Darii E. *Importanța metodelor imagistice moderne în diagnosticul hipertensiunii portale și splenopatiei portal hipertensive cirogene*. În: *Arta Medica*, 2010, nr. 3 (42), p. 37-39.
9. Li Zhang, PhD, Yun-You Duan, PhD, Jin-Mao Li. *Hemodynamic Features of Doppler Ultrasonography in Patients With Portal Hypertension Intraoperative Direct Measurement of Portal Pressure in the Portal Venous System*. In: *J. Ultrasound Med.*, 2007, nr. 26, p. 1689-1696.
10. Mohammad K. Tarzarni, Mohammad H. Somi, Sara Farhang, and Morteza Jalilvand. *Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2008 March 28, nr. 14(12), p. 1898-1902.
11. Mittal P., Gupta R., Mittal G., Kalia V. *Association between portal vein color Doppler findings and the severity of disease in cirrhotic patients with portal hypertension*. In: *Iran J. Radiol.*, 2011 Dec., nr. 8(4), p. 211-217.
12. Procopet B., Tantau M., Bureau C. *Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment?* In: *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, 2013 Mar., nr. 22(1), p. 73-78.
13. Soo-Yeon Kim, Woo Kyoung Jeong, Yongsoo Kim. *Changing Waveform During Respiration on Hepatic Vein Doppler Sonography of Severe Portal Hypertension Comparison With the Damping Index*. In: *J. Ultrasound Med.*, 2011, nr. 30, p. 455-462.
14. Subathra Adithan. *Color Doppler evaluation of left gastric vein hemodynamics in cirrhosis with portal hypertension and its correlation with esophageal varices and variceal bleed*. In: *Indian J. Radiol. Imaging*, 2010, Vol. 20(4), p. 289-293.
15. Zhang L., Yin J., Duan Y., Yang Y., Yuan L., Cao T. *Assessment of intrahepatic blood flow by Doppler ultrasonography: relationship between the hepatic vein, portal vein, hepatic artery and portal pressure measured intraoperatively in patients with portal hypertension*. In: *BMC Gastroenterol.*, 2011 Jul. 19, nr. 11, p. 84.

Carolina Țâmbală, doctorandă,
Catedra Radiologie și Imagistică Medicală,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: (022) 28 17 08; 069275083
E-mail: caroli@bk.ru

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE

Eugen TCACIUC,

Clinica medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Treatment of portal hypertension

Portal hypertension is associated with the most severe complications of cirrhosis, including ascites, hepatic encephalopathy, and bleeding from gastro-esophageal varices. Over the last decades significant advancements in the field have led to standard treatment options. These clinical recommendations have evolved mostly as a result of randomized controlled trials and consensus conferences among experts where existing evidence has been reviewed and future goals for research and practice guidelines have been proposed.

Keywords: *portal hypertension, liver cirrhosis, hepatic vascular resistance, treatment*

Резюме

Лечение портальной гипертензии

Портальная гипертензия связана с наиболее тяжелыми осложнениями цирроза печени, таких как асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. За последние десятилетия значительные достижения в этой области привели к стандартизации методов лечения. Клинические рекомендации разрабатывались в основном в результате рандомизированных контролируемых исследований и консенсусов экспертов, где были рассмотрены и предложены практические руководства в данной области.

Ключевые слова: *портальная гипертензия, цирроз печени, печеночное сосудистое сопротивление, лечение*

Introducere

Hipertensiunea portală (HTP) este un sindrom clinic care, din punct de vedere hemodinamic, este definit printr-o creștere patologică a gradientului presiunii portale (diferența de presiune dintre vena portă și vena cavă inferioară), precum și prin formarea colateralelor portal-sistemice, care, ocolind ficatul, șuntează o parte a fluxului sangvin portal în circulația sistemică [6]. Valorile normale ale gradientului presiunii portale sunt de 1-5 mm Hg. Manifestările clinice ale HTP apar atunci când gradientul presiunii portale depășește valoarea limită de 10 mm Hg, iar în cazul cirozei hepatice gradientul presiunii venoase hepatice (GPVH), de asemenea, depășește valoarea de prag de 10 mm Hg [2]. Valorile gradien-

tului presiunii portale între 5 și 9 mm Hg corespund stadiului preclinic al HTP [3, 4, 7 8].

În cazul sistemului portal, cel mai important factor al rezistenței la fluxul sangvin portal îl reprezintă ficatul. În condiții fiziologice, rezistența opusă de ficat fluxului sangvin portal este aproape nulă. În condiții patologice însă, rezistența la flux poate fi localizată oriunde în sistemul venos, și anume:

- 1) prehepatic (vena splenică sau vena portă);
- 2) intrahepatic (presinusoidal, sinusoidal sau postsinusoidal);
- 3) posthepatic (vene suprahepatice, vena cavă inferioară, insuficiența cardiacă dreaptă).

Clasificarea etiologică a HTP

HTP prehepatică:

- Tromboza și flebita venei porte (piletromboza și pileflebita) și venei splenice
- Anomalii congenitale ale venei porte (atrezii, stenoze, agenezii)
- Cavernomul portal
- Compresiuni ale venei porte sau invazii tumorale
- Fistule arteriovenoase hepatoportale
- Creșterea fluxului venei splenice (splenomegalia)

HTP intrahepatică presinusoidală:

- Schistosomiaza
- Hepatita cronică activă
- Fibroza hepatică congenitală
- HTP idiopatică
- Boli mielo- și limfoproliferative
- Ciroza biliară primitivă
- Sarcoidoza
- Factori toxici (arsen, clorură de vinil)
- Sindromul Felty

HTP intrahepatică sinusoidală:

- Ciroza hepatică
- Fibroza perisinusoidală (hipervitaminaza A, 6-mercaptapurina, azatioprina)
- Hiperplazia nodulară regenerativă

HTP intrahepatică postsinusoidală:

- Boala venoocluzivă
- Hepatita alcoolică (tip scleroză hialină centro-venulară)

HTP posthepatică:

- Sindromul Budd-Chiari
- Malformații congenitale și tromboza venei cave inferioare
- Compresiuni ale venelor hepatice sau venei cave inferioare, sau invazii tumorale
- Pericardita constrictivă
- Afecțiunile valvei tricuspide
- Cardiopatiile decompensate.

Tratamentul HTP este ținut, în primul rând, spre prevenirea dezvoltării complicațiilor HTP, cea mai periculoasă fiind hemoragia digestivă superioară, cauzată de efracția varicelor esofago-gastrice. Un rol deosebit revine tratamentului propriu-zis al acestor sângerări și prevenirea ulterioară a recurențelor.

Fiziopatologia HTP

Complicațiile HTP pot apărea în cazul în care presiunea portală depășește așa-zisele "valori de prag". Varicele esogastrice nu se dezvoltă până când GPVH nu depășește valorile de 10-12 mm Hg și ar trebui să fie de cel puțin 12 mm Hg pentru apariția altor complicații, cum ar fi hemoragiile variceale sau ascita [16]. Studiile longitudinale au demonstrat că în cazul în care GPVH scade sub 12 mm Hg în urma acțiunii tratamentului farmacologic [5], abandonării consumului de alcool sau scade spontan grație ameliorării evoluției procesului patologic în ficat, riscul apariției sângerărilor variceale este aproape nul, iar gradul avansării varicelor poate să descrească. Chiar dacă acest obiectiv nu a fost atins (descreșterea GPVH sub 12 mm Hg), o scădere de cel puțin 20% a presiunii portale de la nivelul inițial oferă, de asemenea, o reducere a riscului de sângerare variceală. Mai mult decât atât, realizarea acestor obiective poate fi asociată cu un risc mai mic de a dezvolta ascită, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepatorenal sau deces [1], demonstrând astfel reversibilitatea sindromului de HTP. Aceste constatări stau la baza motivației pentru tratament hipotensor portal.

În ciroza hepatică, factorul inițial care duce la dezvoltarea HTP este creșterea rezistenței vasculare intrahepatice la fluxul portal. Contrar teoriei tradiționale, creșterea rezistenței vasculare intrahepatice nu este doar o consecință mecanică a distorsiunii arhitecturii vasculare hepatice cauzate de fibroză, de formarea nodulilor de regenerare, de remodelarea sinusoidală și de ocluzia vasculară, care este caracteristică cirozei hepatice. Paralel există, de asemenea, o componentă dinamică, ca urmare a contracției active a miofibroblastelor portale/septale, celulelor hepatice stelate și celulelor musculaturii netede vasculare din venulele sistemului portal [12, 14, 17]. Se dezvoltă un dezechilibru caracterizat prin hiperactivitatea vasoconstrictoarelor și incompetența sistemelor de vasorelaxare [10]. Astfel, în ficatul cirotic există o creștere a activității mai multor vasoconstrictoare endogene, cum ar fi de endotelină, leucotrienele sau tromboxanul A_2 [15], și o reducere a biodisponibilității NO [9, 11, 13]. Cota-parte a rolului componentei dinamice în fiziopatologia rezistenței intrahepatice crescute față de fluxul sangvin portal este estimată la $\frac{1}{3}$ din totalul ei.

Presiunea portală poate descrește în urma reducerii rezistenței intrahepatice fie prin ameliorarea arhitecturii hepatice, fie prin reducerea tonusului vascular hepatic crescut. În așa fel se va ameliora perfuzia hepatică și, ulterior, funcția hepatică. Îmbunătățirea arhitecturii hepatice poate fi realizată utilizând metode farmacologice, pentru a preveni/inversa remodelarea sinusoidală și procesul de fibrogeneză, sau prin tratamente specifice pentru boala hepatică de bază (interferonoterapia și antivirale cu acțiune directă pentru hepatitele cronice C și B, descărcarea de fier în hemocromatoză, chelarea cuprului în boala Wilson și abținerea de alcool în alcoolism). Până la ora actuală nu există însă dovezi convingătoare cu referire la reducerea presiunii portale în urma aplicării unor asemenea metode de tratament.

Restabilirea echilibrului dintre vasodilatatoare și vasoconstrictoare în circulația ficatului ar reduce tonusul vascular intrahepatic și, respectiv, rezistența ficatului la pacienții cu ciroză hepatică. Acest lucru ar putea fi realizat prin ameliorarea disponibilității intrahepatice a NO prin creșterea producției sale, fie prin NOS sau *aAKT gen-transfer*, prin dezvoltarea de donatori hepatici specifici de NO, prin suprareglarea posttranslațională a eNOS, utilizând statine sau suplimentarea cu tetrahidrobiopterină, precum și prevenind neutralizarea NO prin administrarea antioxidantilor sau *SOD gen-transfer*. Alte abordări terapeutice potențiale reprezintă inhibarea sistemului vasoconstrictor COX-1/Tromboxan A₂ sau creșterea H₂S.

Rezistența intrahepatică crescută stimulează dezvoltarea by-passului sângelui portal prin anastomozele porto-cave în circuitul sistemic, ocolind ficatul. În plan de tratament, detensionarea sistemului portal poate fi realizată prin șuntare porto-sistemică chirurgicală sau prin șuntare porto-sistemică intrahepatică transjugulară (TIPS). Aceste intervenții sunt foarte eficiente în reducerea presiunii portale, dar au și efecte negative: din cauza reducerii perfuziei hepatice se poate agrava insuficiența hepatică, iar șuntarea porto-sistemică poate facilita encefalopatia hepatică.

Al doilea factor care contribuie la dezvoltarea hipertensiunii portale este fluxul de sânge crescut din sistemul venos portal, cauzat de vasodilatația arteriolară splanhnică. Acest proces are loc din cauza eliberării excesive a vasodilatatoarelor endogene (endoteliale și neuromorale). Hiperemia splanhnică contribuie la agravarea creșterii presiunii portale și prezența ei explică de ce hipertensiunea portală persistă chiar și în ciuda creării unei rețele extinse de șunturi porto-sistemice, care ar putea evacua în circuitul sistemic peste 80% din fluxul de sânge portal.

Fluxul venos portal majorat poate fi corectat farmacologic prin intermediul vasoconstrictoarelor splanhnice, precum sunt vasopresina și derivații ei, somatostatina și analogii ei și beta-blocantele neselective. Vasodilatația splanhnică este cauzată, în parte, de creșterea eliberării NO, care poate fi contracarată prin tratament farmacologic. Cu toate acestea, inhibarea sintezei NO numai în circulația splanhnică se confruntă cu multe dificultăți.

Vasodilatația splanhnică este însoțită de creșterea indicelui cardiac și de hipervolemie, reprezentând sindromul circulator hiperkinetic asociat hipertensiunii portale. Pentru a menține circulația hiperdinamică sistemică, este necesar un volum mare de sânge. Din acest punct de vedere este justificată recomandarea dietei sărace în sodiu și administrarea spironolactonei pentru a atenua sindromul hiperkinetic și gradul hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică. Terapia farmacologică combinată tinde să sporească reducerea presiunii portale prin asocierea medicamentelor vasoconstrictoare, care își manifestă acțiunea prin scăderea fluxului sangvin portal, și vasodilatatoare, care reduc rezistența vasculară intrahepatică.

Rezultatele mai multor studii au demonstrat că angiogeneza mediată de factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) joacă un rol important în remodelarea sinusoidală și în fibrogeneza hepatică, în formarea de colaterale port-sistemice și în dezvoltarea circulației hiperkinetice. Cercetările care au fost efectuate în acest domeniu au arătat că blocarea VEGF este asociată cu reducerea formării de colaterale porto-sistemice și a volumului sangvin portal care șuntează aceste colaterale. Acesta este un nou concept, o provocare pentru ipoteza tradițională precum că formarea colateralor (inclusiv a varicelor) este doar rezultatul dilatării șunturilor porto-cave de presiunea portală crescută preexistentă. Antagonizarea angiogenezei poate reprezenta un nou obiectiv terapeutic pentru hipertensiunea portală.

Tratamentul HTP

Metodele principale actuale de tratament al sindromului de HTP sunt următoarele: farmacologică, endoscopică și chirurgicală.

Pacientul cu hemoragie digestivă superioară prin ruptura varicelor esofago-gastrice este spitalizat în secția de terapie intensivă și necesită evidența și eforturile comune ale specialiștilor în gastroenterologie, endoscopie digestivă, chirurgie și radiologie intervențională. Principiile de tratament sunt următoarele:

1. Stabilizarea hemodinamică (înlocuirea rapidă a pierderii sangvine prin transfuzii, pentru menținerea unui volum intravascular eficient);

2. Terapia hemostatică (inclusiv transfuzie de plasmă proaspăt congelată, de masă trombocitară în caz de trombocitopenii severe);
 3. Administrarea substanțelor vasoconstrictoare care, diminuând fluxul de sânge în teritoriul splanhnic, vor reduce sau chiar vor opri hemoragia;
 4. Tamponarea cu balon a varicelor utilizând sonde cu lumen triplu (Sengstaken-Blakemore) sau cvadruplu (Minnesota) mai rămâne a fi o metodă pe larg utilizată mai cu seamă în clinicile unde metodele endoscopice, radiologice și chirurgicale moderne încă nu se realizează;
 5. Scleroterapia endoscopică a varicelor (injecția substanțelor sclerozante direct în varice: moruat de sodiu 5%, tetradecil-sulfat de sodiu 1%, oleat de etanolamină 5%) – se produce un proces inflamator care va determina fibroza vasului;
 6. Ligatura endoscopică a varicelor (*band ligation*) cu inele ovale elastice;
 7. Obturare prin adezivi biologici;
 8. Aplicare de clipuri;
 9. Aplicare de stenturi;
 10. TIPS-ul reprezintă o modalitate de tratament invaziv nechirurgical. Metoda constă din introducerea sub control radiosopic prin vena jugulară a unui cateter până la nivelul venelor hepatice. Pe această cale se puncționează vena portă dreaptă și se fixează un tub care realizează o șuntare intrahepatică între sistemul venos portal și cel cav. Colabarea varicelor esofagiene este primul semn al permeabilității șuntului.
 11. Tratamentul chirurgical al HTP (*șunturi selective* care decompimă întreg sistemul portal și *șunturi neselective* care scad presiunea numai în varice);
 12. Transplantul hepatic în HTP cirogenă.
Agenții vasoconstrictori splanhnici, precum vasopresina și somatostatina, sunt utilizate doar în episodul hemoragic acut. Dezavantajul lor de bază este durata scurtă de acțiune. Însă terlipresina, care este un analog sintetic al vasopresinei, are o perioadă de înjumătățire mai lungă și se administrează în bolus câte 2 mg fiecare patru ore, iar după oprirea hemoragiei doza se înjumătățește. Și analogul sintetic al somatostatinei, octreotidul, este considerat foarte efektiv în controlul hemoragiei acute din varicele esofagiene. Octreotidul mai are efect benefic asupra funcției renale la pacienții cu ciroze hepatice, îmbunătățind echilibrul sodic.
Tratamentul hipotensor portal îndreptat spre prevenirea primului epizod de hemoragie digestivă superioară este bazat pe următoarele concepții:
- 1) reducerea debitului cardiac;
 - 2) vasoconstricție splanhnică în patul arterial, cu reducerea afluxului venos portal;
 - 3) venodilatație splanhnică;
 - 4) reducerea rezistenței vasculare intrahepatice;
 - 5) reducerea volumului plasmatic.
- Pentru a reduce volumul fluxului portal, Didier Lebec a propus, în anul 1980, utilizarea propranololului. β -blocantele neselective au efecte atât asupra circulației sistemice, cât și celei splanhnice. Propranololul reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor β_1) și prin vasoconstricție splanhnică (blocarea receptorilor β_2 și necontrabalansarea receptorilor α -adrenergici). Se consideră că dozele de propranolol, care reduc frecvența cardiacă cu 25% din frecvența bazală, ar avea efecte hemodinamice semnificative asupra circulației splanhnice. Dozele inițiale sunt de 20 mg de două ori pe zi, crescându-se pozitiv până la 160–240 mg/zi. Nadololul poate înlocui propranololul, deoarece are un timp de înjumătățire prelungit, care permite o administrare unică zilnică, este hidrosolubil, nu trece bariera hematoencefalică și se elimină renal. Se administrează câte 80 mg/zi. Carvedilolul, fiind un β -blocant cu proprietăți vasodilatatoare, este considerat superior propranololului. Se administrează în doze mici (3,125 mg x 2 ori în zi cu creșterea dozei până la 12,5 mg/zi).
- Nitrații (nitroglicerina, isosorbit-5-mononitratul, isosorbit dinitratul) reduc presiunea portală prin următoarele mecanisme: vasoconstricția splanhnică reflexă, reducerea rezistenței intrahepatice, reducerea rezistenței vasculare în circulația colaterală. isosorbit-5-mononitratul are avantaje față de ceilalți nitrați grație lipsei metabolizării hepatice și se administrează în doze 20–40 mg/zi, divizate în două prize.
- Asocierea β -blocanțelor neselective cu nitrații (propranolol + isosorbit-5-mononitrat) a fost definită ca meniu fix "a la carte" și se recomandă a fi utilizat pe larg la pacienții cu HTP cirogenă.
- Spironolactona (doza de 100 mg/zi) își manifestă efectul hipotensor portal prin două mecanisme: reducerea volumului plasmatic (atenuând circulația hiperdinamică observată la pacienții cu ciroză hepatică) și prin efectul antifibrotic (diminuând rezistența la flux). Se recomandă a fi administrată în asociere cu β -blocantele neselective și nitrații.
- Inhibitorii enzimei de conversie (captoprilul, enalaprilul, lisinoprilul ș. a.), dar mai ales antagoniștii receptorilor angiotensinei II (în primul rând, losartanul) au fost propuși în calitate de hipotensori portal. Mecanismele care condiționează eficacitatea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sunt următoarele:

1. Inhibă inducerea eliberării cateholaminelor de către angiotenzina II și stimularea sistemului nervos simpatic (rezistența portală crescută e cauzată și de sistemul adrenergic excitat).
2. Descresc secreția aldosteronului și, concomitent cu accelerarea eliminării sodiului și apei, micșorează gradul hidremiei și descrește presiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică.
3. Blochează AT II, obținându-se astfel relaxarea celulelor hepatice stelate, care sunt considerate reglatori ai fluxului sangvin sinusoidal. În așa fel, are loc împiedicarea contracției celulelor hepatice stelate, indusă de AT II și, în cele din urmă, va descrește presiunea portală.

Losartanul este indicat în doze de 6,25–25 mg/zi într-o singură priză, avându-se în vedere controlul tensiunii arteriale.

Molsidomina, derivat de sidnonimină, are efecte hemodinamice asemănătoare nitraților, dar cu avantajul că nu determină toleranța. Dozele sunt de 4 mg/zi. Blocanții receptorilor serotoninergici S_2 (ritanserina și ketanserina) reduc presiunea portală prin scăderea rezistenței portocolaterale. Dozele de ketanserina sunt de 40–80 mg/zi. Reducerea rezistenței vasculare intrahepatice poate fi obținută prin administrarea prostaglandinei E_1 și isoprenalinei, care au efect asupra miofibroblastelor contractile prezente în septele fibroase din jurul sinusoidelor.

Concluzie

De regulă, tratamentul hipotensor portal este combinat, fiind preferat tratamentul medicamentos în asociere cu cel endoscopic.

Bibliografie

1. Abralde J.G., Tarantino I., Turnes J., Garcia-Pagan J.C., Rodes J., Bosch J. *Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2003; nr. 37, p. 902–908.
2. Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Berzigotti A., Abralde J.G. *Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease*. In: *Semin. Liver Dis.*, 2006; nr. 26, p. 348–362.
3. Bosch J., Navasa M., Kravetz D., Pizcueta M.P., Garcia-Pagan J.C., de Lacy A.M. et al. *Diagnosis and evaluation of portal hypertension*. In: *Z. Gastroenterol.*, 1988; nr. 26, p. 8–14.
4. Casado M., Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Bru C., Banares R., Bandi J.C. et al. *Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings*. In: *Gastroenterology*, 1998; nr. 114, p. 1296–1303.
5. D'Amico G., Garcia-Pagan J.C., Luca A., Bosch J. *Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis a systematic review*. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 131, p. 1611–1624.
6. Garcia-Pagan J.C., Groszmann R.J., Bosch J. *Portal hypertension*. In: Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J., editors. *Clinical gastroenterology and hepatology*, Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 707–716.
7. Groszmann R.J., Bosch J., Grace N.D., Conn H.O., Garcia-Tsao G., Navasa M. et al. *Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage*. In: *Gastroenterology*, 1990; nr. 99, p. 1401–1407.
8. Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N.D., Burroughs A.K., Planas R. et al. *Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2005; nr. 353, p. 2254–2261.
9. Gupta T.K., Toruner M., Chung M.K., Groszmann R.J. *Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats*. In: *Hepatology*, 1998; nr. 28, p. 926–931.
10. Hernandez-Guerra M., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. *Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension*. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2005; nr. 39, p. S131–S137.
11. Matei V., Rodriguez-Vilarrupla A., Deulofeu R., Colomer D., Fernandez M., Bosch J. et al. *The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2006; nr. 44, p. 44–52.
12. Pinzani M., Gentilini P. *Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis*. In: *Semin. Liver Dis.*, 1999; nr. 19, p. 397–410.
13. Rockey D.C., Chung J.J. *Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension*. In: *Gastroenterology*, 1998; nr. 114, p. 344–351.
14. Rockey D.C., Weisiger R.A. *Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance*. In: *Hepatology*, 1996; nr. 24, p. 233–240.
15. Rodriguez-Vilarrupla A., Fernandez M., Bosch J., Garcia-Pagan J.C. *Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension*. In: *Ann. Hepatol.*, 2007; nr. 6, p. 28–36.
16. Viallet A., Marleau D., Huet M., Martin F., Farley A., Vileneuve J.P. et al. *Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient*. In: *Gastroenterology*, 1975; nr. 69, p. 1297–1300.
17. Wiest R., Groszmann R.J. *The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 35, p. 478–491.

Eugen Tcaciuc, dr. în șt. med., conf. univ.,
Clinica medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice,
Departamentul Medicină Internă,
USMF N. Testemițanu
Tel.: 022205726; mob. 079440342
E-mail: eugentcaciuc@yahoo.com

TROMBOCITOPENII ȘI TROMBOCITOPATII LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Lucia COBÎLȚEAN, Vlada-Tatiana DUMBRAVA,
Nicolae PROCA, Vera ONU, Denis BURLAC,
Departamentul Medicina Internă,
Disciplina Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Thrombocytopenia and thrombocytopathy in patients with liver cirrhosis

This study included 116 patients with liver cirrhosis which were determined platelet parameters – the numerical value and the platelet aggregation ability. We have analyzed the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome and their interrelation with platelet parameters determined. We determined decrease in platelets and their aggregation elongation time with disease progression. Correlational analysis showed that the decrease of platelets number and lengthening their time aggregation can facilitate the development of bleeding events in patients with cirrhosis

Keywords: liver cirrhosis, platelets, hemorrhagic syndrome

Резюме

Тромбоцитопении и тромбоцитопатии у больных с циррозом печени

В исследование было включено 116 пациентов с циррозом печени, у которых были определены параметры тромбоцитов – численное значение и их способность агрегации. Мы проанализировали клинические проявления геморрагического синдрома и их взаимосвязь с тромбоцитарными параметрами. Было замечено снижение тромбоцитов и удлинение их времени агрегации, которые прогрессируют в зависимости от стадии заболевания. Корреляционный анализ показал, что снижение тромбоцитов и удлинение времени их агрегации может способствовать развитию геморрагических проявлений у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоциты, геморрагический синдром

Introducere

Sindromul hemoragic este una din manifestările clinice frecvent întâlnite la pacienții cu ciroză hepatică, însă concepția despre tendința spre stările de sângerare la acești pacienți a suferit multiple schimbări de-a lungul secolelor. Ultimele succese ale științei moderne vin să elucideze unele mecanisme, ce ar contribui la dezvoltarea sindromului hemoragic

în cadrul patologiilor hepatice, dar totuși încă multe lucruri rămân discutabile.

Ficatul este organul căruia i se atribuie rolul-cheie în sistemul de hemostază, de aceea perturbările de coagulare în afecțiunile hepatice nu prezintă nicio îndoială. Sindromul hemoragipar și dereglările de coagulare contribuie semnificativ la morbiditatea secundară și la creșterea mortalității prin afecțiuni hepatice.

Hemostaza este un proces biologic important, de protecție a organismului uman împotriva accidentelor hemoragice și trombotice. Deși mecanismele hemostazei se află într-o interdependență continuă în cadrul unui sistem integral și nu pot fi privite separat, totuși se evidențiază hemostază primară și secundară.

Hemostaza primară, de fapt, este realizată de mecanismele vascular și plachetar, în consecință formând trombul plachetar cu efect protectiv imediat. **Hemostaza secundară** are ca scop consolidarea definitivă a trombului friabil, astfel conferindu-i eficiență până la vindecarea leziunii.

Mecanismul plachetar are ca rezultat formarea trombusului plachetar, care este de o importanță decisivă în hemostaza primară. Trombocitele interacționează cu peretele vascular deteriorat, astfel declanșând adeziunea și agregarea, ulterior promovând coagularea. Adeziunea are ca scop recunoașterea secvențelor colagenului subendotelial de către receptorii specifici ai trombocitului. Acest proces, sub acțiunea substanțelor active procoagulante din circulația sangvină, precum adenozinodifosfatul (ADP), serotonina, fibrinogenul, enzimele lizozomale, β -tromboglobulina, factorul neutralizant al heparinei, calciul intracelular și acidul arahidonic eliberat din membrana trombocitară, ca rezultat formând tromboxanul-A₂, produce un efect agregant puternic.

Activitatea procoagulantă a trombocitelor se realizează în prezența ionilor de Ca⁺⁺ prin mai multe mecanisme independente. Unul dintre aceste mecanisme este protejarea factorilor de coagulare fixați pe trombocite de acțiunea AT III sau proteinei C activate. Etapa finală a hemostazei plachetare este reparația vasculară și tisulară, care se desfășoară în trei faze: exudativă, de colagenizare și de diferențiere [13, 23].

Trombocitele sau plachetele sunt celule sanguine anucleare, care derivă din megacariocite. Ele conțin multiple proteine necesare în procesul de coagulare, precum și factori de creștere cu efect reparator asupra țesuturilor [14, 15].

Trombocitele au mai multe funcții în instalarea hemostazei: de aderare, degranulare, agregare, fuziune și ulterior servesc ca factor procoagulant [11]. Ca

urmare a leziunii, matricea subendotelială bogată în FvW și collagen favorizează aderența plachetelor prin intermediul receptorilor glicoproteici, ca urmare are loc activarea receptorilor plachetari ce se pot lega de fibrinogen și FvW, pentru a înfăptui agregarea. După ce plachetele au fost activate, are loc eliberarea continuă în spațiul extracelular a granulelor alfa și dense, dar procesul de degranulare este dependent de sinteza procoagulanților. Factorii procoagulanți, în special ADP, inițiază un mecanism de feed-back pozitiv, care ulterior accentuează eliberarea de ADP și tromboxan A2 și facilitează agregarea secundară. Rolul procoagulant al plachetelor este realizat și prin furnizarea membranelor fosfolipidice, ce servesc ca substrat pentru desfășurarea reacțiilor proteinelor coagulării [11, 12].

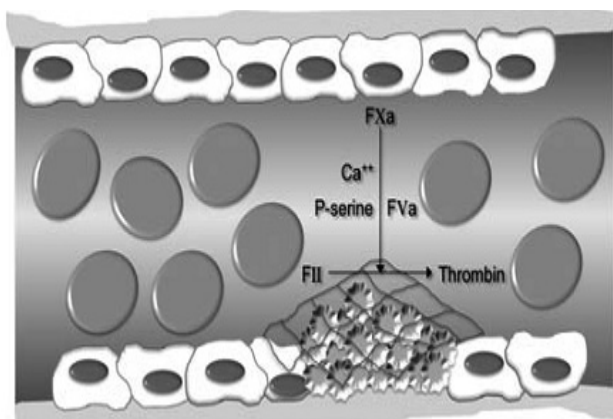


Fig. 1. Rolul trombocitului în procesul de hemostază

Sursa: Tripodi A. Int. Emerg. Med., 2010 [23]

În hemostaza primară se implică trombocitele și factorul tisular. La pacienții cu ciroză hepatică are loc scăderea numărului de trombocite chiar la etapele inițiale ale bolii, dar aceste date nu afectează funcționalitatea plachetelor foarte mult. Trombocitopenia, de asemenea, se observă și în stadiile mai avansate de patologie hepatică, dar dereglările de hemostază sunt mai pronunțate, ceea ce ne face să presupunem că are loc și afectarea funcției trombocitare. Luând în considerație faptul că funcția trombocitelor în mare parte depinde de starea fluxului sangvin prin vase, determinarea funcției acestora in vitro nu reprezintă întru tot realitatea.

Lisman T. și colab. au efectuat un studiu al trombocitelor în condițiile fluxului sangvin utilizând serul pacienților cu ciroză hepatică și au determinat că funcția plachetelor este adecvată datorită prezenței factorului von Willebrand și reducerii activității proteinelor scindate [1, 2, 5]. Acest studiu a permis apariția unor idei noi privind dereglarea hemostazei primare la pacienții cu patologii hepatice cronice. Anterior, determinarea funcției trombocitare și a timpului de sângerare erau utilizate ca predicatori clinici pentru hemoragia gastrointestinală [4] sau chiar a sânge-

rărilor după hepatectomii masive [5], ulterior fiind abandonate ca teste de rutină. Devine clar, că un număr minim de trombocite este practic suficient pentru a activa o cantitate necesară de trombină, care ar asigura o hemostază adecvată. S-a determinat o largă variație a numărului de trombocite la pacienții cu ciroză hepatică, dar se presupune că valoarea lor de 50×10^9 este suficientă pentru potențarea trombinei endogene [3].

Scopul studiului a fost aprecierea modificărilor trombocitare și determinarea interrelațiilor acestora cu manifestările clinice ale sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.

Sarcinile studiului:

- Aprecierea numărului de trombocite la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.
- Evaluarea funcției de agregare a trombocitelor în funcție de stadiul bolii.
- Determinarea manifestărilor clinice hemoragipare la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu.
- Stabilirea gradului de corelare între manifestările sindromului hemoragipar și indicii trombocitari de hemostază.

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 116 pacienți cu diagnosticul stabilit de ciroză hepatică cu diferit stadiu al bolii și de diferită etiologie din localitățile republicii. Au fost excluși din studiu pacienții cu dereglări autoimune severe, cei ce au suportat splenectomie pentru corijarea hipesplenismului sau în cazul prezenței trombozei venei porte sau splenice. Pacienții cu tumori, inclusiv cei cu carcinom hepatocelular de asemenea nu au făcut parte din acest studiu. Lotul a fost constituit din 61 bărbați și 55 femei, cu vârsta medie de $55,3 \pm 7,2$ ani.

Lotul-martor a inclus 30 de persoane practic sănătoase, în lipsa unei patologii acute hepatice în anamnezic sau a unei oarecare patologii cronice.

În funcție de stadiul bolii, pacienții au fost repartizați conform clasificării Child-Pugh a cirozei hepatice.

Pentru stabilirea diagnosticului s-au efectuat:

- Examinarea obiectivă a pacienților în scopul aprecierii prezenței și caracterului manifestărilor sindromului hemoragipar.
- Investigarea sindroamelor 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).
- Markerii virusurilor hepatice: HBs Ag, anti-HBs Ag, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei.

- Instrumentale: Eco a organelor cavității abdominale, Eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și stomacului, scintigrafia hepatică.

Investigațiile date s-au efectuat în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh.

Pentru evaluarea indicilor trombocitari ai hemostazei s-au efectuat:

- Determinarea numărului trombocitelor prin metoda de numărare microscopică.
- Aprecierea funcției de agregare a trombocitelor, folosind ca inductori adrenalina, ADP și colagenul. Pentru determinarea acestor parametri s-a folosit metoda calitativă macroscopică, care permite determinarea vizuală a prezenței sau a absenței agregatelor trombocitare în serul studiat [4].

Analiza datelor obținute a fost realizată cu ajutorul programelor Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc), aplicând funcțiile și modulele acestor programe.

Rezultate obținute

În urma analizei materialului clinic colectat, s-a obținut următorul design al studiului:

Repartizarea pacienților conform clasificării Child-Pugh

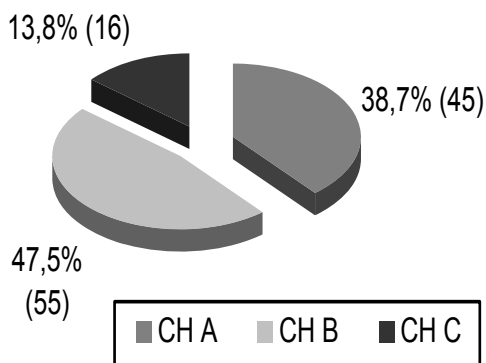


Fig. 2. Componenta lotului de studiu în funcție de stadiul bolii

Urmând succesiunea sarcinilor stabilite la inițierea studiului, au fost determinate cantitatea numerică a trombocitelor și capacitatea lor de agregare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.

În urma analizei parametrilor trombocitari s-a determinat că în stadiul Child-Pugh A trombocitele au fost $123,7 \pm 9,2 \times 10^9/l$, arătând o trombocitopenie semnificativă față de lotul-martor ($p < 0,001$). Funcția de agregare a trombocitelor a fost alterată și s-au înregistrat următoarele valori: agregarea trombocitelor cu adrenalina – $158,9 \pm 14,2$ sec., cu ADP – $117,2 \pm 9,2$ sec., cu colagen – $180,1 \pm 12,5$ sec. Toți parametrii

agregării au manifestat diferențe importante statistic față de lotul-martor ($p < 0,001$).

Tabelul 1

Valorile factorilor trombocitari în funcție de stadiul Child-Pugh al cirozei hepatice

Stadiu CH	№ tromb. ($n \times 10^9/l$)	Agreg. tr. adrenalină (sec)	Agreg. tr. ADP (sec.)	Agreg. tr. colagen (sec.)
CH st. A 45 (38,8%)	$123,6 \pm 9,2^{***}$	$158,9 \pm 14,2^{***}$	$117,2 \pm 12,7^{***}$	$180,1 \pm 12,5^{***}$
CH st. B 55 (47,7%)	$101,8 \pm 7,3^{***}$	$212,0 \pm 11,3^{***}$	$180 \pm 12,8^{***}$	$248,1 \pm 9,4^{***}$
CH st. C 16 (13,8%)	$73,1 \pm 8,1^{***}$	$264,1 \pm 14,2^{***}$	$255,9 \pm 12,2^{***}$	$273,1 \pm 12,5^{***}$
Lotul-martor 30 p.	$240,9 \pm 6,7$	$38,8 \pm 0,7$	$25,4 \pm 0,8$	$46,8 \pm 0,7$
Valorile p	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Notă: p – diferența parametrilor în loturile de studiu; *** – valorile $p < 0,001$, diferența parametrilor față de lotul-martor.

La pacienții cu ciroză hepatică, în stadiul Child-Pugh B al bolii trombocitele au constituit $101,8 \pm 7,3 \times 10^9/l$, arătând o trombocitopenie mai avansată decât în grupul precedent și fiind semnificativă față de lotul-martor ($p < 0,001$). Agregarea trombocitelor cu adrenalina s-a estimat la $212,0 \pm 11,3$ sec., cu ADP – $180,1 \pm 12,8$ sec., cu colagen – $248,1 \pm 9,4$ sec., stabilind valori prelungite ale funcției de agregare versus lotul martor ($p < 0,001$) (tabelul 1).

Pentru pacienții cu ciroză hepatică în stadiul Child-Pugh C, conform analizei materialului clinic studiat, este caracteristică o trombocitopenie semnificativă ($p < 0,001$) comparativ cu lotul-martor. Numărul trombocitar constituie $73,1 \pm 8,1 \times 10^9/l$, iar agregarea trombocitelor, apreciată în secunde, a fost prelungită esențial ($p < 0,001$) față de lotul-martor: agregarea cu adrenalina – $264,1 \pm 14,2$ sec., cu ADP – $255,9 \pm 12,2$ sec., cu colagen – $273,1 \pm 12,5$ sec.

În urma evaluării numărului trombocitelor și capacității lor de agregare indusă de adrenalina, ADP și colagen, s-a remarcat o diferență statistic semnificativă în funcție de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh. Trombocitele au evoluat spre trombocitopenii cu o semnificație veridică statistic ($p < 0,01$), iar funcția de agregare s-a alterat progresiv de la stadiul Child-Pugh A spre C cu o diferență marcată ($p < 0,001$) (tabelul 1).

Analizând manifestările clinice la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, s-a determinat o frecvență înaltă a sindromului hemoragipar, estimată la 92,2% (107 pacienți). Ca semne clinice ale sindromului hemoragipar au fost înregistrate: epistaxisul – 75,8% (88 pacienți), gingivoragiile – 50% (58 pacienți), echimoze – 28,4% (33 pacienți), manifestări cutanate vasculitice – 6,1% (7 pacienți) și hemoragie digestivă superioară – 0,9% (1 pacient) din lotul de studiu. La bolnavii de sex masculin, sindromul hemoragipar a fost înregistrat cu o frecvență de 88,5%

(n=54), iar la sexul feminin – 96,4% (n=53), fără a se înregistra o diferență semnificativă a frecvenței în funcție de sexul pacienților.

Sindromul hemoragipar s-a întâlnit cu o frecvență practic egală la bolnavii cu ciroză hepatică în stadiile Child-Pugh B și C, pe când în stadiul Child-Pugh A determinarea acestor modificări a fost mai rară, dar fiind fără diferențe statistic veridice în loturile studiate ($p>0,05$) (figura 3).

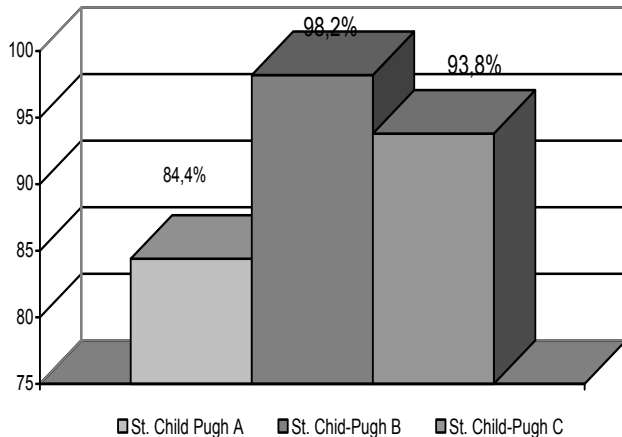


Fig. 3. Frecvența sindromului hemoragipar în funcție de stadiul Child-Pugh

Ulterior a fost evaluată frecvența manifestărilor hemoragipare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii (tabelul 2).

Tabelul 2

Spectrul manifestărilor clinice în funcție de stadiul Child-Pugh

Manifestări clinice	Child-Pugh A (45 p)	Child-Pugh B (55 p)	Child-Pugh C (16 p)
Epistaxis	66,6% (30p)	78,2% (43p)	93,8% (15p)
Gingivoragii	32,3% (15p)	58,2% (32p)	68,8% (11p)
Echimoze	15,5% (7p)	29,1% (16p)	61,5% (10p)
Modificări vasculitice	2,2% (1p)	10,9% (6p)	0
Hemoragii digestive	2,2% (1p)	0	0

S-a determinat că cele mai frecvente manifestări hemoragice au fost prezentate prin: epistaxis, gingivoragii și echimoze, fiind mai exprimate la pacienții cu ciroză hepatică în stadiile Child-Pugh B și C ($p<0,05$), pe când modificările vasculitice și hemoragiile digestive au fost constatate mai rar în lotul studiat și nu au prezentat o diferență statistică ($p>0,05$).

Am considerat necesar de a studia corelațiile dintre indicii trombocitari studiați și manifestările clinice ale sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu. Calculând coeficientul Pearson s-a determinat o corelare inversă sau negativă a sindromului hemoragipar cu valoarea numerică a trombocitelor ($r=-0,24$; $p<0,01$) și o corelare directă cu capacitatea de agregare a acestora cu

ADP ($r=0,30$; $p<0,001$), adrenalina ($r=0,32$; $p<0,001$) și colagenul ($r=0,34$; $p<0,001$). Estimând nivelul de corelare a manifestărilor sindromului hemoragipar cu valoarea numerică a trombocitelor și agregarea lor, s-a determinat o inrerație inversă strânsă a epistaxisului ($r=-0,32$; $p<0,001$) și gingivoragiilor ($r=-0,19$; $p<0,05$), precum și o corelare directă cu capacitatea de agregare trombocitară ($p<0,001$). Deci, sindromul hemoragipar depinde de numărul trombocitelor și de funcția lor de agregare, în special epistaxisul și gingivoragiile.

Discuții

În rezultatul cercetărilor efectuate, indicii trombocitari au prezentat modificări atât numerice, cât și calitative. S-a determinat că numărul trombocitelor are o tendință spre scădere la pacienții cu ciroză hepatică și acest fenomen devine mai accentuat odată cu progresarea patologiei, dar totuși studiile efectuate anterior ne permit să presupunem că trombocitopenia nu este o cauză majoră a dereglărilor de hemostază apărute, deoarece un număr minim de trombocite este practic suficient pentru a activa cantitatea necesară de trombină, care ar asigura o hemostază adecvată [14].

Cauzele trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică sunt determinate de multipli factori: hipersplenismul și hipertensiunea portală reprezintă un mecanism important în creșterea clearance-ului trombocitar din circulație [1]; supresia medulară prezentă în special la pacienții cu etiologie virală a cirozei hepatice poate determina o scădere a numărului trombocitelor [6, 8]; unele studii sugerează ideea prezenței anticorpilor antitrombocitari, care au ca scop distrugerea plachetelor, fapt menționat mai frecvent în cazul etiologiei virale C [7].

Cercetările efectuate arată o scădere a numărului de trombocite la pacienții incluși în studiu ca urmare a prezenței factorilor predispozanți. S-a determinat o accentuare a trombocitopeniei odată cu progresarea bolii. Acest fapt poate fi datorat accentuării hipertensiunii portale, precum și hipersplenismului prezent la bolnavii cu ciroză hepatică [19]. Un alt factor ce influențează numărul trombocitelor poate fi scăderea trombopoietinei în circulație, care este o citochină primară în maturarea megacariocitelor și formarea plachetelor. Acest fapt este cauzat de alterarea funcției hepatocitare și scăderea capacității de sinteză a celulelor hepatice alterate. Chiar dacă nivelul redus al trombocitelor cere stimularea sintezei de trombopoietină, procesul dat nu poate fi susținut de ficatul afectat [23].

Este determinat că o cantitate de $50 \times 10^9/l$ de trombocite poate asigura potențarea trombinei en-

dogene, astfel asigurând homeostaza sistemului de coagulare [1, 2, 3]. În studiul nostru, valori ale trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$ au fost estimate la 19 pacienți (16,2%) din lotul total, restul persoanelor posedând un număr de trombocite capabil de a menține o coagulare normală. Estimarea numărului plachetelor la pacienți în funcție de vârsta și sexul acestora nu a arătat o diferență statistic importantă ($p > 0,05$), ceea ce exclude influența acestor factori asupra modificărilor din veriga trombocitară. Totuși, nu este suficientă doar cantitatea adecvată prezentă de celule, o deosebită importanță se atribuie viabilității trombocitelor și capacității lor funcționale.

Evaluând capacitatea de agregare a trombocitelor, s-a constatat prelungirea semnificativă a timpului de agregare a trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică ($p < 0,001$), fapt ce sugerează o alterare a capacității funcționale a acestora. Datele literaturii de specialitate demonstrează alterarea funcției trombocitare, ce devine mai evidentă odată cu progresarea bolii, fiind cauzată de hipertensiunea portală și hipersplenismul secundar, care alterează membrana celulelor, astfel influențând negativ funcționalitatea acestora [9, 10].

Conform unor relatări din literatură, modificările verigii trombocitare a sistemului hemostatic poate fi influențată și de implicarea activă a plachetelor în procesele de reparare și regenerare a țesuturilor, inclusiv a celui hepatic. Unii autori reflectă aspectele de regenerare a țesutului hepatic induse de către trombocite [14, 16, 17], alții arată rolul lor în prevenirea progresării procesului fibrotic, demonstrând că la pacienții cu patologii hepatice cronice cărora li s-a efectuat transfuzii de masă trombocitară se remarcă o îmbunătățire a funcției hepatice [14, 23], dar actualmente aceste date rămân a fi contradictorii și reprezintă un teren de studiu [19, 21, 22]. Unele studii prezintă splenectomia ca metodă de tratament pentru corecția trombocitopeniei, pentru a contribui astfel la asigurarea unei funcții hepatice mai bune [14, 18, 20].

Concluzii

- Alterarea numărului trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică începe chiar din stadiul Child-Pugh A și prezintă o diferență statistică semnificativă față de lotul-martor ($p < 0,001$).

- Funcționalitatea trombocitelor este scăzută mult la pacienții din grupul de studiu, apreciată prin prelungirea timpului de agregare indusă de adrenalină, ADP și colagen, care înregistrează o diferență marcată față de lotul-martor ($p < 0,001$).

- Toți parametrii trombocitari analizați prezintă diferențe semnificative, fiind apreciați în loturi

conform stadiului Child-Pugh, și progresează odată cu avansarea bolii.

- La pacienții cu ciroză hepatică s-a constatat o frecvență înaltă a sindromului hemoragiar (92,2%), manifestat prin: epistaxis, gingivoragii, echimoze, modificări de tip vasculitic și hemoragii digestive. Epistaxisul, gingivoragiile și echimozele s-au dovedit a fi cele mai frecvente manifestări clinice.

- Scăderea numărului de trombocite și creșterea timpului de agregare a acestora predispun către dezvoltarea manifestărilor hemoragice la pacienții cu ciroză hepatică mai frecvent manifestată prin epistaxis și gingivoragii.

Bibliografie

1. Lisman T. et al. *No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis – studies under flow conditions*. In: J. Thromb. Hemost., 2006, vol. 9, p. 2070-2072.
2. Lisman T. et al. *Elevated levels of von Willebrand in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity*. In: Hepatology, 2006, vol. 1, p. 53-61.
3. Tripodi A. et al. *Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets*. In: Hepatology, 2006, vol. 2, p. 440-445.
4. Northup P.G. et al. *Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism*. In: Am. J. Gastroenterol., 2006, vol. 7, p. 1524-1528.
5. Patrick G. et al. *New concepts of coagulation and bleeding in liver disease*. In: Intern. Emerg. Med., 2010, vol. 5, p. 3-6.
6. Drews R.E. *Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients*. In: Clin. Chest. Med., 2003, vol. 24, p. 607-629.
7. Rios R. et al. *The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis*. In: Am. J. Gastroenterol., 2005, vol. 100, p. 1311-1317.
8. Amarapurkar Pooja D., Amarapurkar Deepak N. *Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis*. In: Int. J. Hepatol., 2011, doi: 10.4061/2011/695470.
9. Tripodi A. et al. *Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma*. In: Intern. Emerg. Med., 2012, vol. 7, p. 139-144.
10. Levy J.H. et al. *Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis*. In: Anesth. Analg., 2010, vol. 110, p. 354-364.
11. Aitkenhead A.R., Smith G., Rowbotham D.J. *Hematological disorders and blood transfusion*. In: Textbook of Anesthesia, fifth edition. Churchill Livingstone-Elsevier, 2007, p. 431-443.
12. Filipescu D. *Hemostaza normală și patologică*. În: Congres SRATI, București, 2010, p. 261-282.
13. Șerban M., Schramm W. *Hemostazeologie clinică*. Timișoara, 2001, 745 p.
14. Nowatari T. et al. *Role of platelets in chronic liver disease and acute liver injury*. In: Hepatology Research, 2014, vol. 44, p. 165-172.

15. Mannucci P.M., Tripodi A. *Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy*. In: Blood Transfus., 2013, vol. 11, p. 32-36.
16. Matsuo R., Nakano Y., Ohkohchi N. *Platelet administration via the portal vein promotes liver regeneration in rats after 70% hepatectomy*. In: Ann. Surg., 2011, vol. 253, p. 759-822.
17. Kawasaki T. et al. *Activation of human liver sinusoidal endothelial cell by human platelets induces hepatocyte proliferation*. In: J. Hepatol., 2010, vol. 53, p. 648-702.
18. Ushitora Y. et al. *Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function*. In: Dig. Sug., 2011, vol. 28, p. 9-14.
19. Zaldivar M.M. et al. *CXC chemokine ligand 4 is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis*. In: Hepatology, 2010, vol. 51, p. 1345-1398.
20. Murata K. et al. *Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis*. In: Hepatogastroenterology, 2008, vol. 55, p. 1407-1418.
21. Iannacone M. et al. *Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage*. In: Nat. Med., 2005, vol. 11, p. 1167-1176.
22. Lang P.A. et al. *Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin*. In: Nat. Med., 2008, vol. 14, p. 756-817.
23. Tripodi A., Primignani M., Mannucci P.M. *Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged*. In: Intern. Emerg. Med., 2010, doi: 10.1007/s11739-009-0302-z.

Lucia Cobiltean, asist. univ.,
IP USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 069172083
E-mail: lucia.cobiltean@usmf.md

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

**Vlada-Tatiana DUMBRAVA^{1,3}, Vladimir CAZACOV²,
Iulianna LUPAȘCO³, Nicolae PROCA², Iurie MOSCALU¹,
Gheorghe HAREA³, Marina IONASCU^{3,1}**

¹Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu,

²Catedra Chirurgie nr. 2, USMF Nicolae Testemițanu,

³Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Spontaneous bacterial peritonitis

Hepatic cirrhosis represents the final stage of many chronic liver diseases. This disease has a leading role in the morbidity of the population from Republic of Moldova. The prevalence of liver cirrhosis in Republic of Moldova shows a continuous and stable increase during 2002–2012, having a peak in 2007 with estimate data 323.9, and with a slight decrease in 2014 – 281.3 for 100 000 cases. According to the World Health Organization reports, during

the last 20 years, the mortality from hepatic cirrhosis is in a continuous rise. The Republic of Moldova occupies 3rd place in mortality rates from liver cirrhosis among other causes of death. Patients with hepatic cirrhosis, develop bacterial infections in 23-34%, one-fourth of which lead to patients' lethality. The most frequent infectious complication in patients with hepatic cirrhosis is spontaneous bacterial peritonitis which represents one-third of all bacterial infections. Moreover, bacterial infections represent a frequent cause of repeated hospitalizations, low quality of life and increasing costs of medical services in patients who suffer from liver cirrhosis.

The article constitutes a review concerning the key etiological moments, clinical and laboratory criteria, pathogenetic mechanisms and prognosis of hepatic cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis.

Keywords: liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis

Резюме

Спонтанный бактериальный перитонит

Цирроз печени является финальной стадией множества хронических диффузных заболеваний печени. Данная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости населения Республики Молдова. Анализ заболеваемости циррозом печени в нашей стране на 100 000 случаев населения демонстрирует непрерывный и стабильный рост данных показателей в период 2002–2012 г., с выраженным подъемом в 2007 – 323,9, и невыраженным снижением в 2014 – 281,3. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, за последние 20 лет заболеваемость цирроза печени неуклонно растет. В Республике Молдова данное заболевание занимает 3 место среди других причин смертности населения. У пациентов с циррозом печени в 32-34% случаев развиваются бактериальные инфекции, которые в четверти случаев приводят к летальному исходу. Самое частое инфекционное осложнение у пациентов с циррозом печени это спонтанный бактериальный перитонит, который составляет третью часть из всех бактериальных инфекций. Кроме того, бактериальные инфекции это частая причина повторных госпитализаций, нарушения качества жизни и роста затрат медицинского обслуживания у пациентов с циррозом печени.

Данная статья отражает обзор литературы, учитывая основные этиологические моменты, клинические и лабораторные критерии, патогенетические механизмы и прогноз цирроза печени, осложненного спонтанным бактериальным перитонитом.

Ключевые слова: цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит

Introducere

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al multor maladii cronice ale ficatului. Această patologie ocupă un loc de frunte în morbiditatea populației Republicii Moldova. Prevalența cirozei hepatice în țara noastră la 100 000 cazuri populație este în creștere continuă

și stabilă, în 2002 – 202,2, în 2007 – 323,9 (vârful), în 2014 – 281,3 [7]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroza hepatică este în creștere continuă. În Republica Moldova, mortalitatea se situează pe locul 3 printre cauzele de deces. Pacienții cu ciroză hepatică în 32-34% cazuri dezvoltă infecții bacteriene, care la o pătrime din cazuri induc decesul pacienților.

Infecțiile bacteriene reprezintă factorul de progresare a insuficienței hepatice, inducând dezvoltarea complicațiilor și mortalitate crescută la pacienții cu ciroză hepatică. De asemenea, infecțiile bacteriene reprezintă un factor trigger pentru dezvoltarea hemoragiilor gastrointestinale, encefalopatiei hepatice, insuficienței renale și hepatice acute. Mai mult decât atât, infecțiile bacteriene sunt cauza frecventă a spitalizărilor repetate, de afectare a calității vieții și de creștere a costurilor asistenței medicale la pacienții cu ciroză hepatică [2]. Datele din literatură specifică că 25% din infecțiile bacteriene sunt reprezentate de **peritonita bacteriană spontană** (PBS), 20% – infecții urinare, 15% – pneumonia, 12% – bacteriemia [15].

Cu toate ca Laennec, de prin 1800, vorbea despre ciroza hepatică, peritonita bacteriana spontană a fost evidențiată ca entitate de **Harold Conn** abia în 1964 [4, 9]. Lucrările lui Kere și Conn descriu infectarea lichidului ascitic, în absența unei surse contagioase de infecție sau a unei surse intraabdominale de infecție [1]. Cercetările ulterioare, care au pus bazele diagnosticului timpuriu și ale tratamentului, au trasformat PBS dintr-o patologie cu mortalitate de 90% într-o complicație tratabilă a cirozei hepatice decompensate. Cu toate acestea, nu poate fi neglijat faptul ca PBS are o prevalență stabilă și o recurență înaltă până în prezent [14]. La 30% din pacienții cu ciroză hepatică, PBS se manifestă ca o complicație, rata de mortalitate spitalicească fiind estimată la 20%. Prevalența PBS la nivel de ambulatoriu este de 1,5-3,5%, iar la nivel spitalicesc – de 10%. Recurența PBS în decurs de un an este de 40-70%; astfel, după primul episod de PBS, pacienții sunt evaluați pentru un eventual transplant hepatic [5, 6]. PBS nu are specificitate de rasă sau de sex [14].

Așadar, peritonita bacteriană spontană reprezintă infectarea primară a lichidului ascitic la pacienți cu ciroza hepatică decompensată, în absența unei evidente surse intraabdominale de infecție, care poate fi rezolvată chirurgical [19, 20].

Pentru un diagnostic sigur e necesar de efectuat laparocenteza de diagnostic, cu analiza lichidului ascitic. Diagnostic „clinic” pentru PBS nu există [3].

Factorii predispozanți (V. Arroyo) [11, 19, 20, 21]:

- ciroza hepatică decompensată: nivelul bilirubinei serice >3,2 mg/dl, trombocite < 98 mii/ml;

- hemoragie gastrointestinală;
- proteina în lichidul ascitic < 1 g/dl sau fracția C3 a complementului <13 mg/dl;
- infecția căilor urinare;
- suprapopulare bacteriană intestinală;
- manipulații medicale: introducerea cateterului urinar sau venos sau tratament în secția ATI;
- episoade de PBS în anamneză;
- creatinina serică >2 mg/d.

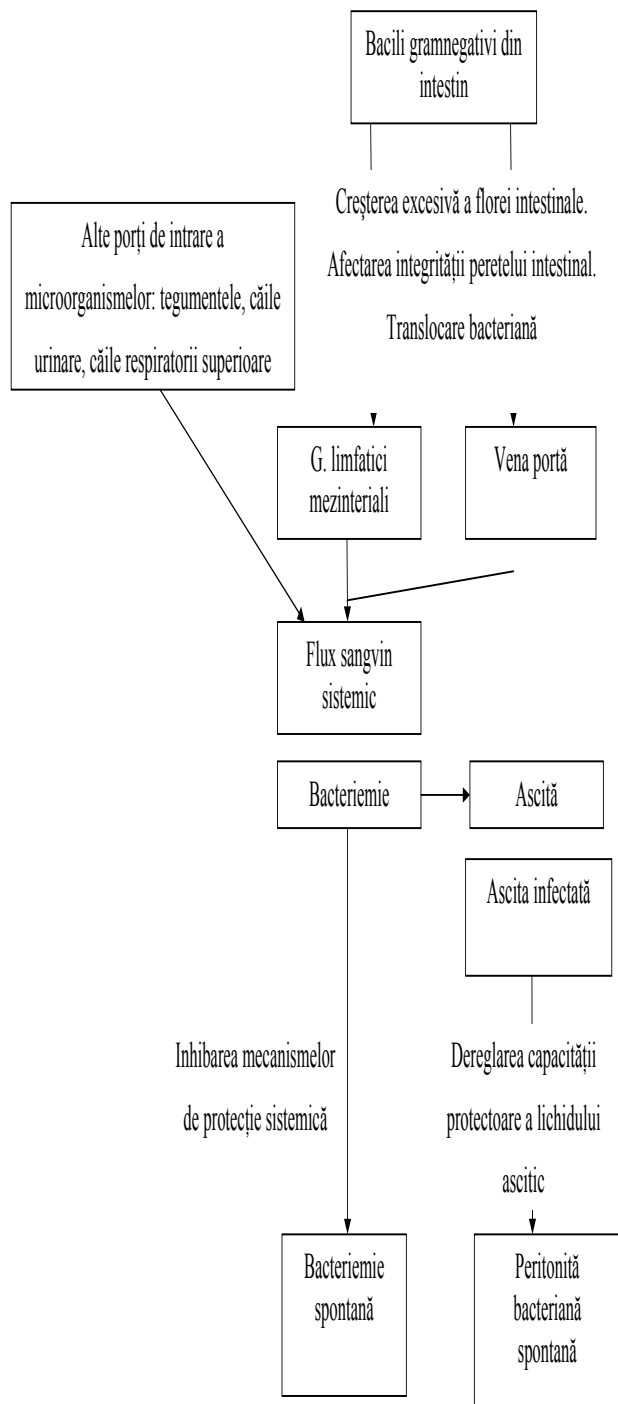
Patogeneza

Ipoteza cea mai utilizată în patogeneza PBS este infectarea lichidului ascitic în urma unui episod de bacteriemie. Având în vedere faptul că la analiza bacteriologică a lichidului ascitic se depistează bacteriile florei normale intestinale (cel mai frecvent *Escherichia coli*), au fost propuse un șir de mecanisme patogenetice care explică modul de translocare a florei intestinale prin peretele intestinal în fluxul sangvin. Fenomenul de translocare bacteriană posibil apare în urma creșterii excesive a microflorei intestinale și a dereglării permeabilității peretelui intestinal sub influența hipertensiunii portale (micșorându-se fluxul sangvin la nivelul membranei mucoase).

Alterarea funcțiilor sistemului reticulo-endotelial al ficatului permite translocarea microorganismelor din intestin în fluxul sangvin sistemic prin vena portă, astfel se menține și crește bacteriemia. Tegumentele, căile urinare și cele respiratorii superioare pot fi „porți de intrare” pentru microorganisme în fluxul sangvin sistemic. În ciroza hepatică, dezvoltarea bacteriemiei și PBS sunt în legătură directă cu disfuncția sistemului reticulo-endotelial (90% în ficat – celule Kupffer, endoteliocitele sinusoidelor).

Mecanismul scăderii capacității de fagocitare a sistemului reticulo-endotelial în ciroza hepatică include formarea șuntului intrahepatic, ce duce la scăderea contactului dintre celulele SRE și sânge, cu scăderea capacității de fagocitare a celulelor SRE. Activitatea opsonică a lichidului ascitic este direct proporțională cu concentrația proteinei și a factorilor de protecție, ca imunoglobuline, complement și fibronectina în lichidul ascitic. În ciroza hepatică acești factori protectori sunt scăzuți, respectiv activitatea nespecifică antibacteriană a lichidului ascitic este redusă, ceea ce corelează cu riscul apariției PBS. În ciroza hepatică de asemenea scade capacitatea fagocitară și bactericidă a neutrofilelor, se observă scăderea chimotacsismului leucocitelor (posibil cresc factorii inhibitori ai chimotacsismului în ser – mecanismul nu este descris complet) [19, 22].

Schema patogenezei dezvoltării PBS



Tabloul clinic

Simptomele și semnele mai frecvente ale PBS sunt reflectate în tabelul 1.

Tabelul 1

Simptome și semne frecvente ale PBS (frecvența în %) [1]

	PBS	BANN	ANCN
Febră	68	57	50
Durere abdominală	49	32	72
Sensibilitate abdominală	39	32	44
Recidivare	10	5	0
Encefalopatie hepatică	54	50	61
Asimptomatici	13	10	10

Alte semne clinice pot fi: diaree (32%), ileus (30%), șoc (21%), hipotermie (17%). Având în vedere că semnele clinice în PBS sunt deseori nespecifice, standardul de aur în stabilirea diagnosticului este analiza lichidului ascitic obținut prin laparocenteza de diagnostic [19].

Diagnosticul diferențial al ascitei, cunoscând parametrii de diferențiere între transudat și exudat ai lichidului ascitic, este esențial în stabilirea diagnosticului de PBS (tabelul 2).

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial între transudat și exudat [10]

Parametri	Transudat	Exudat
Densitatea relativă	<1016 g/l	>1016 g/l
Concentrația totală a proteinelor	< 3g/dl	>3 g/dl
GAS-ALA	>1,1 g/dl	<1,1 g/dl
Diagnostic diferențial	Ascită portală cardiacă (80%)	Ascită inflamatorie, malignă, pancreatică, hipoalbuminică

Examenul citologic și cel bacteriologic ale lichidului ascitic sunt de asemenea concludente pentru stabilirea diagnosticului de PBS (tabelul 3).

Tabelul 3

Clasificarea ascit-peritonitelor (după P. Gines) [18, 21]

Tipul	Nr. neutrofilelor în mm ³ de lichid ascitic	Examenul bacteriologic
PBS	>=250	Pozitiv (monomicrobian)
BANN	<250	pozitiv
ANCN	>=250	negativ
Bacteriascită nonneutrofică polimicrobiană	<250	pozitiv
PB secundară	>=250	Pozitiv (polimicrobian)
Empiemă pleurală spontană	>=250	Pozitiv (monomicrobian)

Totuși rămâne concludent diagnosticul diferențial dintre PB secundară și PBS. Chiar dacă la pacienți cu ciroză ascitogenă frecvența PB secundară este joasă (circa 5-10%), mortalitatea este mult mai mare în comparație cu PBS (66% vs 10%) [13].

Pentru diagnosticul diferențial se utilizează examenul biochimic al lichidului ascitic (tabelul 4).

Tabelul 4

Criteriile lui Runyon [8, 12]

Criterii	PBS	PB secundară
Glucosa în LA	>50 mg/dl	<50 mg/dl
Proteina totală	<=10 g/dl	>10 g/dl
LDH (limita superioară în sânge)	<225 Mu/L	>225 Mu/L

Microorganismele provocatoare de PBS în aproximativ 40-60% cazuri sunt izolate din lichidul ascitic sau hemocultură (tabelul 5) [8].

Tabelul 5

Factorii patogeni (frecvența %) [1, 15, 16]

Microorganismul	PBS	Bacteriascita
<i>Escherichia coli</i>	37	27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	11
Pneumococci	12	9
<i>Streptococcus viridans</i>	9	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	7
Alte bacterii gramnegative	10	14
Alte bacterii grampozitive	14	30

Pe fundal de tratament specific cu antibiotice din grupul cefalosporinelor de generația III (cefotaxim 2 g la fiecare 8 h timp de 5-7 zile – efect pozitiv în 90% cazuri), societatea europeană recomandă paracenteza cu analiza lichidului ascitic peste 2 zile de tratament. Eficacitatea antibioterapiei se apreciază prin dispariția simptomelor clinice și scăderea PMN în lichidul ascitic mai mult de 25% [8, 19, 21].

În cazul tratamentului neefectiv, trebuie de menționat faptul dezvoltării unei posibile peritonite bacteriene secundare.

După un episod suportat de PBS, rata de supraviețuire a pacientului cirotic în primul an de viață constituie 40%, în al 2-lea an – 25-30%, în prezența terapiei profilactice adecvate; cu alte cuvinte, prognosticul este nefavorabil. Se evaluează posibilitatea unui transplant hepatic [8, 21].

Concluzii

1. Peritonita bacteriană spontană este una din cele mai frecvente complicații ale cirozei hepatice (32-34%).

2. Din factorii etiologici ai PBS se evidențiază *Escherichia coli* (37%) și *Klebsiella pneumoniae* (17%).

3. Patogeneza peritonitei bacteriene spontane este multilaterală: creșterea excesivă a microflorei intestinale, dereglarea permeabilității peretelui intestinal, translocarea microorganismelor în fluxul sangvin și în lichidul ascitic, dereglarea mecanismelor protectoare sistemice și locale.

4. În tactica de diagnostic al PBS se includ datele clinice și paraclinice, totuși standardul de aur este analiza completă a lichidului ascitic, cu aprecierea GAS-ALA, și examenul biochimic, citologic și bacteriologic al lichidului ascitic

5. Se poate afirma că diagnosticul timpuriu și tratamentul prompt ridică pe termen scurt rata de supraviețuire a pacienților cu ciroză hepatică și PBS.

6. Riscul dezvoltării insuficienței renale și/ sau hepatice cu final letal rămâne major, în pofida

tratamentului timpuriu utilizat, ceea ce necesită diagnosticarea PBS la stadiile inițiale.

Bibliografie

- Anastasios Koulaouzidis, Shivaram Bhat, Athar A. Saeed. *Spontaneous bacterial peritonitis*. In: World J. Gastroenterol., 2009, March 7; nr. 15(9).
- Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference*, 2013. In: Journal of Hepatology, 2014, vol. 60, p. 1310–1324.
- Bruce A. Runyon. *AASLD PRACTICE GUIDELINE. Management of Adult Patient with Ascites due to Cirrhosis: update 2012*.
- Conn H.O. *Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms*. In: A relatively common but rarely recognized syndrome, 1964; nr. 60, p. 568-580.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: Journal of Hepatology, 2010, vol. 53, p. 397–417.
- Erica Horinek, Doug Fish. *Spontaneous Bacterial Peritonitis*. In: AACN Advanced Critical Care, Vol. 20, nr. 2, 2009, p. 121–125.
- Iuliana Lupasco. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului*. 2014, p. 22.
- Javier Fernandes, Thierry Gustot. *EASL Management of bacterial infections in cirrhosis*. In: Jurnal of Hepatology, 2012, p. S1-S12.
- Kerr D.N., Pearson D.T., Read A.E. *Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis*. In: Gut., 1963; nr. 4, p. 394-398.
- Lankisch P.G., Lubbers H., Mahlke R.C. Muller. *Gastroenterology from symptom to Diagnosis, a Guide from Hospital and Practice*. 2014, p. 51-53.
- Pere Ginès, Vicente Arroyo, Juan Rodés, and Robert W. Schrier. *Malden, Mass., Blackwell, Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2005, 450 p.
- Protocol clinic național. *Ascita în ciroza hepatică la adult*. 2008, p. 24-25.
- Rajiv Jalan, Javier Fernandez, Reiner Wiest. *Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference*. 2013.
- Recognition and Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis* © Hepatitis C. Online PDF created, April 8, 2015.
- Scott L. Friedman. *Clinical Hepatology principles and practice of hepatobiliary diseases*. Vol. 2, In: Bacterial Infections, 2010, p. 994-998.
- Stephan Vavricka, Martin Wilhelmi. *Essentials in Gastroenterology and Hepatology*. In: Ascites SBP-HRS, 2014, p. 206-207.
- Tieranu C. *Peritonita bacteriană spontană (PBS)*. In: Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., М.: Изд. дом М-Вести, 2005, 536 с.
- V. Cazacov, V. Hotineanu, A. Hotineanu, V.T. Dumbravă, E. Darii, C. Țămbală. *Opțiuni terapeutice în managementul ascit-peritonitei. Aspecte medico-chirurgicale*. În: Art Medica, nr. 1(52), 2014.
- V.T. Dumbrava. *Bazele hepatologiei*. Vol. II, 2010 (Peritonita bacteriană spontană), p. 316-325.
- V.T. Dumbrava. *Hepatologie bazată pe dovezi*. 2005 (Peritonita bacteriană spontană), p. 237-244.

21. *Гастроэнтерология и гепатология*. Под ред. В.Т. Ивашкина, журнал № 1(5), 2014.
22. Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. *Болезни печени по Шиффу*. 2012, с. 270-274.

Marina Ionașcu,

Disciplina Gastroenterologie,

Tel. 060173144

e-mail: marytrif07@gmail.com

CONSIDERENTE PRIVIND COMPLICAȚIILE ÎN CHIRURGIA HIPERTENSIUNII PORTALE

Vladimir CAZACOV,

Catedra 2 Chirurgie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Consideration of the complication of hypertension portal surgery

We analyzed the results of surgical treatment of patients with liver cirrhosis. Were performed different types of surgical intervention. Study represents the postoperative complication, their management and curative measures, contributed to improvement treatment results and quality of life of patients.

Keywords: *quality of life, hypertension portal surgery, postoperative complication*

Резюме

Послеоперационные осложнения у больных, оперированных по поводу портальной гипертензии

Нами детально проанализирован материал хирургического лечения больных циррозом печени, которым выполнены различные вмешательства. Представлены возникшие послеоперационные осложнения, их менеджмент и лечебные мероприятия, способствующие улучшению результатов лечения и качества жизни оперированных больных.

Ключевые слова: *качество жизни, портальная гипертензия, послеоперационные осложнения*

Introducere

Hipertensiunea portală (HTP) reprezintă un sindrom clinic sever, plurietiopatogenic, definit de creșterea patologică și permanentă a presiunii și volumului sangvin din sistemul portal, constituie o problemă medicală actuală [3, 8, 13]. Prevalența ridicată în cadrul cirozei hepatice, precum și riscul crescut la acești pacienți de a deveni cazuri chirurgicale

suscită un interes special acordat diferitor aspecte de conduită terapeutică [4, 6, 15, 18].

În prezent există o serie de controverse privind managementul pacientului cu hipertensiune portală prin ciroză hepatică [2, 3, 9, 10]. Alegerea celui mai bun candidat pentru aplicarea unui protocol de tratament multimodal în HTP rămâne dificilă. Cu toate că terapia sindromală hepatotropă, inclusiv antivirală, rămâne modalitatea terapeutică principală, prognosticul la distanță este suboptimal [7, 8]. Atunci când pacientul prezintă indicație operatorie, decizia pentru intervenție chirurgicală este în mare parte influențată de balanța risc/beneficiu pentru bolnav și încearcă să rezolve sau să înlăture complicațiile HTP, să aducă cele mai multe beneficii în termeni de supraviețuire și interval liber de boală [4, 6, 15]. Ca orice procedură medicală, prezintă avantaje, efecte secundare, precum și riscuri ce grevează orice intervenție chirurgicală, la care se adaugă și cele specifice bolii hepatice cronice. Mai multe studii arată că cunoașterea și aplicarea măsurilor de prevenție, recunoașterea și identificarea riscurilor aparițiilor complicațiilor permit reducerea frecvenței acestora, cu îmbunătățirea calității vieții pacienților operați [1, 2, 11, 13].

În lucrarea de față ne-am propus să analizăm incidența complicațiilor chirurgiei HTP la un lot de pacienți cirofici tratați chirurgical, manifestările clinice ale acestora și eficiența protocolului terapeutic profilactic și curativ aplicat.

Material și metode

Studiul analizează cazuistica Clinicii 1 *Chirurgie*, care cuprinde 365 de pacienți cirofici cu hipertensiune portală, internați, operați și monitorizați, în perioada 2000-2015, în Departamentul *Chirurgie Hepatobiliopancreatică*. Vârsta medie a lotului este de 41,2±3,8 ani, 71% dintre bolnavi având sub 40 de ani. Metodologia examinării pacienților incluși în studiu a fost riguros respectată, fiind detaliată într-un studiu publicat anterior.

Pacienților li s-au efectuat teste biochimice standard, explorări paraclinice: endoscopia digestivă și ligaturarea endoscopică profilactică preoperatorie a varicelor esofagiene, scintigrafia hepatosplenică, ecoDopplerografia axului venos-splenoportal. Majoritatea lotului este reprezentată de bolnavi încadrați în stadiul Child B, cu diverse comorbidități singulare sau cumulate. Tactica chirurgicală individuală de rezolvare a fost adoptată în baza particularităților cazului (topografie, stadiu evolutiv, eventuale complicații) și diferențiată în funcție de bilanțul lezional și de starea generală a pacientului, obiectivele intervenției chirurgicale fiind micșorarea presiunii

portale, corectarea hipersplenismului, drenajul retroperitoneal al ascitei.

Din numărul total de 365 cazuri selectate și operate, la 328 (89,9%) a fost practică splenectomia cu devascularizare azigo-portală Hassab, asociată cu omentopexie, dintre care la 278 pacienți s-a intervenit prin metode clasice, iar la 16 (4,9%) – prin metoda videolaparoscopică, un caz convertit la metoda clasică. În șirul de pacienți cu ciroză decompensată vascular, s-au realizat 14 transplanturi de ficat și 12 anastomoze porto-cave (9 spleno-renale distale și 3 omfalo-cave). La alții 11 bolnavi 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.

Au existat situații în care pacienții prezentau concomitent și altă patologie care a necesitat operații simultane: colecistectomie (14 cazuri), apendicectomie (5 cazuri), hernioplastie (4 cazuri), rezecție de intestin (1 caz). La un număr de 274 pacienți, la care endoscopia a arătat prezența varicelor esofagiene cu risc hemoragic înalt profilactic am practicat ligaturarea endoscopică, iar la 41 bolnavi – laparoscopia de diagnostic. Pentru atingerea obiectivului asumat, am urmărit anumiți parametri: complicații postoperatorii, durata spitalizării, starea la externare și evoluția în timp a bolnavilor, insistându-se asupra indicației operatorii, a tacticii chirurgicale și a rezultatelor postoperatorii. Protocolul de urmărire a pacienților din cazuistica 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 pentru diagnosticarea complicațiilor și aprecierea calității vieții. Pacienții au fost examinați cu ocazia fiecărui control (la fiecare 6 luni în primii 2 ani și apoi anual sau la nevoie).

Rezultate și discuții

Rezultatele studiului au arătat că evoluția postoperatorie, în marea majoritate a cazurilor analizate, a fost trenantă, dar cu vindecare chirurgicală. Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de $11 \pm 1,9$ zile (cu limite între 8 și 39 de zile) pentru lotul clasic și de $6,1 \pm 2,1$ pentru lotul laparoscopic. Un aspect important sunt complicațiile postoperatorii, incidența globală a căroră în cazuistica examinată a fost sub 11,2%: tromboza de venă portă (27 cazuri), abces subfrenic (9), pancreatită acută postsplenectomie (4), ascit-peritonită (1). Deloc surprinzător, apariția acestor complicații a fost semnificativ corelată cu severitatea bolii hepatice (figura 1).

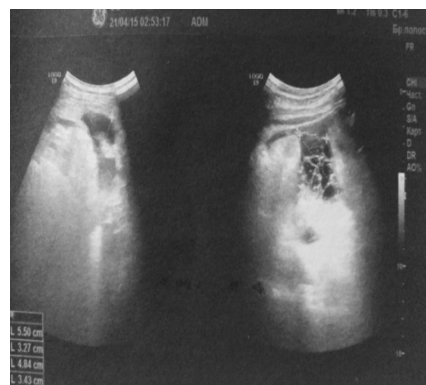
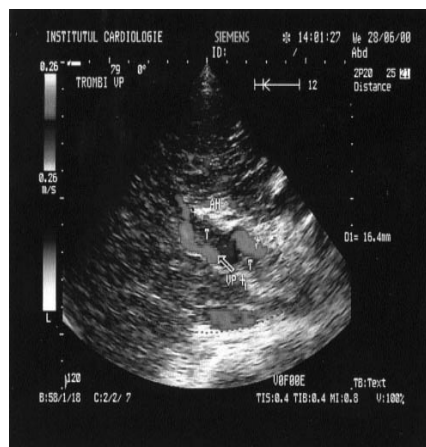
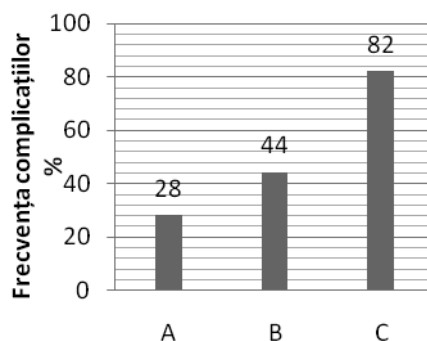


Fig. 1. Ponderea complicațiilor postoperatorii în funcție de starea funcțională hepatică (Child-Pugh); eco-Doppler: tromboză de venă portă/abces subfrenic postsplenectomie

Reintervenția a fost necesară în următoarele situații: abces al lojei splenice – 1 caz; ascit-peritonită – 1 caz și tromboză entero-mezenterică – 1 caz. Mortalitatea postoperatorie în lotul laparoscopic a fost nulă și de 3,5%, comparativ cu 6-20%, date din literatura de specialitate. Un loc aparte în statistica noastră îl ocupă trombozele axului venos spleno-portal (TAVS), înregistrate în 27 cazuri (7,9%), într-o perioadă cuprinsă între 8 și 56 zile postsplenectomie, prin screeningul ecografic util pentru diagnostic. Modalitatea de debut a TAVS a fost: subclinică, asimptomatică (5 cazuri); debut lent, insidios (11 cazuri) – clinic tradus prin febră postsplenică (7); durere cu sediu epigastric (5); ascită tranzitorie (4), subicteritate (2) și debut acut – un caz de trombo-

ză venoasă entero-mezenterică, tradus clinic prin angină abdominală.

Am remarcat o corelație semnificativă între apariția TAVS și prezența unor factori favorizanți, atestați în lotul de studiu, printre care se cer a fi enumerați următorii: splenectomia defectuoasă, efectuată în tratamentul multimodal al hipertensiunii portale cu greutatea tehnică; trombocitoza funcțională postsplenectomie; viteza fluxului portal venos sub 15 cm/s, asociată cu hepatodepresie severă (scor Child C). Studiul topografiei trombozei recente sau acute de venă portă are următoarele rezultate: tromboza trunchiului principal al venei porte – 14 cazuri, reprezentând 52%; tromboză pe venele hepatice – 8 cazuri sau 29,7%; tromboză în vena lienală – 4 cazuri, reprezentând 14,8%; tromboză în vena mezenterică cu dezvoltarea tromboemboliei enteromezenterice segmentare (1 caz) – tratament complex medicochirurgical, evoluție clinică favorabilă. Embolia pulmonară a fost înregistrată la 1 pacient (3,0%), care a decedat.

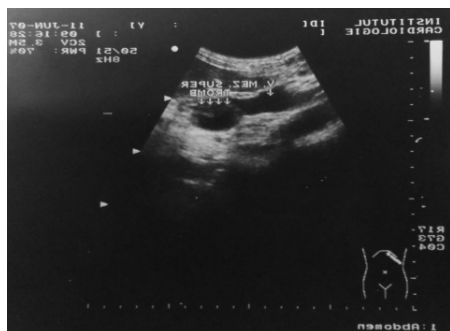


Fig. 2. Tromboză a trunchiului v. porte (50%), a ramului drept și stâng cu flux slab de recanalizare (9,0 cm/s.) și tromboză v. lienale (50%)

Sângerarea variceală a fost documentată la 2 pacienți (7,4%) din totalul celor 27 cazuri cu trombo-

ză de venă portă, hemostază endoscopică eficientă prin bandig.

În arsenalul terapeutic al TAVS au fost incluse asocieri de chimioterapice antitrombotice după cum urmează: 4 cazuri (14,8 %), cu debut asimptomatic, au beneficiat de tripla terapie (aspirină + ticlopidină + fragmin/clexan), iar 13 pacienți (48,2 %), cu debut acut sau subacut – de asocierea în schema terapeutică a patru preparate (aspirină + ticlopidină + fragmin/clexan + dipiridamol). Experiența acumulată demonstrează că în vederea obținerii unei eficiențe maxime a actului terapeutic este necesar de a respecta următoarele norme și reguli de administrare a tratamentului antiplachetar/antitrombotic:

- tratamentul antiplachetar trebuie instituit cât mai devreme, după depistarea ecografică a localizării TAVS;
- se vor administra antitrombotice în asociere cu heparina cu greutatea moleculară mică (fragmin sau clexan) în doze curative care să realizeze liza sau recanalizarea TAVS;
- terapia antiplachetară de durată, asociată cu cea hepatotropă sindromală;
- studiul efectelor terapiei administrate prin monitorizarea după criteriile clinice, eco-Doppler și/sau TC și paraclinice, care permit cuantificarea evoluției TAVS (imagine eco-Doppler) și a modificărilor hemodinamicii portale.

Complicațiile supurative postsplenectomie au ocupat locul doi în cazuistica noastră. La 9 pacienți (2,5%) din totalul celor 365 incluși în studiu, într-un interval foarte variabil, de la 5 la 18 zile postoperatorii, a fost diagnosticat abces subdiafragmal pe stânga, având ca prim semn apariția febrei și fiind ulterior confirmat de ecografia abdominală și/sau fistulografie. Factorii ce au favorizat apariția abscesului au fost: drenaj afuncțional, colecții sero-limfohematice restante, drenaj deschis în condiția presiunii intermitent „negative” în spațiul subfrenic, coagulopatie. Atitudinea terapeutică la care am recurs în aceste situații a fost puncția și drenarea ecoghidată a abscesului (7 cazuri). Celelalte 2 cazuri au beneficiat de reintervenției chirurgicale, practicându-se sanarea, drenarea abscesului cu dren aspirativ bilaminar, urmată de lavaj continuu cu serbetadenat, tratament hepatotrop, antibioterapie, corticoterapie, fraxiparină etc. Evoluția bolnavilor după cea de-a doua intervenție chirurgicală a fost marcată de apariția fistulei pancreatice (1 caz). Mortalitatea reprezintă un parametru care trebuie detaliat discutat. Cea mai frecventă cauză de deces au constituit-o insuficiență hepatorenală progresivă (5 cazuri). Evoluția nefavorabilă s-a mai datorat emboliei pulmonare (1 caz), HAV – 1 caz, fistulă gastrică, ascit-peritonită (1 caz).

Concluzii

1. Ameliorarea funcțională și creșterea calității vieții sunt obiectivele terapeutice esențiale pentru pacienții cirofici cu hipertensiune portală asociată.

2. Identificarea pacientului care prezintă risc ridicat de a dezvolta o complicație severă postoperatorie este dificilă, motiv pentru care abordarea cazurilor cu complicații trebuie efectuată în echipă organizată, special antrenată în managementul pacienților cu insuficiență hepatică cronică.

3. Experiența 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 operatoriu, dar și postoperatoriu.

4. Se poate afirma că riscul de complicații poate fi minimizat prin monitorizare permanentă, screening imagistic și instituirea perioperatorie timpurie, la necesitate, a tratamentului anticoagulant complex de durată, asociat cu măsuri privind profilaxia complicațiilor infecțioase: drenaj aspirativ bilaminar al lojei lienale și lavaj cu ser betadinat, terapie de protecție hepatică complexă, antibioterapie.

Bibliografie

1. Aberg F., Rissanen A.M., Sintonen H. et al. *Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients*. In: *Liver Transpl.*, 2009; nr. 15(1), p. 64-72.
2. 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.
3. Bancu S., Borz C., Popescu G. et al. *Suntul splenorenal distal și proximal pentru hipersplenismul datorat cirozei hepatice*. În: *Chirurgia*, nr. 102 (6), p. 665-668.
4. Cazacov V. *Considerații clinico-morfologice și terapeutice în splenopatia portală*. Chișinău, 2012, 133 p.
5. Corneci Dan. *Managementul perioperator al pacientului cu insuficiență hepatică*. În: *Actualități în ATI și medicina de urgență*. Timișoară, 2005, p. 54-72.
6. 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.
7. Dumbrava V.T. *Protocol clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”*, Chișinău, 2008, 21 p.
8. Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. *Sindromul hipertensiunii portale. Recomandări practice*. Chișinău, 2002.
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.
11. Prelipcean C., Pintilie I., Jigăreanu O., Mihai C. *Tromboza nonneoplazică de venă portă din ciroza hepatică: diagnostic și tratament anticoagulant*. În: *Jurnalul de chirurgie (lași)*, 2013, vol. 9, nr. 4, p. 321-323.
12. 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.

13. Бойко В.В. *Портальная гипертензия и ее осложнения*. Харьков, 2008.
14. Ким И.Н. *Коррекция гиперспленизма у больных с синдромом портальной гипертензии*. Дисс. канд. мед. наук. Новосибирск, 2009.
15. Назыров Ф. Г., Девятов А. В., Бабаджанов А. Х., Мардонов Л. Л. *Анализ качества жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией после портосистемного шунтирования*. В: *Bulletin of experimental and clinical surgery*, 2012, том 3, с. 509-516.
16. Рачковский М.И. *Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии*. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Томск, 2009, 39 с.

Vladimir Cazacov, Catedra 2 Chirurgie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 069143363;
E-mail: cazacov@yahoo.com

MONITORIZAREA POSTTERAPEUTICĂ A CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ, TRATAȚI CHIRURGICAL

Eugeniu DARII,
Catedra 2 Chirurgie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Posttherapeutic monitoring of life quality of patients operated with liver cirrhosis managed surgically

The goal of investigation was evaluation of patients operated for cirrhotic portal hypertension, establishment of factors which influence to changers of life quality in this group of patients. Questionary SF-LDQOL repeated in 6-12-24 and more months was used for evaluation. In postoperative period was investigated dependence of life quality from type of surgical treatment and early results.

Keywords: liver cirrhosis, quality of life, postoperative period, SF-LDQOL

Резюме

Мониторинг качества жизни оперированных пациентов с циррозом печени

Цель исследования – оценка качества жизни (КЖ) пациентов с циррозом печени, оперированных по поводу портальной гипертензии, выявление факторов, которые оказывают влияние на изменения КЖ данной группы больных. Для оценки КЖ использован опросник SF-LDQOL, анкетирование проводилось через 6-12-24 и более месяцев после операции. Исследовалась зависимость КЖ от способа хирургического вмешательства и ближайших результатов.

Ключевые слова: цирроз печени, качество жизни, послеоперационный период, SF-LDQOL

Introducere

Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică este una dintre problemele-cheie ale medicinei moderne, în general, și de gastroenterologie și hepatologie, în special [1, 6, 10, 19]. Acest lucru se datorează atât ratei înalte de spitalizare a acestor pacienți și apariției unui handicap rapid, cât și mortalității ridicate [5, 6, 15] (conform unor surse diverse, rata mortalității de 5 ani de la diagnosticare este de 45-86%). Remarcăm că în regiunea europeană a OMS, mortalitatea specifică prin ciroză hepatică plasează R. Moldova cu 116 decese la 100.000 locuitori pe primul loc [5, 10, 15].

Studiile din ultimii ani au pus în evidență multiple probleme legate direct de prezența BHC (hepatitelor cronice și cirozelor hepatice), dar și de tratamentul hepatotrop sindromal, antiviral și/sau chirurgical asociat, care presupun trecerea pacienților hepatici prin diverse statusuri fiziopatologice distincte și pot mări sau micșora riscul de morbiditate și mortalitate, pot ameliora sau deteriora calitatea vieții (CV) [2, 8, 10, 15]. Deci există un interes imens în ceea ce privește tratamentul bolii hepatice cronice, deoarece rezultatele terapiei încă lasă de dorit.

Se știe că un procent semnificativ de pacienți (cca 85%) cu hepatopatii cronice au nevoie exclusiv de tratament conservator [5, 6, 10]. În contrast, grupul de pacienți cu diverse complicații evolutive ale bolii hepatice cronice (hemoragie variceală, ascită, hipersplenism sever) este adesea supus unor proceduri chirurgicale, în cazuri selecționate [2, 19, 21]. Gama acestora este largă [10, 11, 19]: de la manipulații minim invazive (paracinteze curative, anastomoze limfo-venoase, intervenții endoscopice hemostatice ș.a.) la intervenții chirurgicale de complexitate majoră (splenectomie, devascularizare azigo-portală, șunturi portosistemice, transplant hepatic). Până în prezent, rezultatele pe termen lung ale tratamentului chirurgical au fost evaluate prin indicatori cum ar fi morbiditatea, durata spitalizării, prezența complicațiilor postoperatorii, letalitatea.

Remarcăm însă că actualmente nu putem vorbi de evaluarea calității tratamentului unei afecțiuni cronice hepatice fără să facem referire la calitatea vieții bolnavilor care beneficiază de acel tratament, de gradul de satisfacție și aspectele psihoemoționale [3, 6, 8, 12, 13]. Odată cu creșterea opțiunilor chirurgicale apărute în aria transplantului, evaluarea CV a devenit un element de actualitate al cercetărilor [1, 11, 16, 17].

Când vorbim despre CV pacientului hepatic operat ne referim la recuperarea funcțională postoperatorie, la gradul de disconfort postoperatoriu, la posibilitatea desfășurării oricărui tip de activitate fizică [68, 70]. Reținem în acest context că o analiză detaliată a gradului de dizabilitate și a impactului

intervenției terapeutice asupra calității vieții la pacienții cu hepatopatii cronice este importantă în evaluarea, monitorizarea bolii pe termene lung și scurt, în cuantificarea răspunsului la tratament [2, 5, 10, 15]. Acest studiu a urmărit aprecierea nivelului calității vieții la 3 grupuri de pacienți cirofici operați: devascularizare azigo-portală, șunt portosistemic și transplant hepatic.

Material și metode

Au fost studiate rezultatele tratamentului chirurgical, la distanță, pe un lot de 46 de pacienți aflați în evidența Departamentului de chirurgie hepato-biliopancreatică a Spitalului Clinic Republican, care în antecedente au suferit diverse intervenții chirurgicale adresate hipertensiunii portale (HTP) prin ciroză hepatică. Vârsta pacienților care au acceptat includerea și au parcurs până la final studiul prospectiv a variat între 19 și 56 de ani (vârsta medie $44,3 \pm 3,1$ ani). Bărbați au fost 17, femei – 29. Din 46 de bolnavi, 35 au suferit devascularizare azigo-portală Hassab + splenectomie, 6 – transplant hepatic, 5 – șunturi portosistemice, intervențiile chirurgicale fiind precedate și urmate de tratament hepatotrop sindromal și endoscopic curativ. Monitorizarea cazisticii s-a efectuat în aceeași unitate spitalicească în care s-au realizat intervențiile chirurgicale, de către aceeași echipă multidisciplinară.

Aderența la monitorizare a fost suboptimă (mai < de 64%). Toți subiecții evaluați au primit informații detaliate privind metodologia de desfășurare a studiului care a cuprins și anchetarea pacienților încadrați în studiu, realizată prin evaluări succesive. 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 recăderi ale semnelor / simptomelor, de apariția complicațiilor evolutive ale bolii hepatice sau de reexaminări cerute de comisiile de expertiză a muncii. Pentru aprecierea la distanță a rezultatelor terapeutice la bolnavii cu ciroză hepatică încadrați în studiu am elaborat o fișă de evaluare [2, 6, 10].

Protocolul de studiu a cuprins mai multe domenii: evaluarea clinico-paraclinică, estimarea stării funcționale hepatice (scorul Child), evaluarea imagistică a hemodinamicii portale (ecoDoppler portal, FEGDS – marcată prin prezența sau absența varicelor esofagiene) și cuantificarea impactului suferinței hepatice și intervenției chirurgicale aplicate asupra calității vieții prin chestionarea directă a pacienților, utilizându-se varianta română a chestionarului SF-LDQO 1.0 (36 Short Form Medical Outcomes Study,

Liver Disease Quality Of Life), tradusă și validată în clinică [2, 6, 10]. Cuantificarea și aprecierea rezultatelor acestor scoruri au fost realizate prin două procedee: a) modalitatea simplă, prin care se folosește o scară de la 1 la 100 pentru fiecare întrebare – răspuns și în care valoarea maximă reprezintă statusul cel mai favorabil, fiecare întrebare fiind codată în mai multe etape-pași și fiecare primind un scor ce, adunat, oferă maximul de 100; b) software scoring system, care ajunge la aceeași finalitate folosind computerul, ce oferă în cele din urmă un grafic al scorurilor adunate.

Rezultate și discuții

Caracteristicile calității vieții preoperatorii, la momentul includerii în studiu a pacienților analizați de noi, sunt redate în tabelul de mai jos. Rezultatele obținute, inițial preoperatoriu, demonstrează că starea de sănătate fizică sau emoțională a pacienților cirofici, încadrați în studiu, este grav influențată de suferința hepatică. Profilul calității vieții pacienților în contextul indicatorilor analizați relevă scoruri de afectare importantă pentru toate subgrupurile domeniului psihic (emoțional, social, vitalitate și status psihic) și componentei fizice (capacitate funcțională, status fizic, durere și stare de sănătate generală), precum și un grad înalt de invaliditate a pacienților monitorizați, dar fără semnificație statistică între pacienții care au suferit diverse intervenții chirurgicale.

Media domeniilor de evaluare a CV în funcție de intervenția chirurgicală practică

Parametrii calității vieții (p.o) (SF-36)		Volumul intervenției chirurgicale			
Componenta sănătății (Scala)		Preoperatoriu (n = 34)	DVA+SPL (1) (n = 34)	ŞPS (2) (n = 6)	TH (3) (n=6)
Fizic	Funcție fizică (PR)	34,3	48,7	48,3	64,5
	Limitarea sănătății (RF)	7,1	18,8	23,0	62,5
	Durere somatică (BP)	32,6	39,5	42,4	66,2
	Sănătate generală (GH)	38,0	59,0	49,3	73,6
Psihic	Vitalitate (VT)	36,4	51,3	37,2	77,5
	Funcție socială (SF)	37,5	51,3	57,7	67,5
	Limitare socială (RE)	33,3	50,5	38,7	83,3
	Sănătate mintală (MH)	54,3	66,3	55,0	74,0

Legendă: DVA+ SPL – devascularizare azigo-portală Hasab; TH – transplant hepatic; ŞPS – şunt portosistemic

În ceea ce privește rezultatele la distanță, la un an (și peste), existând date de la unii pacienți după 10 ani, toți parametrii CV au fost semnificativ diferiți, dependenți de stadiul evolutiv al bolii hepatice, de modalitatea de tratament, de limita de supravegere, dar și de volumul intervenției chirurgicale practicate.

În dinamică, evolutiv postoperatoriu, se atestă o ameliorare marcată a parametrilor investigați, dar cu deficite comparativ cu grupul de control. Evaluarea

fiecărui item prezent în tabel demonstrează acest impact important pozitiv al intervenției chirurgicale asupra calității vieții persoanelor operate. Au existat, de asemenea, diferențe în calitatea vieții pacienților în funcție de intervenția chirurgicală practică: valori semnificativ mai mari ale calității vieții de bază au fost detectate în grupul pacienților care au suportat transplant hepatic, la care domeniile investigate SF-LDQOL au prezentat restricții cu impact mai mic asupra calității vieții, spre deosebire de cei la care s-au practicat şunturi portosistemice sau devascularizare azigo-portală.

Prin urmare, calcularea indicilor medii ai calității vieții a înregistrat îmbunătățirea stării sumare de sănătate fizică (SSF) și de sănătate psihică (SSP), apreciate cu o deviație-standard de 39 și 31 puncte respectiv, comparativ cu valoarea acestora înainte de operație. Studiul clinic-statistic asupra stării generale de sănătate a relevat că peste 87% dintre pacienții monitorizați în primii trei ani postoperatoriu, au avut un trend ascendent al calității vieții și evoluție clinică relativ simplă, tradusă prin rezultate bune sau satisfăcătoare. Majoritatea acestor pacienți au declarat că simptomatologia lor s-a îmbunătățit (mai rău – 3%, la fel – 5%, mai bine – 92%). Dacă apar complicații, CV scade considerabil comparativ cu cei care au evoluție postoperatorie necomplicată. S-a constatat tendință spre un declin cognitiv mai accentuat la pacienții cu evoluție postoperatorie complicată, asociat cu un curs mai sever al bolii.

Domeniile investigate cu chestionarul SF-LDQOL au prezentat restricții cu impact mai mare asupra calității vieții acestor pacienți, determinate de o limitare mai marcată la nivelul: domeniului psihologic, capacității de muncă, relațiilor personale, sănătății somatice și, în special, la nivelul suportului social. Analiza factorilor predictivi puternici ai slabei îmbunătățiri a CV și a statusului funcțional a arătat că, în ordine descrescândă, aceștea sunt reprezentați de: clasa Child Pugh C, prezența trombozei în vena portă, a episoadelor de hemoragie variceală și ascitei refractare.

Discuția cu pacienții ce s-au prezentat la control și la examenul clinic efectuat au evidențiat: dureri și greutate sub rebordul costal drept – 16 pacienți (41,3%); gingiragii – 14 (30,4%); scădere ponderală – 14 cazuri (30,4%); ascită – 6 bolnavi (13,0%); episoade de hemoragie digestivă superioară pe parcursul perioadei de monitorizare – 4 pacienți (8,7 %); evențuri abdominale – 3 cazuri (6,5 %).

Explorările biologice, conforme protocolului de studiu, au evidențiat, în lotul pacienților reevaluați la distanță, prezența următoarelor aspecte: sindrom astenovegetativ – 21 pacienți (45,7%); sdm

hepatopriv – 11 (23,6%); sdm articular – 11 bolnavi (23,6%); sdm hepatocitolitic – 9 pacienți (19,6%). Examenul ecoDopplerografic efectuat la toți bolnavii a evidențiat: tromboză de venă portă – 4 pacienți (8,7%); litiază biliară – 3 (6,5%); hepatocarcinom – 1 pacient (2,2%). Endoscopic, la 4 pacienți (8,7% a fost depistată prezența varicelor esofagiene cu risc hemoragic.

Evaluarea efectuată în cadrul lotului studiat în intervalul de timp 1-3 ani ne prezintă faptul că rata recidivelor venelor esofagiene s-a mărit de la 6,5% peste 1 an de monitoring la 25,9 % peste 3 ani postoperatorii (vezi figura). Din această perspectivă, datele obținute de noi argumentează o dată în plus importanța aplicării măsurilor de depistare timpurie a varicelor esogastrice în cadrul reevaluărilor postoperatorii, la distanță, și impun eforturi pentru stabilirea unor programe adecvate de prevenire, inclusiv tratamente profilactice primare și secundare (banding, scleroterapie).

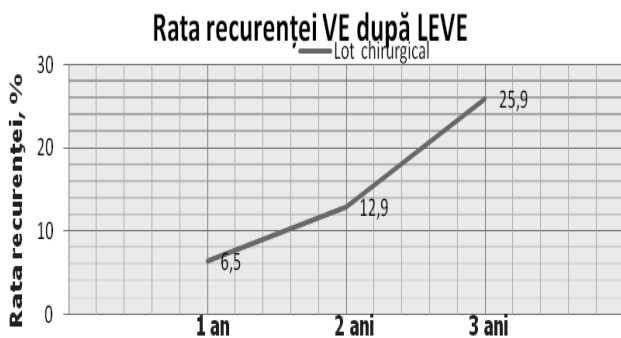


Fig. 1. Incidența de recidivă a venelor esofagiene după ligaturarea endoscopică

Rezumând scorurile obținute în evaluarea CV în funcție de intervenția chirurgicală practică, constatăm complexitatea temei abordate. Mai mult decât atât, multitudinea datelor obținute și integrate în enunțuri finale, riguroase și concise îndreptățesc speranța noastră ca studiul să constituie material de referință pentru efectuarea unor lucrări de specialitate viitoare.

Concluzii

1. O afecțiune cronică, precum ciroza hepatică, influențează în foarte mare măsură calitatea vieții pacienților, demonstrând deficiențe mari pentru toate subgrupurile domeniului psihic și fizic, precum și argumente pentru o abordare chirurgicală diferențiată atunci când pacientul prezintă indicație operatorie.

2. Evaluarea complexă postoperatorie a calității vieții cu chestionarul SF-LDQOL a înregistrat îmbunătățirea stării sumare de sănătate fizică și de sănătate psihică apreciate în lotul de studiu cu o deviație-

standard de 39 și 31 puncte respectiv, comparativ cu valoarea acestora înainte de operație.

3. Calitatea vieții pacienților pare a fi corelată cu evoluția complicată a perioadei postoperatorii, date care pot fi văzute ca oferind suport pentru susținerea unui sistem de îngrijire a pacienților cu ciroză hepatică asistați chirurgical.

4. Din această perspectivă, se poate afirma că alegerea unui tratament multimodal adaptat statusului funcțional hepatic și profilului calității vieții poate ameliora rezultatele terapeutice.

Bibliografie

1. Aberg F., Rissanen A.M., Sintonen H. et al. *Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients*. In: Liver Transpl., 2009; nr. 15(1), p. 64-72.
2. Cazacov V. *Considerații clinico-morfologice și terapeutice în splenopatia portală*. Chișinău, 2012, 133 p.
3. Darii Eu. *Evaluarea calității vieții – nouă formulă conceptuală cu valență medico-socială și suport științific*. In: Arta Medica, 2014, nr. 1(52), p. 41-46.
4. Diaconu C.G. *Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiență renală cronică în stadiu de dializă*. In: AMT, vol. II, nr. 4, 2010, p. 99-103.
5. Dumbrava V. T., Proca N., Lupașco Iu, Harea Gh. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova*. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, 2013, nr. 5 (50), p. 7-12.
6. Dumbrava V. T. *Protocol clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”*, Chișinău, 2008, 21 p.
7. Gralnek I.M., Hays R.D., Kilbourne A., Rosen H.R. et al. *Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease – the LDQOL 1.0*. In: Am. J. Gastroenterol., 2000; nr. 95(12), p. 3552-3565.
8. Orr G.O., Homer T., Newton J. et al. *Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease*. In: Jurnal of Hepatology, 2014, Vol. 61, p. 1158-1165.
9. Hotineanu V., Cazac A., Neamțu C. et al. *Evaluarea calității vieții și a gradului de adaptare a pacienților operați pentru pancreatită cronică calculoasă*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2005, nr. 2, p. 57-63.
10. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici, Dumbrava V.T. *Hipertensiunea portală la adulți*. Protocol clinic național, Chișinău, 2009, 36 p.
11. Kejwn P. *Improving quality of life- the new target for transplantation*. In: Transplantation, 2001, nr. 72 (12 Suppl.), S. 677.
12. Kollia Z., Patelarou E., Vivilaki V. et al. *Translation and validation of the Greek chronic liver disease questionnaire*. In: World J. Gastroenterol., 2010; nr. 16(46), p. 5838-5844.
13. Loria A., Escheik C., Gerber N.L., Younossi Z.M. *Quality of life in cirrhosis*. In: Curr. Gastroenterol. Rep., 2013; nr. 15, p. 301.
14. Romanciuc I. *Calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B*. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, 2013, nr. 5, p. 156-160.
15. Solomon L. *Impactul cirozei hepatice asupra sănătății populației Republicii Moldova*. Teza de doctorat. Chișinău, 2014, 125 p.

16. Алексеева А.С. Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с психологическим профилем и качеством жизни пациентов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2010, 42 с.
17. Добровольский С. Р., Абдурахманов Ю. Х., Джамынчев Э. К., Абдуллаева А. А. Исследование качества жизни больных в хирургии. В: Хирургия, 2008, № 12, с. 73-76.
18. Евдокимов В.И. Федотов А.И. Методологические аспекты субъективной оценки качества жизни. В: Медико-биологическая и социально-психологическая проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. М., 2008, № 4, с. 63-71.
19. Назыров Ф. Г., Девятов А. В., Бабаджанов А. Х., Мардонов Л. Л. Анализ качества жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией после портосистемного шунтирования. В: Bulletin of experimental and clinical surgery, 2012, том 3, с. 509-516.
20. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине. В: Клиническая медицина, 2000, № 2, с. 10-13.
21. Рачковский М.И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Томск, 2009, 39 с.

Eugeniu Darii, Catedra 2 Chirurgie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, str. Testemițanu 13/2,
Mob. 069143363;
E-mail: darieugeniu@yahoo.com

EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ȘI IMPORTANȚA ACESTEIA LA PACIENȚII CIROTICI CU INDICAȚIE CHIRURGICALĂ

Eugeniu DARIU,
Catedra 2 Chirurgie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Life quality evaluation of patients with liver cirrhosis

The study presents the results of life quality evaluation patients with liver cirrhosis of viral etiology. Was used the special questionnaire SF-LDQOL. Was established that quality of life of patients with liver cirrhosis is diminished and progressively deteriorates of functional class B to the class C. The article presents the results of medicamentous hepatoprotective therapy and its influence to the quality of life.

Keywords: *quality of life, liver cirrhosis, questionnaire SF-LDQOL*

Резюме

Исследование качества жизни больных циррозом печени

В работе представлены результаты определения качества жизни пациентов с циррозом печени вирусной этиологии. Был использован специальный опросник SF-LDQOL. Результаты исследования выявили, что качество жизни больных циррозом печени снижено и прогрессивно ухудшается от функционального класса В к классу С. В статье представлены результаты медикаментозной синдромальной гепатотропной терапии и ее влияние на качество жизни.

Ключевые слова: *качество жизни, цирроз печени, опросник SF-LDQOL*

Introducere

Contribuția evaluării calității vieții la elaborarea deciziei terapeutice rămâne un subiect important atât pentru pacient, cât și pentru medici [3, 9, 27]. Din aceste considerente, calitatea vieții pacienților suferinzi de afecțiuni cronice hepatice a constituit și constituie subiect de cercetare interdisciplinară (medicală, psihologică, socială, socio-economică etc.) [4, 8, 12, 23]. În contextul acestor interacțiuni, o abordare complexă a acestora, menită să rezolve problemele ce țin de management este imperios necesară pentru monitorizarea diferitelor forme de tratament. De multe ori, bolnavii cu hepatopatii cronice sunt pacienți cu o lungă suferință, asociată cu multiple comorbidități care pot reprezenta contraindicații absolute sau relative în ceea ce privește una sau altă modalitate de tratament [2, 7, 11, 16]. Considerând că existența bolnavului este afectată de boală, mulți cercetători au încercat să formuleze definiția calității vieții prin care se desemnează buna stare fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană. O definiție a calității vieții, la modul general, ne este oferită de prof. V. Hotineanu [10], aceasta fiind „impactul bolii și consecințele terapiei asupra funcționării și stării de bine a pacientului, așa cum sunt ele percepute de către acesta”. Importanța măsurării calității vieții rezidă în aprecierea impactului bolilor cronice hepatice, dar și în cuantificarea eficienței tratamentului administrat, care în ultimii ani a făcut reale și importante progrese [1, 12, 13, 16, 24].

Trebuie însă de subliniat că evaluarea calității vieții este deficilă și problematică, deoarece aceasta constituie o colecție complexă, dinamică de dimensiuni obiective și subiective, sociale și individuale, pozitive și negative ce interacționează continuu [4, 8, 13, 15, 22, 25]. Toate încercările întreprinse au ca scop principal îmbunătățirea calității vieții bolnavului, atenuarea suferințelor somatice și psihice, susținerea activităților fizice și mentale.

Ca deziderat viitor, autorii constată că evaluarea și îmbunătățirea instrumentelor existente, precum și punerea în aplicare practică a acestora trebuie consi-

derate a fi o sarcină pentru organizațiile profesionale medicale [3, 5, 9, 10, 17, 27]. Pornind de la aceste observații, ne-am axat, cu precădere, pe evaluarea nivelului general al calității vieții bolnavilor cu ciroză hepatică, pe decelarea domeniilor mai afectate și evidențierea unor particularități psihoclinice specifice acestora.

Material și metode

Studiul a fost efectuat retrospectiv, pe baza analizei documentelor medicale a 45 de pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală (24 femei, 21 bărbați), preoperatoriu aflați în evidența Departamentului de chirurgie hepato-biliopancreatică a Spitalului Clinic Republican.

Toți cei 45 de pacienți care au participat la sondaj au fost evaluați inițial (evaluarea 1) prin internare într-o secție sau clinică de specialitate și la sfârșitul terapiei sindromale hepatotrope (evaluarea 2). Subiecții evaluați, inclusiv cei 28 de subiecți sănătoși din grupul de control (21 femei, 7 bărbați) au primit informații detaliate privind metodologia de desfășurare a studiului. În atingerea scopului propus, studiul s-a axat pe aplicarea concomitentă a Fișei de evaluare a pacientului hepatic, a chestionarului SF-LDQOL 1.0 (36 «Short Form Medical Outcomes Study», Liver Disease Quality Of Life), a mijloacelor de monitorizare a pacienților, dar și de adaptare permanentă a programului terapeutic la necesitățile individuale [4, 7, 11].

Instrumentul specific utilizat de noi pentru evaluarea calității vieții pacienților încadrați în studiu este format din 112 articole împărțite în 20 de domenii, care includ aspecte considerate ca fiind esențiale, pe baza cercetării și practicii, utilizat în mod special pentru pacienții cu ciroză hepatică [8, 9, 25]. Acest chestionar a fost tradus/validat și în limba română de un grup de profesioniști [4] din Departamentul chirurgie hepato-biliopancreatică, unitate specializată în acordarea asistenței medicale pacienților cu afecțiuni cronice hepatice, în care, în 2013, sub conducerea prof., MC AȘM V. Hotineanu, s-a realizat primul transplant hepatic, urmat de altele 13 transplantate de ficat. Eșantionarea a fost realizată în conformitate cu instrucțiunile internaționale aplicate [8, 12, 13].

Ambele chestionare urmăresc să surprindă percepția pacienților cu privire la modificările unor parametri ce definesc calitatea vieții: funcționarea fizică (PF), limitări ale activității zilnice datorate sănătății fizice, limitări ale activității zilnice datorate unor probleme emoționale, vitalitate, starea generală de sănătate mentală, funcționarea socială, durerea și percepția generală de sănătate și calcularea celor

doi indici medii ce cuantifică calitatea vieții: starea de sănătate fizică (PCS) și starea de sănătate mentală (MCS). În interpretarea rezultatelor precizăm că, cu cât valorile sunt mai apropiate de 100, cu atât calitatea vieții este mai crescută [3, 8, 19]. Evaluarea s-a făcut utilizând programul statistic *Statistical Package for the Social Science* (SPSS).

Rezultate și discuții

Managementul bolnavului cirotic încadrat în studiu și abordările terapeutice ale acestuia s-au axat pe intervenții de tip multimodal (tratament medicamentos, intervenții psihosociale, laparoendoscopice și chirurgicale) și au fost efortul unei întregi echipe, permițând realizarea următoarelor: aspecte generale privind îngrijirea pacienților hepatici, indicația terapeutică și/sau chirurgicală, acordarea de îngrijiri specifice, indentificarea stilului de viață al bolnavului, monitorizarea la distanță postterapeutic (PCN *Ciroza hepatică compensată la adult*, Chișinău, 2008). Distribuția pacienților cirolici în funcție de afectarea hepatică a evidențiat faptul că 36 prezentau scor Child B și 9 prezentau scor Child C.

Am constatat la bolnavii cu ciroză hepatică, așa cum se redă în *tabelul 1*, o afectare severă a calității vieții din cauza influenței negative a bolii. Calcularea indicilor medii ai calității vieții a adus următoarele rezultate: starea sumară de sănătate fizică (care include funcția fizică, limitări datorate sănătății fizice, durere somatică, starea generală de sănătate, vitalitate-energie/oboseală) a fost diminuată cu 31, constituind 41,5 comparativ cu 72,5 la subiecții sănătoși. Deficitul total al stării sumare de sănătate psihică, influențat de patologia luată în studiu, a fost apreciat cu o deviație-standard de - 29 puncte.

Tabelul 1

Alterarea calității vieții la pacienții cu ciroză hepatică (evaluarea 1)

Parametrii calității vieții	Pacienții cirolici (n=45)	Subiecți sănătoși (n=28)	Semnificație statistică
	Me (25/75)		
Funcție fizică (PF)	44(37;69)	73(70;80)	P _{1,2} < 0,001
Rol fizic (RP)	51 (27;78)	78(75;81)	
Durere somatică (BP)	33(32;61)	73(60;75)	
Sănătate generală (GH)	38(21;58)	66(54;66)	
Vitalitate (VT)	36(26;46)	67(53;68)	
Funcție socială (SF)	37(23;52)	78(62;78)	
Rol emoțional (RE)	33(31;68)	69(62;69)	
Sănătate mentală (SM)	54(33;59)	62(52;62)	
Starea sumară de sănătate fizică (SSF)	42	73	
Starea sumară de sănătate psihică (SSP)	40	69	

Analizând datele din *tabelul 1* și efectuând o evaluare comparativă a calității vieții bolnavilor de ciroză hepatică cu a persoanelor sănătoase, am constatat că ciroza hepatică afectează calitatea vieții, în ordine descendentă, prin: durere somatică, scor de - 40; funcție socială, scor de - 36; limitări datorate problemelor emoționale, scor de - 36; vitalitate, scor de - 31; funcție fizică, scor de - 29; limitări datorate stării de sănătate fizică, scor de - 27; starea generală de sănătate, scor de - 28; sănătatea mentală, scor de - 8. Calitatea vieții la bolnavul hepatic este determinată de percepția sa subiectivă asupra impactului bolii și a consecințelor terapiei.

Pentru o evaluare cât mai corectă, datele obținute de la pacienți au fost evaluate cu chestionarul SF-36 au fost completate cu informații suplimentare, oferite de scorul LDQOL 1.0 (Liver Disease Quality Of Life), care au permis eliminarea neconcordanțelor dintre declarațiile subiective și datele obiective privind evoluția bolii hepatice, comportamentul și relațiile sociale ale subiecților.

Estimând datele expuse în *tabelul 2*, observăm că corelația hepatodepresiei, investigate cu ajutorul scorului Child, cu calitatea vieții, înregistrată cu SF-LDQOL, este semnificativă statistic ($P < 0,01$), aceasta fiind negativ influențată și de complicațiile care apar în stadiile avansate ale cirozei: ascita, varicele esofagiene și encefalopatia hepatică.

Tabelul 2

Analiza comparativă a calității vieții la pacienții cirofici scor Child B și Child C

Parametrii CV (scor)	Ciroza hepatică funcțională		Semnificație statistică
	Child B (n=36)	Child C (n=9)	
	Me (25/ 75)		
Funcție fizică (PF)	54(42;61)	32(26;44)	P ₁₂ < 0,01
Rol fizic (RP)	51(27;76)	27(21;26)	
Durere somatică (BP)	33(32;59)	44(38;47)	
Sănătate generală (GH)	38(23;51)	18(11;19)	
Vitalitate (VT)	36(25;44)	21(16;24)	
Funcție socială (SF)	37(24;51)	27(18;35)	
Rol emoțional (RE)	33(31;69)	33(10;36)	
Sănătate mentală (SM)	54(34;58)	30(21;34)	
Starea sumară de sănătate fizică (SSF)	44	31	
Starea sumară de sănătate psihică (SSP)	40	28	

În cadrul studiului dat s-a relevat că emoțiile generate de boală și repercursiunile acesteia sunt negative, planul emoțional fiind mai afectat de boală, comparativ cu cel simptomatic, care este parțial controlat de terapia medicamentoasă. Analizând comparativ parametrii calității vieții pre- și postterapeutic, putem pune în evidență o influență

semnificativă a unor factori terapeutici (terapia sindromală, tratamentul antiviral, intervenții endoscopice) asupra stării sumare de sănătate fizică (SSF) și psihică (SSP).

Calcularea indicilor medii ai calității vieții a dat următoarele rezultate: SSF = 57,31 cu o deviație-standard de + 15,7; SSP = 42,22 și o deviație-standard de + 12,3. În interpretarea rezultatelor precizăm că, cu cât valorile scorului Child sunt mai mari, cu atât calitatea vieții este mai joasă. Se constată astfel că stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică și instituirea tratamentului corespunzător are, de regulă, un impact major asupra pacienților, influențând considerabil calitatea vieții acestora atât în plan personal, familial, cât și socioprofesional.

Parametrii cu nivel scăzut ai stării sumare de sănătate fizică (SSF) și psihică (SSP) observați la pacienții cirofici scor Child C sunt condiționați, probabil, de mecanismele patofiziologice prezente la bolnavii parenchimos și vascular decompensați, aflați în insuficiență cronică hepatică. În cazuistica studiată, alegerea tipului de intervenție chirurgicală pentru soluționarea complicațiilor evolutive ale cirozei hepatice s-a făcut în funcție de o serie de parametri precum: starea generală a pacientului, calitatea vieții după tratamentul medicamentos / endoscopic, stadiul evolutiv al cirozei, eventualele leziuni hepatice (HDV, PBS, EP), coexistența complicațiilor afecțiunilor asociate.

Concluzii

1. Evaluarea complexă a pacienților cu hepatopatii cronice este esențială pentru monitorizarea diferitelor forme de tratament.
2. Scorul SF-LDQOL este o modalitate de cuantificare a calității vieții și a stării generale de sănătate, o componentă importantă a deciziei terapeutice.
3. Calitatea vieții bolnavilor cu ciroză hepatică de etiologie virală este marcat afectată, corelată cu statusul funcțional hepatic și pozitiv influențată de tratamentul multimodal preoperatoriu administrat.
4. Ca deziderat viitor, pentru îmbunătățirea calității vieții pacientului hepatic, sugerăm un cadru terapeutic eclectic, care să îmbine terapia medicamentoasă cu intervenția psihosocială, endoscopică și chirurgicală, după indicații.

Bibliografie

1. Aberg F., Rissanen A.M., Sintonen H. et al. *Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients*. In: Liver Transpl., 2009; nr. 15(1), p. 64-72.
2. Cazacov V. *Considerații clinico-morfologice și terapeutice în splenopatia portală*. Chișinău, 2012, 133 p.

3. Cotărla L. *Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavii renali, dializați cronic*. Rezumat teză de doctorat. Sibiu, 2009, 22 p.
4. Darii Eu. *Evaluarea calității vieții – o nouă formulă conceptuală cu valență medico-socială și suport științific*. În: *Arta Medica*, 2014, nr. 1(52), p. 41–46.
5. Diaconu C.G. *Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiența renală cronică în stadiu de dializă*. În: *AMT*, vol. II, nr. 4, 2010, p. 99-103.
6. Dumbrava V.T., Proca N., Lupașco Iu, Harea Gh. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova*. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2013, nr. 5 (50), p. 7-12.
7. Dumbrava V.T. *Protocol clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”*, Chișinău, 2008, 21 p.
8. Gralnek I.M., Hays R.D., Kilbourne A., Rosen H.R. et al. *Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease – the LDQOL 1.0*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2000; nr. 95(12), p. 3552-3565.
9. Orr G.O., Homer T., Newton J. et al. *Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease*. In: *Journal of Hepatology*, 2014, vol. 61, p. 1158-1165.
10. Hotineanu V., Cazac A., Neamțu C. et al. *Evaluarea calității vieții și a gradului de adaptare a pacienților operați pentru pancreatită cronică calculoasă*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2005, nr. 2, p. 57-63.
11. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici, Dumbrava V.T. *Hipertensiunea portală la adulți*. Protocol clinic național. Chișinău, 2009, 36 p.
12. Kollia Z., Patelarou E., Vivilaki V. et al. *Translation and validation of the Greek chronic liver disease questionnaire*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2010; nr. 16(46), p. 5838-5844.
13. Loria A., Escheik C., Gerber N.L., Younossi Z.M. *Quality of life in cirrhosis*. In: *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2013; nr. 15, p. 301.
14. Cristina Maria Borzan. *Noi abordări ale Sănătății Publice și Managementului în Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății*. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2007, 254 p.
15. Romanciuc I. *Calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B*. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2013, nr. 5, p. 156–160.
16. Romanciuc I., Lupașco I., Dumbrava V. T. *De ce depinde calitatea vieții la pacienții cu hepatite cronice virale?* În: *Curierul Medical*, 2012; nr. 3(327), p. 222-224.
17. Solomon L. *Impactul cirozei hepatice asupra sănătății populației Republicii Moldova*. Teza de doctorat. Chișinău, 2014, 125 p.
18. Svirtlih N., Pavic S., Terzic D. *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.
19. Younossi Z., Kallman J., Kincaid J. *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. In: *Hepatology*, 2007; nr. 45 (3), p. 806–816.
20. Алексеева А.С. *Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с психологическим профилем и качеством жизни пациентов*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2010, 42 с.
21. Добровольский С.Р., Абдурахманов Ю.Х., Джамынчев Э.К., Абдуллаева А.А. *Исследование качества жизни больных в хирургии*. В: *Хирургия*, 2008, № 12, с. 73-76.
22. Евдокимов В.И. Федотов А.И. *Методологические аспекты субъективной оценки качества жизни*. В: *Медико-биологическая и социально-психологическая проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. М., 2008, № 4, с. 63–71.
23. Касенкова О.И., Макарова В.И. *Проблема качества жизни в современной медицине*. В: *Экология человека*, 2007, № 11, с. 29–31.
24. Назыров Ф. Г., Девятов А. В., Бабаджанов А. Х., Мардонов Л. Л. *Анализ качества жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией после портосистемного шунтирования*. В: *Bulletin of experimental and clinical surgery*, 2012, том. 3, с. 509-516.
25. В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов, А.П. Ребров, В.Н. Сороцкая. *Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»)*. В: *Научно-практическая ревматология*, 2008, № 1, с. 36–48.
26. Рачковский М.И. *Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии*. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Томск, 2009, 39 с.
27. Рутгайзер Я.М., Михайлов А.Г. *Возможности оценки качества жизни больных в гастроэнтерологической практике*. В: *Клин. мед.*, 1999, № 3, с. 35-38.

Eugeniu Darii, Catedra 2 Chirurgie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău., str. Testemițanu 13/2;
Mob. 069143363;
E-mail: darieugeniu@yahoo.com

EVALUAREA CANDIDAȚILOR PENTRU TRANSPLANT HEPATIC: CRITERII DE SELECȚIE ȘI OBIECTIVE

**Natalia TARAN¹, Adrian HOTINEANU²,
Vladimir HOTINEANU², Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹,
Iulianna LUPAȘCO¹, Grigore IVANCOV³,**

¹Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,

²Catedra Chirurgie nr. 2, USMF Nicolae Testemițanu,

³Spitalul Clinic Republican

Summary

Assessment of candidates for the liver transplantation selection criteria and objectives

The liver transplant is considered the treatment of choice in end-stage chronic liver diseases. Liver transplant requires a strict selection and is recommended only when its benefits

outweigh the risks. To determine the surgical risk, candidates require strict monitoring: assessment of comorbid conditions, especially of the kidney function, the presence of cardiovascular disease, acute infections and chronic neurological and psychiatric disorders and the social availability of the patient. The gastroenterologist involved in monitoring the liver transplant candidates has a key role in the proper management of terminal liver cirrhosis, prevention and treatment of complications, in order to increase and maintain the survival rate of the patients requiring liver transplant, while awaiting for a liver graft.

Keywords: liver transplantation, selection criteria, liver transplantation indications, contraindications to liver transplantation

Резюме

Определение кандидатов для трансплантации печени: критерии отбора и объективный статус

Методом выбора при хронических заболеваниях печени в терминальной стадии является пересадка печени. Трансплантация печени требует строгого отбора и проводится тогда, когда преимущества преобладают над риском. Для оценки хирургического риска, кандидат подвергается строгому отборному контролю: оценка сопутствующих заболеваний, включая функцию почек, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, острых и хронических инфекций, неврологических и психиатрических расстройств, социального статуса пациента. Гастроэнтеролог, задействованный в лечении пациента в терминальной стадии заболевания, играет ключевую роль в ведении, профилактике и лечении осложнений в целях повышения и продления жизни реципиентов в листе ожидания для успешного проведения трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, критерии отбора, показания для трансплантации, противопоказания для трансплантации

Patologia hepatică și cea gastrointestinală ocupă un loc aparte în morbiditatea populației Republicii Moldova. Printre cauzele de deces în cadrul bolilor tractului gastrointestinal un rol de frunte revine patologiei ficatului, mai mult de 75% – hepatitelor cronice și cirozelor hepatice. Analiza morbidității prin bolile cronice difuze ale ficatului arată o creștere stabilă continuă a incidenței – 264,39 cazuri/100000 locuitori, și a prevalenței – 2254,07 cazuri/100000 populație. În RM 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 [1].

Ciroza hepatică (CH) este stadiul final al tuturor afecțiunilor hepatice cronice inflamatorii sau degenerative de etiologie diferită și evoluție progresivă.

Incidența CH în lume constituie aproximativ 240 mil. Anual în RM sunt înregistrate 5000 de persoane cu hepatită cronică și ciroză hepatică, 200 oameni devin invalizi, iar peste 2000 își pierd viața din cauza complicațiilor CH. Pacienții cu ciroză hepatică decompensată au un prognostic nefavorabil, cu probabilitatea de supraviețuire la 5 ani de 14-35% [1].

Transplantul hepatic (TH) reprezintă tratamentul consacrat cirozei hepatice în stadiul terminal, carcinomului hepatocelular și insuficienței hepatice fulminante. Progresele în domeniul tehnicii chirurgicale, imunosupresiei și managementului post-transplant au condus la creșterea remarcabilă a supraviețuirii receptorilor de grefe hepatice, care atinge în prezent 85-90% la 1 an, 70-76% la 5 ani și 60% la 10 ani post-transplant. Prin urmare, se remarcă o creștere a numărului de candidați incluși pe listele de așteptare, în contradicție cu numărul mic de grefe cadaverice disponibile. Se estimează că necesarul de proceduri de transplant pentru reducerea semnificativă a deceselor la pacienții cu afecțiuni hepatice terminale este de aproximativ 20 de proceduri la 1 milion de locuitori [1, 3, 8].

Pentru majoritatea pacienților cu ciroză hepatică decompensată și insuficiență hepatică, selecția pentru TH depinde de riscul de deces (mortalitatea) prin progresia bolii hepatice, raportat la riscul de deces (mortalitatea) prin TH și medicația aferentă. În practică, cuantificarea acestui risc este dificilă, fiind deseori influențată de interpretarea subiectivă a datelor. Calitatea vieții pacienților cu ciroză hepatică decompensată este frecvent influențată negativ (prin malnutriție, complicații, restricții dietetice), fără a se corela cu severitatea afecțiunii hepatice.

Pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă sau ciroză hepatică în stadiu terminal au o speranță de viață medie măsurată în zile, săptămâni sau, cel mult, luni. Deși supraviețuirea acestor pacienți crește pe termen lung post-transplant, această creștere variază în raport cu etiologia și severitatea afecțiunii. Astfel, rata de supraviețuire la 5 ani este de peste 80% în cazul pacienților transplantați pentru afecțiuni cronice colestactice (ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primitivă) și de numai 35% pentru cei transplantați pentru afecțiuni maligne.

Deși numeroși bolnavi acceptă un risc de deces de 50% asociat cu procedura de transplant în schimbul redobândirii unei bune calități a vieții, echipa de transplant trebuie să cântărească atent indicația de transplant în cazul pacienților cu simptome severe/alterarea calității vieții și riscul redus de deces în absența TH [1, 3, 5, 6, 8].

Principalele criterii de selecție a candidaților pentru TH sunt:

- 1) riscul de deces prin progresarea bolii hepatice,
- 2) impactul asupra calității vieții,
- 3) beneficiul (în ani de supraviețuire),
- 4) o serie de criterii aplicabile în indicații particulare (carcinom hepatocelular, boli metabolice, sindrom hepato-pulmonar).

Prin urmare, TH are următoarele obiective majore: 1) creșterea supraviețuirii, 2) restaurarea calității vieții, a funcțiilor sociale și profesionale și a capacității reproductive în cazul pacienților cu afecțiuni hepatice cronice în stadiu terminal sau insuficiență hepatică fulminantă [3, 5, 6, 7, 8].

Indicațiile de TH se bazează pe cunoașterea detaliată a istoriei naturale, prognosticului, posibilităților terapeutice și ratei specifice de supraviețuire post-transplant ale afecțiunilor hepatice acute și cronice terminale.

Cele mai frecvente 4 indicații de TH sunt:

- 1) bolile hepatice cronice în stadiu terminal;
- 2) insuficiența hepatică acută;
- 3) unele afecțiuni hepatice maligne (de obicei, carcinom hepatocelular sau metastaze ale tumorilor neuroendocrine);
- 4) afecțiunile hepatice ereditar-metabolice.

Discrepanța marcată dintre numărul de donatori hepatici disponibili și numărul candidaților aflați pe listele de așteptare a condus la necesitatea alegerii unor metode de selecție a pacientului care va primi grefa prioritizării. Ca măsură a aprecierii severității bolii în sistemul de alocare a organelor s-a folosit scorul MELD, care se bazează pe trei parametri biochimici obiectivi: 1) bilirubina serică, 2) creatinina serică, 3) raportul internațional normalizat (INR) al timpului de protrombină. Acest scor a fost riguros testat și validat statistic ca bun predictor al mortalității la diverse grupuri de pacienți, cu tipuri variate de afecțiuni hepatice, stadii diferite de severitate, inclusiv la pacienții aflați pe lista de așteptare pentru TH.

Scorul MELD este capabil să prezică mortalitatea pe termen scurt (3 luni) pentru 83-87% dintre candidații aflați pe lista de așteptare pentru TH. Mortalitatea crește proporțional cu creșterea scorului MELD. Astfel, pacienții cu un scor MELD < 9 au o mortalitate la 3 luni < 1,9%, în timp ce bolnavii cu un scor MELD > 30 au o mortalitate > 80% la 3 luni. Selecția candidaților pentru TH pe baza beneficiului post-transplant, măsurat în durata de supraviețuire, pleacă de la premisa că pacienții cu un scor MELD mai mic de 15 au un risc mai mare de deces la 1 an, ca urmare a procedurii de transplant, decât candidații rămași pe listele de așteptare. Pacienții cu scor MELD mai mare sau egal cu 18 prezintă beneficii importante pentru efectuarea transplantului hepatic. Introducerea nou-

lui sistem de alocare a organelor transplantate a dus la scăderea numărului de pacienți incluși pe lista de transplant, la îmbunătățirea ratei de transplant, fără creșteri ale ratei de mortalitate [1, 3-8].

Selectarea pacienților pentru transplant și refuzul de efectuare a acestuia sunt determinate de indicații și contraindicații pentru transplant.

În caz de decizie pentru transplant hepatic, pacientul se include în lista de așteptare, se formulează concluzia medicală despre necesitatea transplantului în conformitate cu ordinul în vigoare. Lista de așteptare este o informație specială, ce caracterizează recipienții incluși în evidență. Una din funcțiile de bază ale listei de așteptare se consideră prioritatea efectuării transplantului recipientului și optimizarea coinciderii cu organul donator la recipientul concret în baza: gradului de insuficiență hepatică, grupelor de ABO, Rh compatibilitate, dinamicii presensibilizării, gradului de incompatibilitate anterioară la transplantările repetate, prezenței hepatitelor virale, controlului la infecția HIV și sifilis, particularităților constituționale ale recipientului, calității organului donator în funcție de categoria de urgentare a recipientului [4-8].

După includerea pe lista de așteptare, valorile de laborator ale pacienților trebuie revăzute conform anexei de recertificare:

Recertificarea anexei care conține datele 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	La fiecare 6-12 luni	30 zile

Deși scorul MELD prezice mortalitatea pe lista de așteptare pentru TH pentru majoritatea pacienților, se cunosc afecțiuni sau complicații ale cirozei hepatice cu indicație de TH, al căror prognostic depinde de alți factori decât severitatea afectării hepatice. Afecțiunile sau condițiile recunoscute ca excepții ale scorului MELD sunt: carcinomul hepatocelular, sindromul hepatopulmonar, polineuropatia amiloidică familială, oxaluria primară. Alte afecțiuni sau complicații nerecunoscute ca excepții ale scorului MELD, dar care afectează prognosticul pacienților, sunt: ascita refractară, hiponatriemia, insuficiența renală, encefalopatia hepatică, colangita recurentă, complicațiile biliare, sângerarea variceală, hidrotoraxul hepatic refractar, malnutriția, pruritul rebel, insuficiența hepatică fulminantă, boala polichistică hepatică, tumorile neuroendocrine hepatice, sindromul Budd-Chiari [4, 6, 7, 8].

Evaluarea receptorului înainte de efectuarea transplantului hepatic se face pentru a determina riscul dezvoltării complicațiilor infecțioase. Patogenii

activi și latenți incluzând virusuri, bacterii, funghi și paraziți pot fi transmiși la primitor prin organul donat ca urmare a infecției donatorului. Evaluarea unui potențial candidat pentru transplant hepatic implică o abordare multidisciplinară complexă, vizând bolile extrahepatice care pot contraindica transplantul sau necesită măsuri terapeutice înaintea intervenției chirurgicale.

Astfel, evaluarea recipientului se bazează pe un anumit protocol de evaluare, care include date obiective și instrumentale:

- Examen fizic
- Examen paraclinic (teste biochimice uzuale; screening serologic al maladiilor virale, tumorale, bacteriene; teste de autoimunitate, testarea funcției tiroidiene)
- Echografie abdominală și Doppler hepatic
- Angio-TC sau angio-IRM abdominală
- Radioscopie pulmonară
- Electrocardiograma (ECG), ECG de efort, echografie cardiacă bidimensională (alte investigații ale funcției cardiace, dacă apar anomalii sau factori de risc)
- Fibroscopie și colonoscopie
- Teste funcționale pulmonare
- Mamografie (femei > 35 ani)
- Consult de specialitate (anestezie-terapie intensivă, ginecologie, urologie, neurologie, stomatologie, ORL)
- Aprecierea stării psihosociale (consult psihiatric sau psihologic)
- Screeningul la tuberculoză.

Contraindicațiile pentru transplant hepatic includ: 1) lipsa de complianță, 2) lipsa resurselor financiare care să asigure un comportament igienodietetic adecvat. Unele din aceste contraindicații sunt *absolute*, altele sunt *relative* și variază de la un centru de transplant la altul [4-8].

Lista contraindicațiilor absolute pentru transplant hepatic este scurtă și agreată de majoritatea centrelor de transplant. Contraindicațiile *absolute* în transplantul hepatic sunt reprezentate de:

- Consumul actual de alcool și dependența de droguri
- Boli maligne extrahepatice
- Septicemie
- Hipertensiune pulmonară decompensată
- Infecții active necontrolate
- Afecțiuni cardiorespiratorii severe, cu rezervă funcțională limitată
- Contraindicațiile de ordin tehnic sau anatomic, ca tromboza totală de venă portă sau mezențerică superioară
- Incapacitatea de a respecta regimul medical

- Absența suportului psihosocial și economic
- Afecțiuni severe neurologice
- Malformații congenitale cardiace
- Boli psihiatrice.

Din contraindicațiile *relative* fac parte: vârsta avansată, colangiocarcinomul, infecția HIV, tromboza totală de venă portă, labilitatea psihologică [4-8].

Transplantul, una dintre cele mai mari realizări ale chirurgiei moderne, a redat viață la zeci de mii de pacienți printr-un altruism dezinteresat al celor care au donat organele rudelor. Venind în întâmpinarea numărului mare de pacienți aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, sunt necesare soluții pentru creșterea numărului de grefe și dezvoltarea unor procese complexe de transplant, alături de criterii foarte riguroase de selecție. Scopul de bază al procesului de evaluare este identificarea candidaților potriviți pentru transplant și stabilirea unui plan de pretransplant. Gastroenterologul implicat în îngrijirea candidaților pentru transplant hepatic are un rol-cheie în managementul adecvat al cirozei hepatice terminale, în prevenirea și tratamentul complicațiilor, în scopul creșterii supraviețuirii până la transplant și menținerii candidaturii pacienților aflați în așteptarea unei grefe hepatice.

Bibliografie

1. Consensus Conference. *Indications for liver transplantation*. In: Liver transl., 2006; nr. 12, p. 988-1011.
2. Dumbrava V.T., Proca N., Lupașco I., Harea G. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme sociale actuale în Republica Moldova*. În: Revista științifico-practică „Sănătate publică, economie și management în medicină”, nr. 5 (50), 2013, p. 7-12.
3. *European Liver Transplant Registry*. www.eltr.or.
4. 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.
5. James Neuberger, James Ferguson, Philip N. Newsome. *Liver transplantation. Clinical Assessment and Management*. Wiley Blackwell, 2014, 352 p.
6. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology. A Clinical Textbook. Transplant Hepatology: Comprehensive Update*. Flying Publisher, edition, 2015, 649 p.
7. 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.
8. Popescu Irinel. *Transplantul hepatic*. București: Editura Academiei Române, 2011, 372 p.

Natalia Taran, cercet. științ., dr. în med.
Laboratorul *Gastroenterologie*,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022 768752; mob.: +373079257616;
E-mail natalita_taran@yahoo.com

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: КАК ИЗБЕЖАТЬ ОШИБОК

**Н. Б. ГУБЕРГРИЦ, Н. В. БЕЛЯЕВА,
О. А. ГОЛУБОВА, П. Г. ФОМЕНКО,**

Кафедра внутренней медицины им. А. Я. Губергрица,
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Украина

Rezumat

Pancreatita cronică: cum să evităm greșelile

În articol este prezentată analiza critică a celor mai tipice greșeli comise de către medicii-practicieni în procesul de diagnosticare și de tratament al pancreatitei cronice. Sunt indicate căile de depistare și înlăturare a acestor greșeli.

Cuvinte-cheie: *pancreatită cronică, greșeli de diagnostic și tratament, cauzele greșelilor, sonografie, enzime*

Summary

Chronic pancreatitis: how to avoid mistakes

The article presents a critical analysis of the most common mistakes made by general practitioners in the diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. Ways of accounting and eliminating these mistakes are outlined.

Keywords: *chronic pancreatitis, mistakes of diagnostics and treatment, causes of mistakes, sonography, enzymes*

**„На своих ошибках учатся,
на чужих — делают карьеру”** (М. Жванецкий)

Мы действительно намерены учиться на своих ошибках, но далеки от того, чтобы делать карьеру на чужих. Напротив, мы хотели бы обобщить и свои, и чужие ошибки. А результаты этой работы над ошибками направим на улучшение диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП).

В течение многих лет поджелудочная железа (ПЖ) остается загадочным, непонятым органом для врачей различных специальностей: терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, генетиков, врачей инструментальной диагностики, врачей-лаборантов. В свою очередь, для пациентов диагноз какой-либо патологии ПЖ ассоциируется с длительными диагностическими, часто малоинформативными процедурами, с малоэффективным, дорогостоящим лечением.

Несмотря на многочисленные исследования, заболевания ПЖ, как правило, трудно диагностировать и трудно лечить. До настоящего времени смертность от острого панкреатита остается высокой, диагностика ХП на ранних

стадиях является испытанием для врача, его лечение дает разочаровывающие результаты, терапия муковисцидоза сводится к симптоматической с неудовлетворительным итогом, а рак ПЖ — фатальное заболевание. Малоуспешными являются и диагностика, и лечение «маленьких гигантов» ПЖ — нейроэндокринных опухолей, как правило, небольшого размера, но с тяжелыми разнообразными проявлениями. Такое состояние панкреатологии констатируется более 100 лет, и даже современные панкреатологи до сих пор считают ПЖ «таинственной незнакомкой» [10, 11, 25].

И хотя в последние годы разработаны новые лабораторные и инструментальные методы диагностики, современные способы лечения патологии ПЖ, практический выход оставляет желать лучшего.

Диагностика заболеваний ПЖ сложна. Вероятно, поэтому ее заболевания диагностируются обычно поздно. Отсюда и высокие частота инвалидизации, развития осложнений, летальность. Например, частота диагностических ошибок при ХП достигает 45% [7]. Разберем причины этой ситуации:

- неспецифичность и разнообразие клинических проявлений;

- тесные топографические и функциональные взаимоотношения ПЖ с другими органами (причем, по отношению к ПЖ соседними органами следует считать не только желудок, двенадцатиперстную кишку, поперечно-ободочную кишку, особенно ее селезеночный угол, но и левую почку, селезенку); это определяет и сложность интерпретации клинических проявлений, и высокую частоту сопутствующих заболеваний;

- большие компенсаторные возможности ПЖ способствуют тому, что ее функциональные тесты длительно сохраняют нормальные показатели; это является причиной поздней диагностики панкреатической недостаточности;

- полиэтиологичность панкреатитов и целый ряд патогенетических механизмов, ведущих к их развитию, часто не позволяют даже множеству диагностических тестов «попасть в цель», тем более, что до 20% случаев ХП считают идиопатическими;

- частое развитие панкреатитов как вторичных заболеваний — результата, следствия другой патологии, чаще органов пищеварения; при этом нередко больного ведут по-прежнему, если врач не обратил внимания на изменение характера, времени возникновения боли и т. д., а следовательно, не провел «панкреатических» тестов;

– забрюшинное расположение ПЖ, что затрудняет ее визуализацию и морфологическое исследование.

Все эти положения носят принципиальный характер, и изменить их сложно.

Как же исправить эти ошибки или, по крайней мере, попытаться исправить?

Прежде всего, необходимо помнить об обязательных трех последовательных составляющих диагноза ХП. *Первая* из них — убедиться в том, что больной действительно страдает ХП. Обратимся к современной классификации M-ANNHEIM [24]. Согласно этой классификации выделяют три формы ХП:

Определенный ХП диагностируется по наличию одного или нескольких следующих дополнительных критериев:

1. кальцификация ПЖ;
2. средней тяжести или выраженные изменения протоков;
3. выраженная экзокринная недостаточность (стеаторея, которая отчетливо уступает терапии ферментными препаратами);
4. типичная гистологическая картина ХП.

Вероятный ХП определяется по наличию одного или нескольких следующих дополнительных критериев:

1. минимальные изменения протоков;
2. рецидивная или постоянно существующая псевдокиста;
3. патологические результаты функциональных тестов экзокринной функции ПЖ (например, фекального эластазного теста);
4. эндокринная недостаточность ПЖ.

Пограничный ХП — это уже диагностированный ХП с типичной клинической картиной, но без критериев вероятного или определенного ХП.

Выделяют еще один особый этиологический вариант ХП.

Алкогольный — дополнительно к указанным выше критериям определенного, вероятного или пограничного ХП имеет место хотя бы один из следующих факторов:

1. *чрезмерное* потребление алкоголя в анамнезе (для мужчин >80 г/день на протяжении нескольких лет; для женщин меньшие дозы);
2. *повышенное* потребление алкоголя в анамнезе (20–80 г/день на протяжении нескольких лет);
3. *умеренное* потребление алкоголя в анамнезе (<20 г/день на протяжении нескольких лет). К сожалению, эти критерии диагноза ХП на

практике учитываются крайне редко, что и приводит к гипердиагностике.

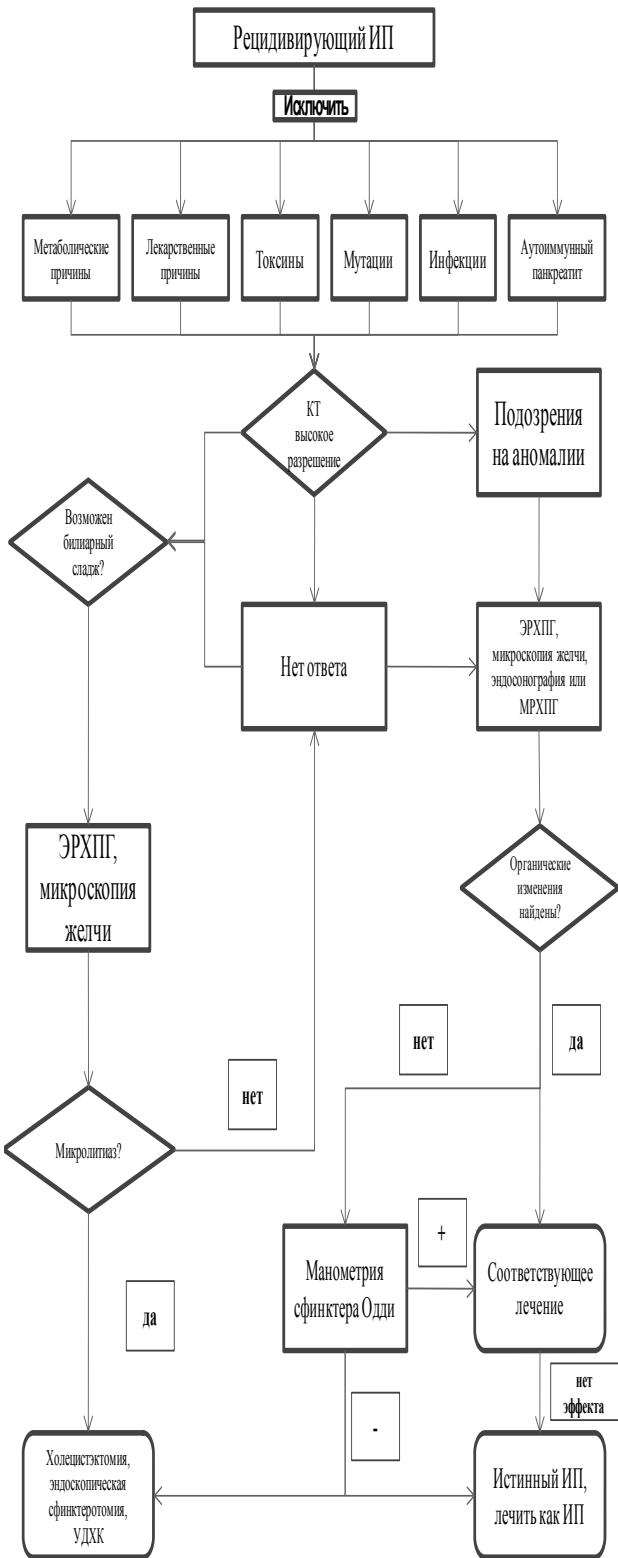
На **втором** этапе диагностики необходимо выявить факторы риска, причины, осложнения и исходы заболевания. Все это будет иметь в дальнейшем принципиальное значение для выработки тактики лечения (см. таблицу).

Рекомендации по устранению (лечению) факторов риска и этиологических факторов панкреатической боли при ХП
(по S. S. Olesen et al., 2013 [21])

Факторы риска / этиологические факторы	Лечение	Комментарии
Курение	Отказ от курения	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Питание	Специальные рекомендации отсутствуют	Нет доказательных данных
Наследственность	Контроль за состоянием протоков в динамике. Панкреатэктомия	Нет доказательных данных. При высоком риске малигнизации
Pancreas divisum	Эндоскопическое или хирургическое лечение	Результаты противоречивы
Аутоиммунный ХП	Глюкокортикостероиды	Результаты лечения убедительны
Метаболические нарушения	Гиполипидемическая терапия, лечение гиперпаратиреоза и др.	Необходима консультация эндокринолога
Пептическая язва	Ингибитор протонной помпы +/- эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	Исключить НПВП
Псевдокисты	Эндоскопическое, чрескожное дренирование, хирургическое лечение	Метод лечения зависит от локализации, размера псевдокисты, гистологии
Обструкция двенадцатиперстной кишки	Эндоскопическая дилатация или хирургическое лечение	Эндоскопическая дилатация — лечение первого выбора
Обструкция общего желчного протока	Стентирование	Данные о связи обструкции желчного протока с болью противоречивы

Только при отсутствии явной причины ХП при тщательном диагностическом поиске, следует ставить диагноз идиопатического панкреатита, который предусматривает проведение только патогенетического и симптоматического лечения (см. рисунок).

Алгоритм поиска причины идиопатического панкреатита [9]



ИП — идиопатический панкреатит, КТ — компьютерная томография, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

До того, как приступить к обследованию по данному алгоритму, необходимо тщательно

изучить жалобы, анамнез, провести объективное исследование, рутинные лабораторные тесты, рентген-исследование органов грудной клетки, трансабдоминальную сонографию, компьютерную томографию.

На третьем этапе диагностики необходимо выявить сопутствующую патологию органов пищеварения (часто) или других внутренних органов (реже), которая может провоцировать обострение и усугублять течение ХП (билиарная патология, гастродуоденальные эрозивно-язвенные поражения, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, абдоминальный ишемический синдром и др.) [3].

Для того, чтобы избежать диагностических ошибок, чрезвычайно важными являются тщательная клиническая диагностика и правильный выбор лабораторных и инструментальных методов. При ХП с учетом отсутствия патогномичных симптомов и, наоборот, наличия сопутствующих заболеваний и целого ряда возможных этиологических факторов, очень важными остаются тщательное непосредственное исследование больного, достаточный клинический опыт и отход от современного стереотипа «врача-диспетчера», который только назначает дополнительные исследования. Не могу не вспомнить в этом отношении высказывание моего двоюродного деда академика М. М. Губергрица: «Перед господином Рентгеном нужно снимать шляпу, но не голову».

Обратимся к диагностическим ошибкам в отношении выбора и интерпретации результатов дополнительных методов исследования. И начнем с активности панкреатических ферментов в крови (моче). Каждый практический врач знает, что нередко случаи отсутствия повышения показателей α-амилазы и других ферментов ПЖ даже при выраженном обострении ХП. Как же это объяснить? Дело в том, что при остром панкреатите повреждается исходно здоровая ткань железы, когда ацинусы содержат большое количество ферментов. При цитолизе ацинарных клеток эти ферменты поступают в кровь. В связи с этим при остром панкреатите всегда отчетливо повышаются показатели панкреатических ферментов крови (мочи). При ХП цитолиз ацинарных клеток происходит в ситуации, когда паренхима ПЖ фиброзирована, в той или иной мере атрофична. Следовательно, уже до начала обострения ХП, как правило, продукция ферментов уменьшена. При обострении повышение происходит, но от исходно сниженного уровня. Вот и получается, что обычно показатели не превышают верхней границы общепринятой нормы. Необходимо вспомнить, что и при остром панкреатите есть

исключения. В частности, при тяжелом панкреонекрозе высокая гиперферментемия может не развиваться.

Считаем важным обратить внимание практических врачей еще на следующие факты. Многие ферменты ПЖ не являются панкреатоспецифичными (α -амилаза, липаза и др.), поэтому для большей информативности следует определять показатели панкреатоспецифичных ферментов (панкреатической изоамилазы, трипсина). Нужно учитывать, что при панкреатической недостаточности активность этих ферментов в биологических жидкостях может даже снижаться. И еще — снижения показателей α -амилазы можно не обнаружить, т. к. дефицит панкреатической изоамилазы «перекрывается» нормальной продукцией слюнной изоамилазы (α -амилаза — это сумма панкреатической и слюнной изоамилаз). Если же речь идет о гиперферментемии, то настоящей гиперферментемией следует считать повышение показателей более чем в 3 раза. Менее выраженное повышение показателей ферментов ПЖ может развиваться при внепанкреатической патологии (заболевания слюнных желез, кишечника, легких, хроническая почечная недостаточность и т. д.).

В литературе можно встретить много исследований, которые свидетельствуют о быстрой положительной динамике фекальной эластазы-1 под влиянием того или иного лечения. Это представляется малореальным. Снижение результатов фекального эластазного теста отражает наличие фиброза и атрофии паренхимы ПЖ с ухудшением ее функционального состояния. Трудно себе представить быстрое устранение любым видом лечения этих процессов. Фекальная эластаза-1 очень инертный показатель. Мы в клинике внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета назначаем фекальный эластазный тест больным ХП не чаще, чем 1 раз в 3 года. Конечно, это отражение нашего субъективного опыта, т. к. доказательных исследований по этому поводу не проведено. Кроме того, оценивая динамику результатов теста, мы лишь контролируем быстроту прогрессирования ХП и панкреатической недостаточности, но существенного влияния эта динамика на лечение не оказывает.

Фекальный эластазный тест во всем мире считают скрининговым тестом для выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Известно, что эластаза-1 — панкреатоспецифический фермент, который почти не разрушается при пассаже по пищеварительному тракту. Этот тест обладает выгодным соотношением стоимость/

диагностическая информативность. Кроме того, он неинвазивный и практически доступный. Мы считаем, что этот тест должен быть рутинным в клинической практике. Конечно, он тоже имеет недостатки, например, низкая информативность при легкой панкреатической недостаточности. Но эта информативность, в любом случае, несравненно выше, чем информативность копроскопии.

Приверженность к копрологическому исследованию в странах СНГ — это типичное проявление «синдрома запаздывания», т. е. консерватизма врачей. Нужно честно признаться, что имеют значение также недостаточная осведомленность врачей относительно современных методов диагностики в панкреатологии и их мнение о высокой стоимости фекального эластазного теста. По опыту нашей клиники, «игра стоит свеч», т. е. своевременно выявленная внешнесекреторная недостаточность ПЖ и, соответственно, своевременно назначенная заместительная ферментная терапия имеют значительно большее значение для поддержания удовлетворительного качества жизни больных, сохранения их трудоспособности, чем эфемерное «разовое» значение траты весьма умеренной суммы денег.

Выше мы указали на то, что динамический контроль степени снижения показателей фекальной эластазы-1 не принципиален. Дело в том, что при выявлении панкреатической недостаточности необходимо назначать должную дозу «золотого стандарта» заместительной ферментной терапии. Такая доза составляет 40000–50000 Ед. FIP липазы на основной прием пищи и 10000–20000 Ед. FIP липазы на промежуточный прием пищи [19, 25].

Более информативными для диагностики панкреатической недостаточности являются дыхательные тесты, особенно триглицеридный дыхательный тест. Но он имеет более высокую стоимость и не везде доступен. При возможности, конечно, следует предпочесть эти тесты.

Обратимся к интерпретации инструментальных методов исследования. Чаще всего назначают сонографию. Хотим подчеркнуть, что это доступный, но только скрининговый метод. По данным разных авторов, чувствительность традиционного УЗИ при ХП составляет 37–94%, а специфичность 48–82%. Важно, что заключение «диффузные изменения ПЖ» без выявления кальцификатов, псевдокист, расширения вирсунгианова протока не является достаточным основанием для диагноза ХП. Часть больных с такими диффузными изменениями и типичной клинической картиной ХП действительно страдают ранними стадиями заболевания, но им необходима верификация более

точными методами (компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, магнитнорезонансная холангиопанкреатография) [3].

При традиционной сонографии выявляют следующие признаки ХП: увеличение ПЖ, изменения ее формы, контуров, экзогенности, структуры, протоковой системы, сдавление или деформацию сосудов, соседних органов, наличие кистозных образований. Выявление и интерпретация этих симптомов затруднены из-за забрюшинного расположения ПЖ, метеоризма, избыточной подкожной жировой и парапанкреатической клетчатки, неспецифичности эхографической картины. Особенно плохо визуализируется хвост ПЖ. Дополнительные сложности возникают у детей, когда левая доля печени прикрывает акустическое окно, затрудняя локацию головки ПЖ. При оценке контуров ПЖ необходимо учитывать, что в начальной стадии ХП и даже острого панкреатита контуры железы остаются четкими и ровными. В то же время, у 10–20% здоровых людей контуры ПЖ нечеткие и неровные. Выраженность изменений контуров органа зависит от степени развития парапанкреатической клетчатки. При слабо или умеренно выраженной клетчатке изменения контуров определяются отчетливо, а при избыточной клетчатке — менее четко [14].

Далеко не всегда следует ожидать увеличения ПЖ при ХП из-за инфильтрации и отека железы. Нередко эти процессы происходят на фоне атрофии и склерозирования паренхимы, из-за чего ПЖ не только не увеличивается, но иногда (редко) даже уменьшается. Следует учитывать возраст пациентов. У молодых людей размеры ПЖ больше, чем у пожилых, т. к. с возрастом происходит ее атрофия. Размеры ПЖ зависят от плоскости сканирования. В ряде случаев даже длительные запоры способствуют увеличению размеров хвоста ПЖ без изменения ее экоструктуры, а при проведении УЗИ после ликвидации запоров увеличение ПЖ может не определяться [14].

Особенно выражен субъективизм ультразвуковой диагностики ХП при оценке экзогенности ПЖ. Следует учитывать возраст и степень питания больного. Экзогенность у молодых ниже, чем у пожилых, т. е. повышенную экзогенность ПЖ у пожилого пациента не следует считать признаком ХП, если нет других симптомов заболевания. И наоборот, нормальная экзогенность ПЖ не исключает начальной стадии ХП. Избыточное развитие парапанкреатической клетчатки и жировая инфильтрация ПЖ также повышают ее экзогенность при сонографии. Неспецифичной является также неоднородность структуры [14].

По нашему опыту, только сонографии недостаточно для диагностики ХП. Безусловно, необходимо учитывать клиническую картину. Из инструментальных методов исследования мы чаще используем мультиспиральную компьютерную томографию. Наше мнение согласуется с мнением других авторов [3]. Хотелось бы шире применять на практике эндоскопическую сонографию, которая в настоящее время является наиболее информативным методом в панкреатологии [14].

Врачи должны знать, что в сложных диагностических случаях, а при аутоиммунном панкреатите обязательно, следует проводить биопсию ПЖ под контролем эндоскопической сонографии. Обычно речь идет о тонкоигольной биопсии, но она также обладает значительно более высокой информативностью, чем рутинные лабораторные и инструментальные методы.

Понятно, что только при правильной и своевременной диагностике ХП, функциональной недостаточности ПЖ, выявлении причин, осложнений заболевания возможно назначение правильного лечения.

Лечение панкреатитов представляет сложную задачу для терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов. Это связано с многогранностью патогенеза воспаления ПЖ, с недостаточными знаниями о его этиологии и механизмах развития, с нередким наличием не только местных, но и системных проявлений, осложнений заболевания. Неудовлетворительные результаты лечения связаны также с поздней диагностикой панкреатита. Кроме того, «таинственная незнакомка» пропускает в свою паренхиму очень немного лекарственных средств (особые сложности возникают из-за этого при выборе антибактериальных препаратов; лишь десятые доли процента от введенной дозы ингибиторов протеаз проникают в паренхиму ПЖ).

На практике не только этиотропное, патогенетическое, но даже и симптоматическое лечение панкреатитов оказывается малоэффективным. Ведь одно из самых тяжелых проявлений (болевой синдром) может быть обусловлено целым рядом механизмов. Патогенез функциональной недостаточности ПЖ, ее диагностика и выбор ферментного препарата также сложны, поэтому далеко не у всех больных удастся компенсировать снижение внешнесекреторной функции органа.

Следует обращать особое внимание на возможность этиотропной терапии. В этом отношении особенного успеха можно достичь при билиарном панкреатите у некоторых больных ЖКБ после холецистэктомии, при обструктивных

панкреатитах, связанных с папиллостенозом, аденомой фатерова соска, после проведения эндоскопической или хирургической декомпрессии. В ряде случаев принципиальным является и патогенетическое лечение, например, при лечении кортикостероидами аутоиммунного панкреатита.

Лечение ХП обычно направлено на 2 основных клинических синдрома: панкреатическую недостаточность и абдоминальную боль. В первом случае принципиальное значение имеют ранняя диагностика и достаточные дозы ферментных препаратов. Врачи должны понимать, что не следует ждать стеатореи, которая свидетельствует о сохранении не более 10% функциональных возможностей паренхимы ПЖ, а также исхудания больного. При внешнесекреторной недостаточности ПЖ страдает весь организм пациента из-за дефицита энергии, пластического материала, витаминов, макро- и микроэлементов. Проявления панкреатической недостаточности очень разнообразны и касаются всех органов и тканей. Меньшие, чем указанные выше, дозы Креона, не приводят к обеспечению достаточного уровня пищеварения. Их назначение является полумерой, а панкреатическая недостаточность продолжает прогрессировать.

В отношении купирования болевого синдрома врачи часто делают ошибку, назначая таблетированные ферментные препараты. Этот подход в современных условиях не выдерживает никакой критики.

В конце 70-х годов прошлого века описан механизм торможения панкреатической секреции по механизму обратной связи, а затем подтверждено, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов [13, 18, 22]. В 80-х годах обосновано применение таблетированных безоболочечных ферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения болей при ХП [15].

Подобные таблетированные ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки не зарегистрированы в странах СНГ, поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по зарегистрированным в СНГ таблеткам с энтеросолюбильной оболочкой не существует [5]. Факт отсутствия регистрации безоболочечных ферментных препаратов для купирования панкреатической боли отмечен и в рекомендациях по лечению ХП других стран, в т. ч. европейских стран [23]. Тем не менее, в странах СНГ продолжают публиковаться работы, в которых авторы рекомендуют применять безоболочечные таблетированные ферментные препараты с энтеро-

солюбильной оболочкой для купирования боли при ХП [4, 8]. Эти рекомендации, на наш взгляд, не имеют оснований.

В мета-анализе (6 рандомизированных исследований — 186 больных) и обзоре Cochrane (2 параллельных и 8 перекрестных исследований — 361 больной) не получено достоверных данных об облегчении боли безоболочечными ферментными препаратами — они оказались эффективны менее чем у половины больных [12, 20]. Различные схемы с этими препаратами, например, трехэтапная (step up или step down) [4], не имеют ни логического, ни доказательного обоснования. В связи с отрицательными результатами мета-анализа и обзора Cochrane [12, 20] в европейских рекомендациях по лечению ХП конкретно и четко указано, что ферментные препараты не следует применять для купирования боли [16, 17].

В некоторых рекомендациях [23] таблетированные безоболочечные ферментные препараты с высоким содержанием протеаз, зарегистрированные только в США, исключены из основных лечебных действий, но указано на возможность их применения *ex juvantibus* (по результатам мета-анализа, есть шанс получить эффект у молодых женщин, при неалкогольной этиологии панкреатита, при боли типа В, при отсутствии или легкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ [12, 27]).

Сопоставляя все факты, мы однозначно должны стремиться к прогрессу в панкреатологии и добиваться создания не просто новых тестов и новых методов лечения, а настоящего результата. Нам необходимо освободиться от бремени таинственности ПЖ, приоткрыть «вуаль» этой незнакомки. А пока нам это не удалось в полной мере, стараемся излагать современные практические аспекты панкреатологии, пытаемся вооружить врачей рекомендациями, алгоритмами, которые они реально смогут использовать в своей повседневной работе по диагностике и лечению ХП.

Мы уверены, что справимся с задачами диагностики и лечения этого непростого заболевания и после работы над ошибками сможем их исправить.

*„Лишь та — ошибка,
Что не исправлена“ (Конфуций)*

Библиография

1. Губергриц Н. Б. *Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите*. В: Вестник Клуба Панкреатологов, 2014, № 3 (Прилож. 1), с. 12–28.

2. Ю. В. Кучерявый, А. В. Смирнов, Р. Т. Джаватханова, Н. Н. Устинова. *Механизмы боли при хроническом панкреатите: что и кому назначить практикующему врачу?* В: Фарматека, 2013, № 14, с. 21–27.
3. Ю. В. Кучерявый, Р. Т. Джаватханова, А. В. Смирнов, Н. Н. Устинова. *Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом.* В: Медицинский совет, 2012, № 2, с. 43–47.
4. Пахомова И. Г. *Дифференцированный подход к противоболевой терапии при хроническом панкреатите.* В: Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2013, № 1, с. 32–35.
5. В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, О. С. Шифрин [и др.]. *Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект).* В: Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2013, № 1, с. 66–87.
6. Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Швец [и др.]. *Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.* В: Вестник Клуба Панкреатологов, 2014, № 3 (Прилож. 1), с. 4–11.
7. Ткаченко Е. И., Лисовский В. А. *Ошибки в гастроэнтерологии.* М.: BINOM; СПб.: Невский Диалект, 2002, 397 с.
8. Щекина М. И., Панчук М. С. *Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью.* В: Медицинский совет, 2013, № 10, с. 81–88.
9. Byrne M. F., Lee J. K., Enns R. *Review of idiopathic pancreatitis.* In: World J. Gastroenterol., 2007, Vol. 13, No 47, p. 6296–6313.
10. J.E. Dominguez-Munoz. *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons.* Oxford: A Blackwell Publ. Co., 2005, 535 p.
11. M. W. Büchler [et al.]. *Diseases of the pancreas.* Basel: Karger, 2004, 212 p.
12. A. Brown, M. Hughes, S. Tenner, P. A. Banks. *Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis.* In: Am. J. Gastroenterol., 1997, Vol. 92, p. 2032–2035.
13. I. Ihse, P. Lilja, I. Lundquist. *Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man.* In: Digestion, 1977, Vol. 15, p. 303.
14. E. J. Balthazar, A. J. Megibow, R. Pozzi Mucelli. *Imaging of the pancreas: acute and chronic pancreatitis.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009, 402 p.
15. Isakson G., Ihse I. *Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation on chronic pancreatitis.* In: Dig. Dis. Sci., 1983, Vol. 28, p. 97–102.
16. L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli [et al.]. *Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis.* In: Dig. Liver Dis., 2010, Vol. 42, Suppl. 6, p. 381–406.
17. Löhr J.-M., Oliver M. R., Frulloni L. *Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency.* In: UEG Journal, 2013, Vol. 1, No 2, p. 79–83.
18. C. Owyang, D. Louie, D. Tatum. *Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion.* In: J. Clin. Invest., 1986, Vol. 77, p. 2042.
19. H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler [et al.]. *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery.* 2nd ed., Oxford: Blackwell Science Ltd., 2008, 1006 p.
20. N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.]. *Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis.* In: Cochrane Database Syst. Rev., 2009, Vol. 4, CD006302.
21. S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.]. *Pharmacological pain management in chronic pancreatitis.* In: World J. Gastroenterol., 2013, Vol. 19, No 42, p. 7292–7301.
22. J. I. Staff, D. Jacobson, C. R. Tillman [et al.]. *Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion.* In: Gastroenterology, 1984, Vol. 87, p. 44.
23. E. de-Madaria, Á. Abad-González, J. R. Aparicio [et al.]. *Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment).* In: Gastroenterol. Hepatol., 2013, Vol. 36, No 6, p. 422–436.
24. Schneider A., Löhr J.-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.
25. P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. *Acute and chronic pancreatitis.* Turin: Edizioni Minerva Medica, 2013, 193 p.
26. *Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA medical position statement.* In: Gastroenterology, 1998, Vol. 115, p. 763–764.
27. K. Žuk, E. Czkwianianc, M. Degowska [et al.]. *Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego.* In: Przegląd Gastroenterol., 2011, Vol. 6, No 6, p. 339–352.

INFILTRAȚIA LIPIDICĂ A PANCREASULUI

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Iulianna LUPAȘCO²,
Liudmila TOFAN-SCUTARU¹,
Gheorghe HAREA², Anna ȘCIUCHIN¹,

¹Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Fatty pancreas disease

Fatty pancreas disease or pancreatic steatosis is less studied disease in contrast to fatty liver disease. Currently there is no uniform terminology, as well as doesn't exist clear criteria for its diagnosis.

The article provides a detailed literature review, reflects methods of examination, as well as possible mechanisms of pathogenesis and clinical significance of pancreatic steatosis with a submitted hypothesis of a possible relationship between hepatic steatosis and fatty pancreas.

Keywords: *pancreatic steatosis, fatty pancreas disease, fatty liver, metabolic syndrome, obesity, diabetes, insulin resistance*

Резюме**Жировая инфильтрация поджелудочной железы**

В отличие от стеатоза печени, жировая инфильтрация поджелудочной железы или стеатоз поджелудочной железы является менее изученным заболеванием. В настоящее время отсутствует единая терминология, также нет четких критериев постановки диагноза.

В статье представлен детальный обзор литературы, приведены методы исследования, затронут патогенез и клиническое значение стеатоза поджелудочной железы, представлена гипотеза о возможной взаимосвязи между стеатозом печени и стеатозом поджелудочной железы.

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, стеатоз печени, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность

Introducere

Obezitatea a devenit o problemă medicală majoră, dar și o problemă socială care afectează persoanele din diferite grupe socioeconomice și oameni de orice vârstă. Datele statistice prezintă că, în 1995, existau aproximativ 200 milioane de adulți obezi în întreaga lume și alte 18 milioane de copii cu masa corporală excesivă. În anul 2000, numărul de adulți obezi a crescut la peste 300 milioane; totodată, s-a estimat că peste 115 milioane de persoane suferă de probleme legate de obezitate [43]. Datorită prezenței acestei probleme la nivel mondial, Organizația Mondială a Sănătății a inventat termenul "globesity" [42].

Obezitatea este asociată cu un număr crescut de boli, cele mai grave fiind diabetul zaharat, patologiile cardiace, cerebrale și hepatice. Creșterea trigliceridelor și a acizilor grași liberi provoacă depuneri ectopice de lipide în ficat, inimă, mușchi și pancreas. Această acumulare poartă denumirea de *steatoză* și se corelează cu obezitatea și/sau insulinorezistența. Steatoza hepatică se referă la acumularea lipidelor în hepatocite, fiziopatologia, criteriile de diagnostic și implicațiile clinice ale acestui mecanism fiind bine cunoscute [41]. Efectele sindromului metabolic asupra pancreasului exocrin, însă, au fost mai puțin studiate. Există un număr mic de studii ce se referă la infiltrația lipidică a pancreasului, îndeosebi cu descrierea importanței acestei maladii în clinica de zi, comparativ cu cele ce țin de steatoza hepatică sau steatohepatită.

Terminologie

La ora actuală nu există o terminologie unică aprobată referitor la acumularea lipidelor în pancreas. Se cunosc următoarele sinonime pentru incluziuni de grăsime la nivelul pancreasului: lipomatoza pancreatică, infiltrație lipidică a pancreasului (ILP),

pancreas gras, pseudohipertrofie lipomatoasă, boala pancreasului gras nealcoolică, steatoză pancreatică [33]. La fel, nici o nomenclatură dihotomică n-a propus definiția histopatologică a infiltrației lipidice a pancreasului. În plus, nu a existat nici un studiu care ar corela explorarea din punct de vedere imagistic și patomorfologic a infiltrației lipidice a pancreasului. Un motiv ar putea fi autoliza rapidă a pancreasului, întâlnită în cadrul autopsiei [19]. Spre deosebire de biopsia ficatului, utilizată pe scară largă pentru diferite scopuri de diagnostic, biopsia pancreatică actualmente nu se practică.

Metode de diagnostic al ILP**Aspecte histologice ale infiltrației lipidice a pancreasului**

Primul studiu amplu la această temă a fost cel al lui Ogilvie din 1933, care a evaluat pancreasul exocrin la 19 pacienți obezi (17 dintre care au fost femei, cu o vârstă medie de 52 de ani) și 19 pacienți neobezi (11 dintre care au fost de sex feminin, cu o vârstă medie de 48,5 ani) [22]. S-a depistat că gradul de infiltrație lipidică a pancreasului a fost mai mare la pacienții obezi (în medie 17,1%) decât în grupul de control (în medie 9,3%). În ceea ce privește pancreasul endocrin, Ogilvie a depistat hipertrofia insulelor Langerhans la bolnavii obezi. Ogilvie a propus termenul *lipomatoză pancreatică* pentru depozitarea excesivă de lipide în țesutul pancreatic, care ulterior a fost înlocuit de *steatoză*.

După studiul lui Ogilvie, problema pancreasului gras a fost neglijată timp de mai mulți ani, iar în 1978, Olsen [23] a evaluat prezența unui pancreas gras la 394 autopsii. El a clasificat acumularea de lipide în pancreas în patru categorii:

- gradul 1 – secțiuni cu puține celule de lipide împrăștiate în parenchimul exocrin;
- gradul 4 – cu înlocuirea parțială sau totală a lobulilor exocriți cu țesut gras;
- gradele 2 și 3 – cu un număr de celule adipoase între gradele 1 și 4.

Persoanele studiate au fost împărțite în trei grupuri: cu greutatea scăzută, cu greutate normală și cu surplus de greutate. Olsen a găsit o corelație între conținutul de celule grase în pancreas și vârstă, precum și între prezența grăsimii din pancreas și supraponderabilitate.

Este important de menționat că, în aceste două studii, prezența lipidelor în pancreas a fost legată de prezența obezității, și nu a diabetului zaharat.

Mai recent (2010), van Greenen et al. [38] au dezvoltat primul sistem de gradare histopatologică a infiltrației lipidice a pancreasului – așa-numitul "scor al lipomatozei pancreatice". Acest sistem de clasificare menționează 3 grade de distribuție histo-

patologică: distribuție intralobulară, interlobulară și infiltrație lipidică totală. După Greenen [38], se cunosc următoarele variante de ILNP: *totală* și *subtotală*, care la rândul ei se împarte în:

- Tipul 1a: localizare preponderent la nivelul capului pancreatic;
- Tipul 1b: localizare preponderent la nivelul capului, gâtului și corpului;
- Tipul 2a: localizare preponderent la nivelul capului și al procesului uncinat;
- Tipul 2b: infiltrația lipidică a celei mai mari părți a pancreasului, cu excepția regiunii peribiliare.

Aspecte imagistice ale infiltrației lipidice a pancreasului

Odată cu introducerea tehnicii imagistice performante în practica clinică, a devenit posibilă efectuarea studiilor imagistice mai complexe, care sunt, într-o anumită măsură, similare cu autopsiile efectuate in vivo.

Una dintre cele mai importante tehnici este ecografia. Lee și colab. [13] au utilizat această tehnică pentru a evalua conținutul de lipide al pancreasului. Ei au folosit creșterea ecogenității corpului pancreatic peste ecogenitatea rinichiului ca indice de pancreas gras și au descoperit că un pancreas gras este legat numai de un sindrom metabolic. Aceste date au fost confirmate folosind ecoendoscopia într-un studiu care cuprindea 60 de pacienți și 60 de persoane de control [1]. În acest studiu, steatoza

hepatică, consumul de alcool și un IMC (indexul masei corporale) crescut au fost predictorii ai infiltrației lipidice a pancreasului [1].

Ultrasonografic infiltrația lipidică a pancreasului a fost clasificată în următoarele grade:

- *Absența infiltrației lipidice a pancreasului (figura 1A)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost similară ecogenității parenchimului renal;
- *Infiltrație lipidică ușoară a pancreasului (figura 1B)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost mai mare decât ecogenitatea rinichiului, dar esențial mult mai mică decât ecogenitatea grăsimii retroperitoneale;
- *Infiltrație lipidică moderată a pancreasului (figura 1C)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost mai mare decât ecogenitatea rinichiului, dar un pic mai joasă decât ecogenitatea grăsimii retroperitoneale;
- *Infiltrație lipidică gravă a pancreasului (figura 1D-E)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost similară cu ecogenitatea grăsimii retroperitoneale.

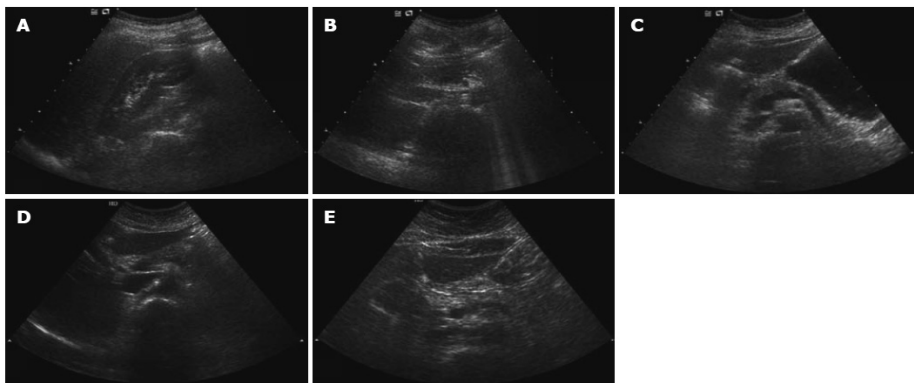


Figura 1. Gradele infiltrației lipidice a pancreasului

Volumul pancreasului de la naștere până la vârsta înaintată (maxim 100 ani) a fost evaluat într-un studiu retrospectiv [29] prin realizarea tomografiei computerizate la 133 de subiecți sub 20 de ani, 1721 adulți de peste 20 de ani și 165 de pacienți care aveau diabet zaharat de tip 2, evaluând minuțios prezența grăsimii pancreatice. S-a constatat că volumul pancreasului este în creștere relativ rapidă în copilărie, cu dimensiuni puțin modificate între 20 și 60 de ani și ulterior cu o scădere după vârsta de 60 de ani. Volumul pancreatic s-a dovedit a fi cu 16%-32% mai mare la pacienții obezi comparativ cu cei neobezi, iar creșterea volumului pancreatic la bolnavii obezi a fost similară la bărbați și la femei [29]. La pacienții obezi, volumul de grăsime crescut se menține până la vârsta de 70 de ani [29].

Este important de menționat că la pacienții diabetici volumul pancreasului era preponderent scăzut și nu a existat nicio diferență de volum al grăsimii la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și la nediabetici; în plus, la cadavre, grăsimea pancreatică a fost similară la subiecții diabetici și cei nediabetici, în special s-a remarcat la bolnavii nediabetici corelația dintre infiltrația lipidică, obezitate și vârstă [29].

O tehnică mai bună de imagistică pentru evaluarea prezenței grăsimii în pancreas este imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Există cel puțin trei metode utilizate pentru a măsura grăsimea din pancreas cu ajutorul IRM, cea mai simplă fiind cea de utilizare a diferenței de frecvență între rezonanțele apei și grăsimii. Metoda Dixon permite procesarea datelor obținute prin IRM. Ultima tehnică, numită *tehnica de excitație spectral-spațială*, combină selectivitatea deplasării chimice în secvențe de imagini și obținerea unui gradient de ecou. Utilizând metoda IRM, Schwenzler și colab. [30] au constatat că conținutul de lipide crește de la capul la coada pancreasului. Într-un alt studiu s-a depistat că conținutul de lipide în pancreas crește direct proporțional cu IMC doar la

pacienții nediabetici [36], confirmând datele publicate anterior [10, 28, 29].

Fiziopatologie, importanța clinică

Spre deosebire de steatoza hepatică, mecanismele fiziopatologice și relevanța clinică a pancreasului gras rămân neclare.

Printre cele mai frecvente cauze ale apariției ILP sunt: bolile metabolice/endocrine (hiperlipidemia, diabetul zaharat), fibroza chistică, boala de depozitare (hemocromatoza), medicamentele (steroidii), boli infecțioase (infecții virale, de exemplu infecția HIV, sepsis), patologia hepatică, pancreatitele cronice. ILP poate fi asociată cu următoarele sindroame: Cushing, Shwachman-Diamond, Pearson (mitochondrial), Johanson-Blizzard [33].

Un studiu recent pe animale a raportat că acumularea lipidelor în pancreas este strict corelată cu o dietă hiperglicemică/hiperlipidică, ceea ce duce la distrugerea parenchimului pancreatic [41]. Unii autori au sugerat că infiltrația lipidică a pancreasului este asociată cu hiperlipidemia și aceasta joacă un rol important în generarea diabetului zaharat de tip 2 [8]. Gullo și colab. [9] au sugerat că hipercolesterolemia provoacă acumularea grăsimilor în pancreas și e legată de hiperamilasemia ulterioară. Studiile morfologice (de autopsie) au raportat că histologic se dezvoltă acumularea lipidelor în regiunea septurilor interlobulare mai pronunțat comparativ cu regiunea celulelor acinare [6, 21, 35], fiind corelate cu vârsta înaintată a pacienților [18].

În 2010, Fraulob și col. au realizat un studiu pe animale, șoareci hrăniți numai cu grăsimi, care au dezvoltat obezitate și insulinorezistență (factori de risc comuni atât pentru ILP, cât și pentru steatoza hepatică) [7]. După o perioadă mai lungă de alimentare utilizată în studiu a crescut conținutul de trigliceride la nivelul pancreasului, fără depuneri în ficat, sugerând că pancreasul este deosebit de sensibil la infiltrații ectopice de grăsimi [25].

Studiile în populația umană au arătat că ILP este asociată cu un IMC crescut [1, 10, 31], grăsime viscerală [13] și steatoză hepatică [1, 4, 31], deși ultimul fapt nu este recunoscut unanim. Cele mai multe dintre studiile realizate au avut un eșantion mic, cu includerea selectivă a pacienților [4, 31], ceea ce prezenta rezultate mai veridice decât studiile precedente, ce au inclus toți pacienții care au vizitat clinica de obezitate [13].

Există date contradictorii privind interrelația steatozei pancreatice cu ficatul gras. Două studii umane, folosind RMN și USG, n-au reușit să demonstreze relațiile dintre infiltrația lipidică nealcoolică a pancreasului și steatoza hepatică, posibil rezultatele obținute sunt limitate de numărul mic de subiecți

incluși în studiu (n = 8 și 17) [30, 36]. În schimb, un studiu recent histopatologic, care a examinat interrelațiile ILP cu steatoza hepatică, a sugerat că >65% din numărul total de pacienți cu ILP prezintă steatoză hepatică. S-a constatat că atât ILP interlobulară, cât și cea totală se asociază cu steatoza hepatică macroveziculară, dar este interesant faptul că nu a fost determinată corelația cu IMC.

Mai recent s-a demonstrat în materie histopatologică (postmortem), colectată de la 80 de pacienți, că cantitatea totală de grăsime pancreatică a fost un predictor semnificativ al prezenței bolii de ficat gras nealcoolic, această corelație fiind mediată de obezitate generală [38].

Infiltrația lipidică a pancreasului și interrelația cu funcția exocrină

Insuficiența pancreatică exocrină a fost raportată la 14,3% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2; de la o formă ușoară până la una moderată, ceea ce nu conduce la steatoze evidentă clinic la majoritatea diabeticilor [24]. Cu toate acestea, la pacienții cu steatoză pancreatică datele sunt limitate și se bazează prioritar pe rapoartele de caz. Lozano și colab. [16] au raportat doi pacienți adulți cu pierdere în greutate și steatoze masivă la care CT-ul în regim abdominal a demonstrat steatoză pancreatică severă; substituențele orale ale enzimelor pancreatice în asociere cu cimetidina au condus la o scădere semnificativă a steatozei și creșterea în greutate la ambii pacienți.

Folosind tomografia computerizată, So și colab. [34] au depistat o substituție completă a pancreasului cu țesutul adipos la o femeie în vârstă de 57 de ani care avea o istorie de 22 de ani de diaree cronică. Aubert și colab. [2] au raportat două cazuri de steatoză difuză, cu substituție a pancreasului cu grăsimi de gradul 1, asociată cu diaree cronică și steatoze în care administrarea enzimelor pancreatice a permis ameliorarea tabloului clinic. Reeșind din datele sus-numite, sunt necesare studii funcționale pancreatice pentru stabilirea gradului de substituție a țesutului pancreatic cu țesut adipos, cu determinarea insuficienței exocrine a pancreasului.

Infiltrația lipidică a pancreasului și interrelația cu funcția endocrină

Secreția insulinei crește paralel cu insulinorezistența pentru menținerea homeostazei glucozice la pacienții obezi; pacienții care sunt predispuși la diabet zaharat nu pot compensa în mod adecvat necesațiile majore de insulină [26]. Acumularea grăsimilor în insulele pancreatice conduce la secreția scăzută a insulinei, care poate explica cauza dezvoltării rezistenței la insulină, cu/sau imposibilitatea de a acoperi cerințele crescute de insulină și dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 [3, 5, 12, 14, 17, 21, 27].

Multe din studiile efectuate au indicat faptul că infiltrația lipidică a pancreasului poate duce la o pierdere a funcției celulelor β [11, 32] ceea ce, eventual, duce la dezvoltarea diabetului [39]. Studiul lui Heni et al. a indicat că grăsimea pancreatică este un determinant puternic în afectarea secreției de insulină, mai puternic decât grăsimea viscerală la subiecții cu prediabet [10]. În contrast cu aceste cercetări, un alt studiu, care a folosit standardul de aur pentru detectarea hiperglicemiei, nu a găsit nicio legătură între grăsimea pancreatică și funcția celulelor β la subiecții cu dismetabolism glucidic [37]. În mod similar, Tushuizen et al. n-au raportat nicio asociere între grăsimea pancreatică și disfuncția celulelor β la pacienții cu diabet zaharat [36].

Absența legăturii sugerează că, odată ce apare diabetul, factorii suplimentari precum ILP duc la un declin suplimentar al funcției celulelor- β , dar ILP nu prezintă un trigger [36]. Folosind tehnici diferite pentru a evalua conținutul de grăsime pancreatică, Tushuizen et al. [36] și Lingvay et al. [15] au observat că subiecții diabetici au avut un conținut semnificativ mai mare de grăsime pancreatică, decât cei nediabetici, iar Saisho și col., în lotul mai mare, n-au observat nicio diferență la CT [29].

O proporție mai mare de grăsime pancreatică a fost asociată cu creșterea nivelului de insulină la subiecții nediabetici obezi. Acest lucru poate indica faptul că efectul toxic al acumulării de grăsime pancreatică se exprimă mai greu prin deteriorarea β -celulelor pancreatice, iar dereglarea funcției apare și mai târziu – aproximativ cu un deceniu mai înainte de a fi diagnosticat diabetul zaharat tip 2 [21].

Generalizând cele expuse, în contextul interrelației steatoza hepatică – infiltrația lipidică a pancreasului, date fiind multe mecanisme comune implicate în dezvoltarea acestor două maladii, s-ar putea presupune că, de fapt, la o mare parte de bolnavi, depunerea lipidelor în pancreas este primară și precede acumularea lipidelor în ficat. O schemă posibilă care ar explica aceste interrelații poate fi următoarea: factorii trigger declanșează acumularea de lipide în pancreas, condiționând apariția insulinorezistenței. Aceasta, la rândul său, duce la dezvoltarea steatozei hepatice, iar patologia hepatică, odată dezvoltată, agravează maladia pancreatică, dar și accentuează unele componente ale sindromului metabolic, creând astfel un cerc vicios.

Concluzii

1. Infiltrația lipidică a pancreasului este un fenomen destul de răspândit, dar subestimat la moment, lipsind o definiție certă și o gradație histologică unanim acceptată.

2. Criterii certe de stabilire la etapele inițiale a diagnosticului de infiltrație lipidică a pancreasului nu există

3. Patogenia infiltrației lipidice a pancreasului actualmente trebuie examinată în strânsă legătură cu steatoza hepatică, iar înțelegerea mecanismelor de dezvoltare și evoluție a ILP va avea o mare importanță pentru înțelegerea mecanismelor insulinorezistenței

Bibliografie

1. Al-Haddad M., Khashab M., Zyromski N., Pungpapong S., Wallace M.B., Scolapio J., Woodward T., Noh K., Raimondo M. *Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study*. In: *Pancreas*, 2009; nr. 38, p. 672–675.
2. Aubert A., Gornet J.M., Hammel P., Lévy P., O'Toole D., Ruszniewski P., Modigliani R., Lémann M. *Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea*. In: *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2007; nr. 31, p. 303–306.
3. Bränström R., Leibiger I.B., Leibiger B., Corkey B.E., Berggren P.O., Larsson O. *Long chain coenzyme A esters activate the pore-forming subunit (Kir6. 2) of the ATP-regulated potassium channel*. In: *J. Biol. Chem.*, 1998; nr. 273, p. 31395–31400.
4. Choi C.W., Kim G.H., Kang D.H., Kim H.W., Kim D.U., Heo J., Song G.A., Park do Y., Kim S. *Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound*. In: *World. J. Gastroenterol.*, 2010; nr. 16, p. 4329–4334.
5. El-Assaad W., Buteau J., Peyot M.L., Nolan C., Roduit R., Hardy S., Joly E., Dbaibo G., Rosenberg L., Prentki M. *Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death*. In: *Endocrinology*, 2003; nr. 144, p. 4154–4163.
6. Ferrozzi F., Bova D., Campodonico F., De Chiara F., Uccelli M., Bacchini E., Grinzich R., de Angelis G.L., Battistini A. *Cystic fibrosis: MR assessment of pancreatic damage*. In: *Radiology*, 1996; nr. 198, p. 875–879.
7. Fraulob J.C., Ogg-Diamantino R., Fernandes-Santos C., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. *A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet*. In: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2010; nr. 46, p. 212–223.
8. Gulcan E., Gulcan A., Ozbek O. *Is there a role of pancreatic steatosis together with hypertriglyceridemia on the pathogenesis of diabetes in a patient with type 2 diabetes mellitus?* In: *Med. Hypotheses.*, 2007; nr. 68, p. 912–913.
9. Gullo L. *Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome*. In: *JOP*, 2006; nr. 7, p. 241–242; author reply 243–244.
10. Heni M., Machann J., Staiger H., Schwenzer N.F., Peter A., Schick F., Claussen C.D., Stefan N., Häring H.U., Fritsche A. *Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study*. In: *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2010; nr. 26, p. 200–205.
11. Kharroubi I., Ladriere L., Cardozo A.K., Dogusan Z., Cnop M., Eizirik D.L. *Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mecha-*

- nisms: role of nuclear factor-kappaB and endoplasmic reticulum stress. In: *Endocrinology*, 2004; nr. 145, p. 5087–5096.
12. Lameloise N., Muzzin P., Prentki M., Assimacopoulos-Jeannet F. *Uncoupling protein 2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin secretion?* In: *Diabetes*, 2001; nr. 50, p. 803–809.
 13. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W., Han J.H., Jang E.C., Park J.Y., Son B.K., Kim S.H., Jo Y.J., Park Y.S. et al. *Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome.* In: *World J. Gastroenterol.*, 2009; nr. 15, p. 1869–1875.
 14. Liang Y., Buettger C., Berner D.K., Matschinsky F.M. *Chronic effect of fatty acids on insulin release is not through the alteration of glucose metabolism in a pancreatic beta-cell line (beta HC9).* In: *Diabetologia*, 1997; nr. 40, p. 1018–1027.
 15. Lingvay I., Esser V., Legendre J.L., Price A.L., Wertz K.M., Adams-Huet B., Zhang S., Unger R.H., Szczepaniak L.S. *Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans.* In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; nr. 94, p. 4070–4076.
 16. Lozano M., Navarro S., Pérez-Ayuso R., Llach J., Ayuso C., Guevara M.C., Ros E. *Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea.* In: *Pancreas*, 1988; nr. 3, p. 580–582.
 17. Maedler K., Oberholzer J., Bucher P., Spinas G.A., Donath M.Y. *Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function.* In: *Diabetes*, 2003; nr. 52, p. 726–733.
 18. Marks W.M., Filly R.A., Callen P.W. *Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition.* In: *Radiology*, 1980; nr. 137, p. 475–479.
 19. Marks W.M., Filly R.A., Callen P.W. *Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition.* In: *Radiology*, 1980; nr. 137, p. 475–479.
 20. Nghiem D.D., Olson P.R., Ormond D. *The “fatty pancreas allograft”: anatomopathologic findings and clinical experience.* In: *Transplant Proc.*, 2004; nr. 36, p. 1045–1047.
 21. Oakes N.D., Bell K.S., Furler S.M., Camilleri S., Saha A.K., Ruderman N.B., Chisholm D.J., Kraegen E.W. *Diet-induced muscle insulin resistance in rats is ameliorated by acute dietary lipid withdrawal or a single bout of exercise: parallel relationship between insulin stimulation of glucose uptake and suppression of long-chain fatty acyl-CoA.* In: *Diabetes*, 1997; nr. 46, p. 2022–2028.
 22. Ogilvie R.F. *The islands of Langerhans in 19 cases of obesity.* In: *J. Pathol.*, 1933; nr. 37, p. 473–481.
 23. Olsen T.S. *Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight.* In: *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.*, 1978; nr. 86A, p. 367–373.
 24. Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C., Balzano G., Cantore M., Delle Fave G., Falconi M. *Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas.* In: *World J. Gastroenterol.*, 2013; nr. 19, p. 7930–7946.
 25. Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. *Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition.* In: *Obesity (Silver Spring)*, 2008; nr. 16, p. 522–530.
 26. Poutou V. *Beta-cell lipotoxicity: burning fat into heat?* In: *Endocrinology*, 2004; nr. 145, p. 3563–3565.
 27. Ritz-Laser B., Meda P., Constant I., Klages N., Charollais A., Morales A., Magnan C., Ktorza A., Philippe J. *Glucose-induced preproinsulin gene expression is inhibited by the free fatty acid palmitate.* In: *Endocrinology*, 1999; nr. 140, p. 4005–4014.
 28. Saisho Y., Butler A.E., Butler P.C. *Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes: response to Tushuizen et al.* In: *Diabetes Care*, 2008; nr. 31, p. e38; author reply e39.
 29. Saisho Y., Butler A.E., Meier J.J., Monchamp T., Allen-Auerbach M., Rizza R.A., Butler P.C. *Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes.* In: *Clin. Anat.*, 2007; nr. 20, p. 933–942.
 30. Schwenzer N.F., Machann J., Martirosian P., Stefan N., Schraml C., Fritsche A., Claussen C.D., Schick F. *Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques.* In: *Invest. Radiol.*, 2008; nr. 43, p. 330–337.
 31. Sepe P.S., Ohri A., Sanaka S., Berzin T.M., Sekhon S., Bennett G., Mehta G., Chuttani R., Kane R., Pleskow D., Sawhney M.S. *A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS.* In: *Gastrointest. Endosc.*, 2011; nr. 73, p. 987–993.
 32. Shimabukuro M., Higa M., Zhou Y.T., Wang M.Y., Newgard C.B., Unger R.H. *Lipoapoptosis in beta-cells of obese prediabetic fa/fa rats. Role of serine palmitoyl-transferase overexpression.* In: *J. Biol. Chem.*, 1998; nr. 273, p. 32487–32490.
 33. Smits M.M., van Geenen E.J. *The clinical significance of pancreatic steatosis.* In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; nr. 8, p. 169–177 [PMID: 21304475 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.4].
 34. So C.B., Cooperberg P.L., Gibney R.G., Bogoch A. *Sonographic findings in pancreatic lipomatosis.* In: *Am. J. Roentgenol.*, 1987; nr. 149, p. 67–68.
 35. Tham R.T., Heyerman H.G., Falke T.H., Zwinderman A.H., Bloem J.L., Bakker W., Lamers C.B. *Cystic fibrosis: MR imaging of the pancreas.* In: *Radiology*, 1991; nr. 179, p. 183–186.
 36. Tushuizen M.E., Bunck M.C., Pouwels P.J., Bontemps S., van Waesberghe J.H., Schindhelm R.K., Mari A., Heine R.J., Diamant M. *Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes.* In: *Diabetes Care*, 2007; nr. 30, p. 2916–2921.
 37. van der Zijl N.J., Goossens G.H., Moors C.C., van Raalte D.H., Muskiet M.H., Pouwels P.J., Blaak E.E., Diamant M. *Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism.* In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; nr. 96, p. 459–467.
 38. van Geenen E.J., Smits M.M., Schreuder T.C., van der Peet D.L., Bloemena E., Mulder C.J. *Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease.* In: *Pancreas*, 2010; nr. 39, p. 1185–1190.
 39. van Raalte D.H., van der Zijl N.J., Diamant M. *Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity?* In: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2010; nr. 13, p. 478–485.
 40. Wong V.W., Wong G.L., Yeung D.K., Abrigo J.M., Kong A.P., Chan R.S., Chim A.M., Shen J., Ho C.S., Woo J. et al. *Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance*

- imaging. In: Am. J. Gastroenterol., 2014; nr. 109, p. 589–597.
41. Yin W., Liao D., Kusunoki M., Xi S., Tsutsumi K., Wang Z., Lian X., Koike T., Fan J., Yang Y. et al. NO-1886 decreases ectopic lipid deposition and protects pancreatic beta cells in diet-induced diabetic swine. In: J. Endocrinol., 2004; nr. 180, p. 399–408.
42. *Globesity – the global fight against obesity*. Available from: http://www.foodpolitics.com/wp-content/uploads/Globesity-Report_12.pdf.
43. WHO. *Controlling the global obesity epidemic, 2003*. Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>

Gheorghe Harea, cercetător științific,
Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: (022) 205540; (373) 69137254
E-mail: g.harea@yahoo.com

RELEVANȚA UNOR FACTORI DE RISC GENETICI ȘI A STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII CU PANCREATITĂ CRONICĂ LATENTĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

Rodica BUGAI¹, Ion ȚÎBÎRNĂ¹, Nicolae BARBACAR²,
¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu,
²Laboratorul Genetică Moleculară al Institutului de
Genetică al AȘM

Summary

Relevance of genetic risk factors and oxidative stress in patients with chronic latent pancreatitis from Republic of Moldova

The purpose of the study was to evaluate the relevance of oxidative stress (OS) and some genetic factors in patients with latent chronic pancreatitis (LCP). The study included 38 patients with LCP, male/female – 20/18, median age 49,17±1,21 years and the control group (CG) included 100 practically healthy persons. It has been proven that LCP in RM is a pathology with a clear genetic background through the presence of mutated genes included in the study in 97,37% of patients; mutations of the following genes have been confirmed: PRSS1 (R112C) – in 25 pts. (65,79%), SPINK1 (N34S) – in 28 pts. (73,68%), CTFR (R117H) – in 31 pts. (81,57%), vs CG: PRSS1 (R112C) – in 63 pts. (63%); SPINK1 (N34S) – in 74 pts. (74%); CFTR (R117H) – in 53 pts. (53%), the differences being statistically significant, $p < 0,001$. It has been proven that OS has an important role in the mechanism and evolution of LCP through the growth of lipid peroxidation activity (conjugated dienes and trienes, Shiff bases in the hexanic and isopropanolic phases, malonic dialdehyde) and the reduction of antioxidant system activity (total antioxidant activity in the hexanic

and isopropanolic phases, superoxididismutase, catalase, glutationreductase).

Keywords: chronic pancreatitis, PRSS1, SPINK1, CFTR, oxidative stress

Резюме

Значимость генетических факторов риска и оксидативного стресса у больных латентным хроническим панкреатитом в Республике Молдова

Целью исследования было оценить значимость оксидативного стресса и некоторых генетических факторов у пациентов с латентным хроническим панкреатитом (ЛХП). Исследование включило 38 пациентов с ЛХП, мужчины/женщины – 20/18, средний возраст 49,17 ± 1,21 лет; контрольная группа (КГ) – 100 практически здоровых людей. Было подтверждено, что ЛХП в РМ является патологией с очевидной генетической основой, подтвержденной присутствием мутированных генов у 97,37% пациентов. Были подтверждены мутации следующих генов: PRSS1 (R112C) – у 25 пациентов (65,79%), SPINK1 (N34S) – у 28 (73,68%), CTFR (R117H) – у 31 (81,57%), противоположно КГ: PRSS1 (R112C) – у 63 (63%), SPINK1 (N34S) – у 74 (74%), CTFR (R117H) – у 53 (53%) пациентов, статистические отличия были существенными, $p < 0,001$. Было доказано, что оксидативный стресс имеет важную роль в механизме и эволюции ЛХП, посредством увеличения активности перикисного окисления липидов (сопряженных диен и триен, баз Shiffa в гексановой и изопропаноловой фазах, малонового диальдегида) и уменьшения активности антиоксидантной системы (общей антиоксидантной активности в гексановой и изопропаноловой фазах, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы).

Ключевые слова: хронический панкреатит, PRSS1, SPINK1, CFTR, оксидативный стресс

Introducere

În virtutea progreselor științifice din ultimii ani, există tot mai multe dovezi certe că mutațiile genice cresc susceptibilitatea pentru dezvoltarea și evoluția pancreatitei cronice (PC). Gena ce codifică tripsinogenul cationic (PRSS₁) menține enzimele pancreatice inactive; gena inhibitorului pancreatic de secreție a tripsinei (SPINK1) menține integritatea inhibitorilor, iar regulatorul de conducere transmembranar al fibrozei chistice (CFTR) reglează secreția de bicarbonați, asigurând fluiditatea sucului pancreatic. Mutațiile în genele sus-numite conduc în final la dezechilibrarea balanței intrapancreatice de proteaze și inhibitori ai acestora și autoliza țesutului pancreatic.

Pancreatita ereditară este, de regulă, cauzată de mutațiile R122H și N29I ale genei PRSS1, care sunt autosomal-dominante, cu o penetranță fenotipică de 80%, iar mutația R122C, descoperită mai recent, are capacitatea de a elimina site-ul de autoliză a

argininei, la fel ca și mutația R122H, fiind autosomal-dominantă [4]. Incidența celei mai frecvente mutații ale genei SPINK1 – N34S este de aproximativ 1-2,5% în populația generală [3], iar rata asociației pancreatitei este mai mare în tipul homozigot al mutației N34S [1]. Din momentul identificării genei CFTR au fost depistate peste 1900 mutații. Mutația R117H a genei CFTR se referă la clasa IV, prin defect de conducere a bicarbonaților, și se întâlnește la 0,3% din populația caucaziană; poate rezulta într-o mare varietate de semne clinice, în funcție de variația genetică prezentă [2].

Stresul oxidativ, exprimat prin dezechilibrul proceselor de lipoperoxidare și de protecție antioxidantă, reprezintă o verigă importantă în patogenезa și evoluția PC [6]. Dezechilibrul proceselor de peroxidare lipidică și de protecție antioxidantă are un rol important în agresiunea și lezarea membranelor celulare, inițiind cascada inflamatorie în cadrul diverselor afecțiuni, inclusiv al pancreatitei cronice. Conform ipotezei SO, în PC are loc blocarea metabolismului în celula acinară, fuzionarea granulelor zimogene și a lizosomilor și activarea intracelulară a enzimelor, se produce oxidarea lipidică a membranelor celulare, degenerarea mastocitelor, activarea trombocitelor, a celulelor proinflamatorii și a sistemului complementar, creșterea activității citocromului P450 [5]. Astfel, combinarea mutațiilor genice sus-numite, în asociere cu alți factori de risc exo- și endogeni, crește riscul de dezvoltare a PC de sute de ori.

Scopul studiului a fost evaluarea relevanței unor factori de risc genetici și a stresului oxidativ la pacienții cu pancreatită cronică forma latentă (PCL) din RM.

Material și metode

S-a efectuat un studiu prospectiv în care au fost incluși 38 de pacienți cu PCL, bărbați/femei – 20/18, tratați în ÎMSP SCM Sf. Arh. Mihail. Grupul de control (GC) a fost constituit din 100 persoane practic sănătoase.

Diagnosticul de PC a fost confirmat prin recoltarea datelor anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale specifice PC în baza unui protocol de studiu, care a inclus hemoleucograma, urograma, proteinele totale, albuminele, bilirubina, transaminazele hepatice, α -amilza, GGTP, FA, glicemia, Ca seric, colesterolul, trigliceridele, diastaza, coprograma, markerii hepatitelor virale, elastaza-1 în materiile fecale, USG transabdominală, radiografia abdominală pe gol, radiografia abdominală cu pasaj baritat, r-scopia stomacului și duodenului, TC a abdomenului simplă și/sau spiralată, TC a abdomenului prin RMN /în regim colangiografic, FEGDS, ECG, R-grafia pulmonară, irigoscopia, FCS). Polimorfismul genelor

candidate pentru dezvoltarea pancreatitei – PRSS1, SPINK1, CFTR – s-a determinat în laboratorul Institutului de Genetică al AȘ din RM; ca specimen a fost folosit sângele venos, prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție (*restriction fragment length polymorphism*, RFLP).

Primerii utilizați în amplificarea probelor de ADN uman pentru determinarea polimorfismului genei SPINK1, mutația N34S: forward 5' – AACCAGG-GAGATCTGTGATA-3, revers 5' – GTCAGCCACATCAATAGAGG-3'; pentru determinarea polimorfismului genei PRSS1, mutația R122C: S5-GGTCCTGGTCT-CATCCTT-3, AS5-GGGTAGGCTTCACACACACTT-3; pentru determinarea polimorfismului genei CFTR, mutația R117H: D5'-ACCCGGATAACAAGGAGGAGG-3'R117H, R 5'-GGCCTGTGCAAGGAAGTATT-3'. Activitatea sistemelor de peroxidare lipidică și antioxidantă a fost apreciată prin determinarea nivelului dienei conjugate, trienei conjugate, bazelor Shiff în fazele hexanică și izopropanolică, dialdehida malonică (DAM) și, respectiv, a activității antioxidante totale (AAT) în fazele hexanică și izopropanolică, superoxid-dismutazei (SOD), catalazei, glutationreductazei (GR) în Laboratorul de biochimie al USMF N. Testemițanu, ca specimen fiind folosit sângele venos. Metode statistice: tabele de contingență 2x2, criteriul t-Student, χ^2 , Fisher, coeficientul corelației Pearson, analiza variațională (procedura ANOVA).

Rezultate și discuții

Vârsta medie a pacienților cu PCL a fost de $49,71 \pm 1,21$ ani (29-59 ani) vs GC – $23,23 \pm 0,49$ ani (19-39 ani). În funcție de vârsta la momentul cercetării, pacienții au fost repartizați în subgrupe, conform recomandărilor OMS [7].

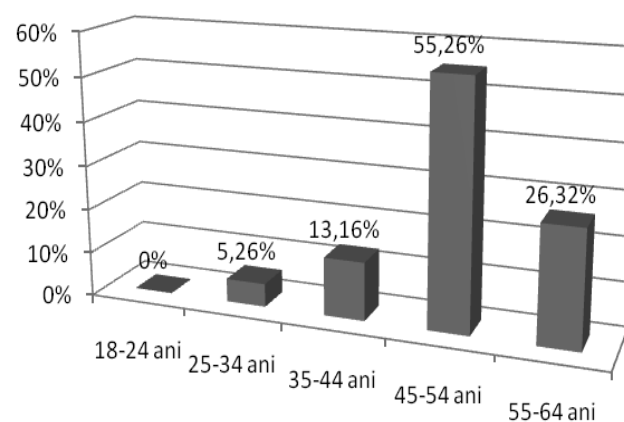


Figura 1. Repartizarea pacienților cu PC după grupa de vârstă

Datele din figura 1 relevă o frecvență mai înaltă a PC forma latentă în grupa de vârstă 45-54 ani – 21 pacienți (55,26%), urmată de cei cu vârsta 55-64 ani – 10 (26,32%), 35-44 ani – 5 (13,16%), 25-34 ani – 2 (5,26%).

Vârsta medie de debut al bolii a fost de $33,71 \pm 1,44$ ani. Evaluarea pacienților după vârsta de debut al bolii (figura 2) a demonstrat o prevalență mai înaltă la vârsta 35-44 ani – la 17 (44,74%) pacienți, urmată de cei de 45-54 ani – la 4 (10,53%), 18-24 ani – la 3 (7,89%) și până la 18 ani – la 2 (5,26%) pacienți, care ar putea fi explicată printr-un debut insidios la 29 (76,32%) și acut la 9 (23,68%) pacienți.

Numărul de pusee de pancreatită acută, care au precedat diagnosticul de PC în rândul celor cu debut acut, a fost de $0,29 \pm 0,09$, iar numărul de pusee de pancreatită acută după stabilirea PC a fost de $0,40 \pm 0,23$.

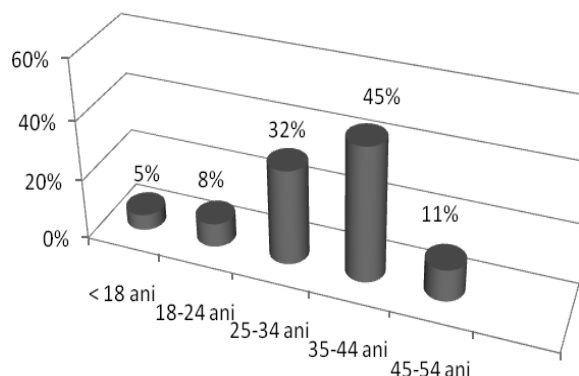


Figura 2. Repartizarea pacienților după vârsta de debut al bolii

Vârsta medie de diagnosticare a bolii a fost de $35,05 \pm 1,25$ ani. Diagnosticul de pancreatită (figura 3) a fost stabilit cu preponderență la vârsta de 35-44 ani – 18 (47,37%) pacienți, urmat de vârsta 45-54 ani – 12 (31,58%), 25-34 ani – 2 (5,26%).

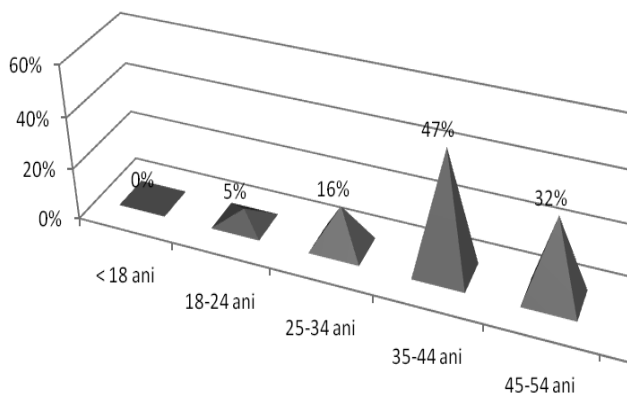


Figura 3. Repartizarea pacienților după vârsta de diagnosticare a bolii

Durata patologiei pancreatice a fost în medie de $16,0 \pm 1,37$ ani, inclusiv până la 5 ani – la 4 (10,53%), de la 5 la 10 ani – la 7 (18,42%), >10 ani – la 27 (71,05%) pacienți. Perioada de timp de la apariția semnelor clinice până la diagnosticarea PC a fost în medie de $16,00 \pm 1,37$ ani.

Dereglarea funcției endocrine a fost constatată la 25 (65,79%) pacienți, dintre care 1 (2,63%) cu de-

reglarea toleranței la glucoză, 4 (10,53%) cu DZ tip II, ID, 17 (44,76%) cu DZ tip II, IND cu ADO, 3 (7,86%) cu DZ tip II fără ADO.

Prezența mutațiilor genice incluse în studiu s-a decelat la 37 (97,37%) din pacienți și la 94 (94%) din GC, fapt ce demonstrează o frecvență net superioară altor studii internaționale. La pacienții cu PC latentă (figura 4) s-au confirmat mutații ale genelor: PRSS1 (R112C) – la 25 (65,79%), 14 (36,84%) heterozigoți, 11 (28,95%) homozigoți; SPINK1 (N34S) – la 28 (73,68%), 13 (34,21%) heterozigoți, 15 (39,47%) homozigoți; CFTR (R117H) – la 31 (81,57%), 19 (50%) heterozigoți, 12 (31,57%) homozigoți vs GC (figura 5): PRSS1 (R112C) – la 63 (63%), 61 (61%) heterozigoți, 2 (2%) homozigoți; SPINK1 (N34S) – la 74 (74%), 66 (66%) heterozigoți, 8 (8%) homozigoți; CFTR (R117H) – la 53 (53%), 42 (42%) heterozigoți, 11 (11%) homozigoți, diferențele fiind statistic semnificative, $p < 0,001$. La 6 (15,79%) pacienți s-au determinat mutații la nivelul unei singure gene, la 15 (39,47%) – în 2 gene și la 16 (42,11%) – în 3 gene.

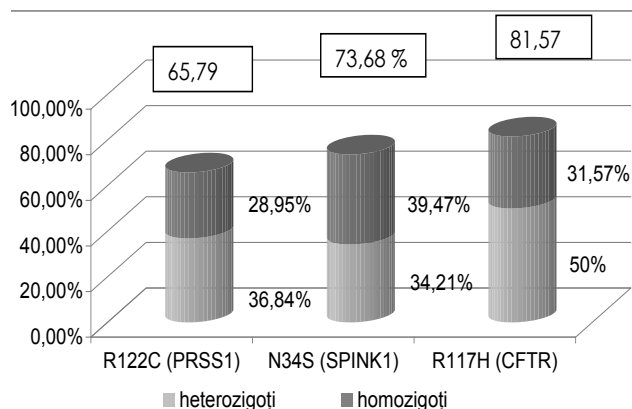


Figura 4. Prezența mutațiilor genice R122C (PRSS1), N34S (SPINK1), R117H (CFTR) la pacienții homozigoți și heterozigoți cu pancreatită cronică latentă

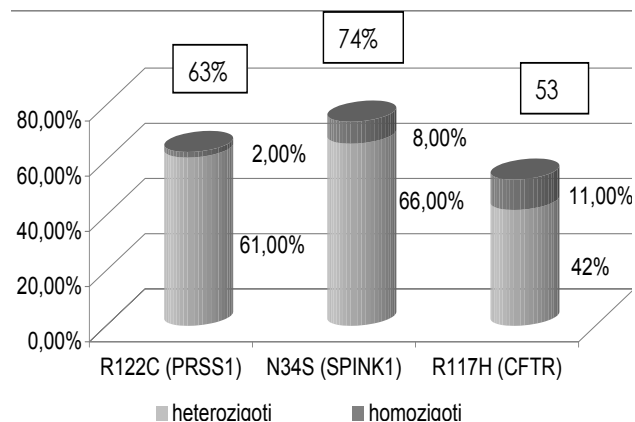


Figura 5. Prezența mutațiilor genice R122C (PRSS1), N34S (SPINK1), R117H (CFTR) la homozigoți și heterozigoți din grupul de control

Indicii POL și SAO la pacienții cu pancreatită cronică latentă versus grupul de control

Indicele evaluat	GC, n=100		Pacienți cu PCL, n=38		p
	M	m	M	m	
HPL-timp. hexan (diene conjugate), uc/ml	11,44	0,09	14,34	0,49	<0,001
HPL-inter. hexan (triene conjugate), uc/ml	3,63	0,08	4,89	0,21	<0,001
HPL-tardivi hexan. (baze Shiff), uc/ml	1,26	0,05	2,49	0,25	<0,001
HPL-timp. izopr. (diene conjugate), uc/ml	11,29	0,08	13,36	0,24	<0,001
HPL-inter. izopr. (triene conjugate), uc/ml	5,84	0,05	6,80	0,18	<0,001
HPL-tardivi izopr. (baze Shiff), uc/ml	1,10	0,03	1,62	0,06	<0,001
DAM, μM/s.l	16,75	0,24	20,72	0,59	<0,001
AAT-hexan, mMDPPH/s.l	10,81	0,19	7,17	0,34	<0,001
AAT-izopr. mMDPPH/s.l	11,17	0,23	7,09	0,46	<0,001
SOD, u/c	1474,35	18,67	1302,73	25,92	<0,001
Catalaza, μM/s.l	13,73	0,38	9,82	0,62	<0,001
GR, μM/s.l	6,52	0,10	4,37	0,09	<0,001

Evaluarea indicilor POL și a SAO (vezi tabelul) a relevat modificări statistic semnificative ($p < 0,001$) la pacienții cu PCL, comparativ cu GC, la toți parametrii. Indicii POL crescuți la pacienții cu PC vs GC: dienele conjugate faza hexanică – de 1,25 ori ($14,34 \pm 0,49$ vs $11,44 \pm 0,09$ uc/ml), trienele conjugate faza hexanică – de 1,35 ori ($4,89 \pm 0,21$ vs $3,63 \pm 0,24$ uc/ml), bazele Shiff faza hexanică – de 1,98 ori ($2,49 \pm 0,25$ vs $1,26 \pm 0,05$ uc/ml), dienele conjugate faza izopropanolică – de 1,21 ori ($13,66 \pm 0,24$ vs $11,29 \pm 0,08$ uc/ml), trienele conjugate faza izopropanolică – de 1,16 ori ($6,80 \pm 0,18$ vs $5,84 \pm 0,05$ uc/ml), bazele Shiff faza izopropanolică – de 1,47 ori ($1,62 \pm 0,06$ vs $1,10 \pm 0,03$ uc/ml), DAM – de 1,24 ori ($20,72 \pm 0,59$ vs $16,75 \pm 0,24$ uc/ml). Se observă o creștere preponderentă a dienelelor, trienelelor conjugate, bazelor Shiff în faza hexanică. SAO a demonstrat parametri scăzuți la pacienții cu PCL vs GC: AAT faza hexanică – de 1,51 ori ($7,17 \pm 0,34$ vs $10,81 \pm 0,19$ mMDPPH/s.l), AAT faza izopropanolică – de 1,58 ori ($7,09 \pm 0,46$ vs $11,17 \pm 0,23$ mMDPPH/s.l), SOD – de 1,17 ori ($1302,73 \pm 25,92$ vs $1474,35 \pm 18,67$ u/c), catalaza – de 1,40 ori ($9,82 \pm 0,62$ vs $13,73 \pm 0,38$ μM/s.l), GR – de 1,49 ori ($4,37 \pm 0,09$ vs $6,52 \pm 0,10$ μM/s.l).

Evaluarea interdependențelor corelaționale dintre valorile POL/SAO și unii parametri clinici au demonstrat corelații veridice. Există o corelație indirectă între vârstă și indicii POL/SAO: cu cât e mai mare vârsta, cu atât sunt mai scăzute valorile SAO: AAT fază hexanică ($r = -0,63$, $p < 0,001$), AAT fază izopropanolică ($r = -0,62$, $p < 0,001$), SOD ($r = -0,49$, $p < 0,001$), catalaza ($r = -0,45$, $p < 0,001$), GR ($r = -0,49$, $p < 0,001$) și cu atât sunt mai crescute valorile POL: diene conjugate faza

hexanică ($r = 0,65$, $p < 0,001$), triene conjugate faza hexanică ($r = 0,40$, $p < 0,001$), baze Shiff faza hexanică ($r = 0,36$, $p < 0,001$), diene conjugate izopropanolică ($r = 0,52$, $p < 0,001$), triene conjugate izopropanolică ($r = 0,42$, $p < 0,001$), baze Shiff fază izopropanolică ($r = 0,29$, $p < 0,001$), DAM ($r = 0,38$, $p < 0,001$).

Valoarea indicelui fumătorului este în corelație indirectă cu SAO: AAT faza hexanică ($r = -0,41$, $p < 0,01$), AAT fază izopropanolică ($r = -0,40$, $p < 0,01$), SOD ($r = -0,47$, $p < 0,001$), catalaza ($r = -0,40$, $p < 0,01$), GR ($r = -0,48$, $p < 0,001$) și în corelație directă cu creșterea valorile POL: diene conjugate faza hexanică ($r = 0,51$, $p < 0,001$), triene conjugate faza hexanică ($r = 0,36$, $p < 0,01$), baze Shiff faza hexanică ($r = 0,19$, $p > 0,05$), diene conjugate ($r = 0,41$, $p < 0,001$), triene conjugate fază izopropanolică ($r = 0,21$, $p > 0,05$), baze Shiff fază izopropanolică ($r = 0,26$, $p > 0,05$), DAM ($r = 0,24$, $p > 0,05$). Odată cu creșterea IMC descrește activitatea SAO: AAT – fază hexanică ($r = -0,21$, $p < 0,02$), AAT – fază izopropanolică ($r = -0,15$, $p < 0,05$), GR ($r = -0,17$, $p < 0,05$). Vârsta de debut al bolii este în corelație directă cu valorile SAO – catalaza ($r = 0,27$, $p < 0,01$) și invers proporțională cu indicele POL – baze Shiff fază hexanică ($r = -0,25$, $p < 0,05$). Analiza valorilor medii, erorii-standard și a testului Fisher a dovedit că prezența alcoolului și a fumatului la persoanele incluse în studiu modifică statistic semnificativ ($p < 0,001$) toți indicii SO prin activarea POL și diminuarea SAO.

Prin utilizarea analizei variaționale (programul ANOVA) s-a încercat de a determina relațiile dintre mutațiile genice și valorile POL/SAO la pacienții cu PCL, care a relevat modificări statistic semnificative numai la nivelul POL prin creșterea nivelului de diene conjugate fază izopropanolică (uc/ml) la homozigoți comparativ cu heterozigoții și cei fără modificări genice în dependență de prezența alelelor mutante: R122C (PRSS1) – $14,22 \pm 0,31$ vs $13,89 \pm 0,31$, vs $13,06 \pm 0,29$, $F = 3,97$, $p < 0,05$ și N34S (SPINK1) – $14,40 \pm 0,34$ vs $13,31 \pm 0,23$, vs $13,54 \pm 0,37$, $F = 3,93$, $p < 0,05$.

Modificările POL/SAO remarcate la pacienții studiați ar putea fi explicate prin diferite mecanisme, ca urmare a consumului cronic de alcool, tabagismului, subnutriției, maldigestiei, malabsorbției de vit. E, C, deficit de seleniu prin necesități crescute (Van Gossum s.c. 1996) și a altor factori exo- și endogeni.

Concluzii

1. Pancreatita cronică formă latentă la pacienții din Republica Moldova este o patologie cu un evident substrat genetic prin prezența mutațiilor R122C (PRSS1), N34S (SPINK1), R117H (CFTR).

2. Stresul oxidativ deține un rol important în mecanismul și evoluția pancreatitei cronice latente.

3. A fost demonstrată absența unei relații între modificările genelor studiate PRSS1 (R122C), SPINK1 (N34S), CFTR (R117H) și indicii POL/SAO, cu excepția creșterii nivelului dieneilor conjugate, fază izopropolică.

4. Modificările semnificative ale indicilor POL și ale activității SAO la pacienții cu pancreatită cronică latentă pot fi explicate prin acțiunea factorilor de risc exo- și endogeni.

Bibliografie

1. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. Genetic background of pancreatitis. In: Postgrad. Med. 2 J., 2006; nr. 82, p. 775-778.
2. Jung J. General et al. Mechanisms of CFTR Functional Variants That Impair Regulated Bicarbonate Permeation and Increase Risk for Pancreatitis but Not for Cystic Fibrosis. In: PLoS Genet., Jul. 2014; nr. 10(7), p. e1004376.
3. Ohmuraia M., Yamamura K. The role of Serine Protease Inhibitor Katal Type 1 (SPINK1) in pancreatic disease. In: Exp. Anim., 2011, nr. 60(5); p. 433-4443.
4. Pfützer R., Myers E., Applebaum-Shapiro S. et al. Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. In: Gut., 2002, Feb.; nr. 50(2), p. 271-272.
5. Monfared S.S.M.S., Vahidi H., Abdolghaffari A. et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERSP pancreatitis: A sistemic review. In: World J. Gastroenterol., 2009, sept. 28, nr. 15 (36), p. 4481-4490.
6. Shoenberg M.H., Birk D., Beger H.G. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. In: Am. J. Clin. Nutr., 1995; nr. 62, p. 1306S-1314S.
7. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2nd ed. 3 v, p. 94.

Rodica Bugai, asist. univ.,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022 29 26 74; mob. 069762166
E-mail: rodica_b2004@yahoo.com

STOOL TEST PARAMETERS AND PANCREAS STRUCTURAL CONDITION AMONG PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AFTER CHOLECYSTECTOMY

L.S. BABINETS, K. Yu. KYTSAY,

State Higher Educational Authority Ternopil I. Ya. Horbachevsky State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Summary

The structural condition of the pancreas among the patients suffering from gallstone pancreatitis, especially those patients having cholecystectomy in the past medical history, was assessed according to the ultrasound data on the basis of Marseille-Cambridge classification. It was found out that the pancreas size becomes a bit smaller after cholecystectomy. However, fibrosis grows considerably. Both chronic inflammation and fibrosis lead to suppression of the acinar and ductal secretory function causing its exocrine and endocrine deficiency. When assessing the stool test, it was found that most patients with chronic pancreatitis have signs of exocrine deficiency, steatorrhea and creatorrhea in particular. These signs were the most prominent among the patients with chronic pancreatitis after open cholecystectomy.

Keywords: chronic pancreatitis, open cholecystectomy, laparoscopic cholecystectomy, pancreas exocrine deficiency, stool test

Резюме

Параметры копрограммы и структура поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом после холецистэктомии

Состояние поджелудочной железы у пациентов, страдающих панкреатитом после холецистэктомии в анамнезе, оценивали по данным ультразвукового обследования на основе Марсель-Кембриджской классификации. Было выявлено некоторое уменьшение размеров поджелудочной железы после холецистэктомии. В то же время установлено увеличение степени фиброза. Хроническое воспаление и фиброз приводят к подавлению ацинарной и протоковой секреторных функций, вызывая экзокринную и эндокринную недостаточность поджелудочной железы. При оценке копрограммы было установлено, что у большинства пациентов с хроническим панкреатитом имеются признаки экзокринной недостаточности, в частности, стеаторея и креаторея. Эти признаки были наиболее значимы среди пациентов с хроническим панкреатитом после открытой холецистэктомии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, открытая холецистэктомия, лапароскопическая холецистэктомия, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, копрограмма

Introduction

The pancreas is one of the main organs responsible for digestion. If the pancreas exocrine function is affected and no enzyme drug therapy follows to compensate for it, the digestive system is the first to find itself under unfavourable impact. Then protein and vitamin deficiency occurs due to changes in fat, carbohydrate and protein metabolism [4]. As a result, there occur some trophological malfunctions: evolving loss of body weight, asthenic reaction, performance decrement, morphofunctional

changes in digestive system organs, immunodeficiency, polyhypovitaminosis, endocrine deficiency syndrome as well as numerous breaches in structure and functions of almost all organs and systems [3]. These phenomena are typical for patients suffering from chronic pancreatitis (ChP) that is often of biliary nature (ChBP) leading to cholelithiasis (ChTh) which, in turn, requires cholecystectomy (ChE).

Considerable attention should be paid to the pathogenesis of the pancreatic exocrine deficiency after ChE. Because of the Sphincter of Oddi dysfunction (SOD) most patients start developing after ChE, as well as due to the breached mechanism of bile and chyme supply to the duodenum as a result of a gall bladder defect, cholagenic secondary pancreatic deficiency appears. The same asynchrony is the reason of increased content of free bile acid leading to secretory diarrhea and further – to enterogenous pancreatic deficiency. If the patient with a long history of ChTh had a ChE, there may develop a secondary biliary cirrhosis and, accordingly, hepatogenic pancreatic deficiency. The ChBP development before or after ChE is the result of both secondary pancreatic deficiency and primary pancreatic deficiency stemming from the pancreatic parenchyma damage [2].

The patients developing ChTh after the ChE experience the lithogenesis whose advance continues in bile ducts (biliary sludge is being stored and the frequency of microliths almost doubles). It leads to the breach of bile run-off, appearance of SOD and cicatricial changes in this area, higher pressure in this area as well as dilation of the common bile duct and the Wirsung's canal. Due to the above described changes, the structural changes of the pancreas and its fibrosis become more significant. In general, all these malfunctions are ChBP-friendly [1].

If there is not enough pancreatic enzyme (PE), some part of food nutrients is left not digested, making the process of absorption and transition into blood via the intestinal barrier impossible. Thus, the primary nutrient pool decreases, if there is ChP with exocrine pancreatic deficiency. This, in turn, leads to the increase of bacterial pool, as there are fewer enzymes in the bowel lumen. Furthermore, the bactericidal role of PE is weaker, while the undigested nutrients become a friendly environment for intestinal flora. However, the bacterial ferments cannot ensure the nutrient hydrolysis to the necessary degree, since it may only occur in case there are enough PEs in a healthy person's intestine. Thus, the bulk of ballast grows and it can be testified by the increased bulk of faeces, appearance of lienteric, steatorrhea and creatorrhea, amyloerria [2].

The research objective: to assess the structure of the pancreas using ultrasound data and a stool test of patients suffering from chronic pancreatitis, after cholecystectomy.

Materials and methods

78 patients with ChP were examined. Group I consisted of 30 patients suffering from ChBP, 21 of them – with cholelithiasis of various stages. Group II included 24 patients who had an open cholecystectomy (OChE) because of the cholelithiasis problem. Group III comprised 24 patients with ChP after laparoscopic cholecystectomy (LChE). 62 patients (74.2%) were female patients and 16 (25.8%) were male ones. The patients' average age was $55,38 \pm 0,79$. The groups were equal in sex, age and after-operation period duration, the latter being about $(4,1 \pm 0,5)$ years among the patients of Group II, $(4,9 \pm 0,5)$ years in Group III. The ChP duration was $(9,8 \pm 1,3)$ years.

Results and discussion

The pancreas structural condition was assessed according to the ultrasound data: 14 patients (46,7%) from Group I had the increase of the head of pancreas, while in Groups II and III this number was 10 patients (41,7%). 7 patients (23,3%) from Group I had the increased tail of the pancreas compared to only 3 patients (12,5%) in Group II and 2 patients (8,3%) in Group III. The increase of the whole pancreas happened among 3 patients (10,0%) from Group I compared to 2 patients (8,3%) from Group II and 2 patients (8,3%) from Group III.

Pancreas structural condition among the patients suffering from ChBP after ChE

Ultrasound structural feature of the pancreas	Patient group with ChP		
	I (ChBP) N=30 (100%)	II (OChE) N=24 (100%)	III (LChE) N=24 (100%)
Increase of the head of the pancreas	14 (46,7%)	10 (41,7%)	10 (41,7%)
Increase of the tail of the pancreas	7 (23,3%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)
Increase of the whole pancreas	3 (10,0%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)
Fibrotic changes in the pancreas	10 (33,3%)	13 (54,8%)	11 (45,8%)

10 patients (33,3%) compared to 13 patients (54,8%) and 11 patients (45,8%) accordingly, experienced some fibrotic changes. The ultrasound pancreas condition was also evaluated in terms of Marseille-Cambridge classification score. The score results were as follows: $(3,52 \pm 0,14)$ in Group I, $(6,38 \pm 0,25)$ in Group II and $(2,71 \pm 0,14)$ in Group III ($p < 0,05$).

The stool test enabled us to distinguish the following features: 26,6% patients from Group I, 54,2% patients from Group II and 27,8% patients from Group III suffered from steatorrhea, while 5 patients (16,7%) compared to 9 patients (37,5%) and 5 patients (20,8%) accordingly had creatorrhea.

Conclusions

1. The results obtained allow for stating that after OChE the pancreas size decreases a bit while fibrosis increases considerably.

2. When evaluating the score of the pancreas structural changes, it was found out that it is the highest among the patients after the open cholecystectomy and the lowest among those after the laparoscopic cholecystectomy.

3. The results of the stool test showed that most patients had some signs of exocrine deficiency, steatorrhea and creatorrhea in particular that is highly apparent among the patients with ChP after the open cholecystectomy.

Literature

1. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. *Diseases of the pancreas*. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2008, 905 p.
2. Conwell D., Banks P. *Chronic pancreatitis*. In: *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2008, Vol. 24, p. 586-590.
3. Dubois F., Berthelot B. *Cholecystectomy through minimal incision*. In: *Nouv. Presse. Med.*, 1982, Vol. 11, no. 15, p. 1139-1141.
4. Etamad B., Whitcomb D.C. *Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments*. In: *Gastroenterology*, 2001, Vol. 120, p. 682-707.

Liliya Stepanivna Babinets,

prof., D-r Med. Sc.,

Head of the Department of General Practise-Family Physicians of State Higher Educational Authority "Ternopil I. Ya. Horbachevsky State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine";

E-mail: lilyanet@tut.by.

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI EXOCRINE PANCREATICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

Natalia PORCEREANU,

Clinica Medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus

Diabetes mellitus affects a lot of people all over the world. The quality of life of these patients is compromised and the mortality is furthermore influenced by the disease. Cardiovascular disease constitutes the major cause of mortality and morbidity in both type 1 (T1D) and type 2 (T2D) diabetes patients.

A complex approach of diabetic patients is imperative and multifactorial treatment is imperative for morbidity and mortality reduction. A lot of studies have shown high prevalence of exocrine pancreatic insufficiency at diabetic patients, in 40-70% of type 1 diabetes and 50% in type 2 diabetes. Pancreatic exocrine insufficiency defined as an inadequate pancreatic enzyme activity to digest food generally due to either insufficient enzyme production, insufficient enzyme activation, or to early enzyme degradation. Each of these physiopathologic mechanisms can be implied in the appearance of PEI in diabetic patients. Manifestations of PEI, maldigestion and malabsorption outcomes affect the quality of life and aggravate the prognosis of disease. A straight correlation between cardiovascular risk and hyperhomocysteinemia in type 1 and type 2 diabetes mellitus is established by recent researches. PEI, along with celiac disease is one of the main causes of hyperhomocysteinemia in these diabetic patients.

Keywords: *exocrine pancreatic insufficiency, endocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus, pancreatic enzyme replacement therapy, hyperhomocysteinemia, malabsorption, FCEI, enzyme replacement therapy*

Резюме

Лечение экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом

Огромное количество людей во всем мире страдает сахарным диабетом, а осложнения этой болезни существенно ухудшают качество жизни больных и влияют на смертность. Главной причиной смерти больных как 1-м, так и 2-м типом диабета является сердечно-сосудистая патология. Становится необходимым комплексный подход к больным диабетом и мультифакториальное лечение в целях понижения заболеваемости и смертности. Множество научных исследований доказали высокую распространенность экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) среди лиц с сахарным диабетом: 40-70% среди пациентов с 1-м типом диабета и 50% среди пациентов со 2-м типом сахарного диабета. ЭПН является недостаточной активностью панкреатических ферментов в процессе пищеварения, вызванной пониженной продукцией ферментов, инактивацией или преждевременным разрушением панкреатических ферментов. Любой из перечисленных физиопатологических механизмов может встречаться у пациентов с сахарным диабетом. Проявления ЭПН, результаты мальабсорбции и мальнутриции понижают качество жизни этих больных и способствуют ухудшению прогноза сахарного диабета. Доказана связь между сердечно-сосудистым риском и гипергомоцистеинемией у пациентов

с СД. ЭПН наряду с целиакией является одной из главных причин возникновения гиперхomoцистеинемией у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: экзокринная панкреатическая недостаточность, эндокринная панкреатическая недостаточность, сахарный диабет, гиперхomoцистеинемия, мальабсорбция, заместительная терапия ферментными препаратами

Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) este activitatea insuficientă a enzimelor pancreatice în procesul de digestie a alimentelor, cauzată de producția redusă a fermenților pancreatici, inactivarea fermenților sau degradarea prematură a enzimelor pancreatice [1].

Incidența IPE a fost găsită la 41% pacienți cu diabet zaharat (DZ) tip 1 și 22% pacienți cu DZ tip 2 [2]. Conform altor cercetări, aceasta a fost depistată la 50% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la 40-73 % dintre cei cu diabet zaharat tip 1 [11].

Cauzele IPE la bolnavii cu diabet zaharat sunt:

1. Reducerea producției enzimelor pancreatice, cauzată de lipsa țesutului funcțional (ca urmare a reducerii efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină; ischemia pancreasului exocrin și fibroza – consecință a microangiopatiei) de rând cu niveluri crescute de hormoni inhibitori (glucagon și somatostatina), care cauzează atrofia pancreasului exocrin;

2. Micșorarea stimulării neurohormonale endogene, alterarea reflexelor enteropancreatice, ca urmare a neuropției autonome diabetice;

3. Degradarea enzimatică prematură, ca urmare a reducerii timpului de contact în dismotilitatea intestinală, și sindromul intestinului subțire contaminat (overgrowth syndrome).

Stabilirea diagnosticului de IPE se face prin teste indirecte sau testul respirator cu C¹³-trigliceride. Testele directe sunt mai sensibile, dar dificil de utilizat în practica medicală și greu acceptate de către pacienți. Evaluarea FEC-1 este considerată o metodă veridică și este utilizată pe larg în diagnosticul IPE [18].

Au fost publicate cercetări asupra malabsorbției pancreatice, care au luat în calcul unii parametri serici ai statutului nutrițional (magneziul, prealbumina, albumina, retinol binding proteina, feritina, hemoglobina) [5]. A fost observată o reducere a acestor parametri în serul pacienților asimptomatici cu IPE. Diagnosticarea malabsorbției ar putea fi efectuată timpuriu, evaluând acești parametri.

Importanța diagnosticării timpurii a malabsorbției rezultă din complicațiile acesteia, deseori subevaluate, care agravează prognosticul pacienților cu diabet zaharat. Metabolismul vitaminelor și microelementelor este complex. Chiar și în

absența simptomelor digestive specifice, în cazul IPE are loc dereglarea absorbției micronutrienților în lumenul intestinal, în special a vitaminelor liposolubile. Hopovitaminoza în cazul acestor vitamine se dezvoltă foarte repede. În cazul deficitului de micronutrienți se formează cercuri vicioase, pentru activarea unor vitamine și menținerea proceselor fiziologice normale fiind necesare concentrații suficiente de alți micronutrienți în țesuturi. Deficitul de zinc, magneziu și cupru duce la alterarea toleranței la glucoză. Insuficiența de zinc provoacă lezarea celulelor acinare, stimularea hormonală a secreției pancreatice. Ca o consecință a IPE se dezvoltă deficitul de seleniu, contribuind, la rândul său, la progresarea IPE. În condițiile deficitului de seleniu se dezvoltă degenerarea și fibroza parenchimului pancreatic, lezarea organului de către radicalii liberi [21].

Deficitul de vitamină B12 este asociat cu manifestări hematologice, psihiatrice, neurologice. Este cauza anemiei megaloblastice, uneori și a pancitopeniei. Sechelele neurologice pot fi paresteziile, neuropatia periferică. Pot apărea iritabilitatea, demența, psihoza, scăderea memoriei. Deficitul de vitamină B12 are un efect cardiovascular indirect: similar deficitului de acid folic, deficitul acestei vitamine produce hiperhomocisteinemie, care este un factor de risc independent pentru boala aterosclerotică [9]. În organismul uman doar două reacții enzimatică sunt dependente de vitamina B12: acidul metilmalononic este convertit în succinil-CoA, vitamina B12 servind drept cofactor; homosisteina e convertită în metionină, având drept cofactori B12 și acidul folic. Astfel, deficitul de B12 și acid folic duce la majorarea homocisteinei și a acidului metilmalononic în ser.

La pacienții cu diabet zaharat, nivelul plasmatic al homocisteinei este majorat [15]. Nivelul respectiv este influențat de factori de mediu și genetici, de durata diabetului, vârstă, IMC, controlul metabolic, funcția renală, statusul vitaminic. Aproape 2/3 din prevalența hiperhomocisteinemiei este atribuită stutului vitaminic.

Nivelul majorat al homocisteinei în plasmă este asociat cu creșterea mortalității generale și cardiovasculare, creșterea incidenței atacurilor cerebrale, a demenței, bolii Alzheimer, fracturilor osoase, insuficienței cardiace cronice [14]. Nivelul moderat ridicat de homocisteină este asociat cu risc de infarct miocardic independent de alți factori cardiovasculari. Hiperhomocisteinemia corelează cu retinopatia diabetică, în special cu cea proliferativă.

Legătura directă dintre hiperhomocisteinemie și bolile cardiovasculare este demonstrată. Majorarea nivelului plasmatic al homocisteinei cu 3 mkM/l contribuie la creșterea cu 10% a riscului de patologie coronariană și cu 20% a riscului de accident cerebral

[16]. Hiperhomocisteinemia provoacă stresul oxidativ, formarea radicalilor liberi, mediată de homocisteină prin activarea metaloproteinazelor, provocând remodelarea matricei extracelulare. Activarea metaloproteinazelor degradează membrana bazală endotelială [17]. Multe dintre fenomenele ce implică procesele de oxidoreducere, care sunt amplificate în hiperhomocisteinemie, duc la apariția leziunilor aterosclerotice.

Terapia enzimatică de substituție cu fermenți pancreatici (TESP) este recomandată de ghidurile internaționale în tratamentul IPE. Mai multe trialuri clinice au demonstrat că terapia de substituție ameliorează excreția grăsimilor cu masele fecale la pacienții cu IPE. 12 trialuri clinice randomizate au demonstrat că TESP reduce semnificativ excreția grăsimilor, comparativ cu placebo, dar nu o normalizează complet [3]. Este ameliorată calitatea vieții la acești pacienți [4].

IPE la pacienții cu diabet zaharat este, de obicei, ușoară sau moderată și rar decurge cu steatoze, însa acești bolnavi frecvent suferă de simptome gastro-intestinale, care le alterează calitatea vieții. O mare parte din aceste simptome sunt consecință a IPE și vor ceda sub TESP.

Există numeroase interacțiuni între maldigestia pancreatică, microbiota intestinală, inflamația intestinală [6]. Se impune o reevaluare a managementului maldigestiei pancreatice, luând în considerație nu doar TESP. Vitaminele liposolubile și micronutrienții ca zincul, seleniul ar trebui evaluați și administrați la necesitate.

Ghidul Român pentru Diagnostic și Tratament al Insuficienței Pancreatice Exocrine, elaborat recent, include diabetul zaharat în lista patologiilor ce reprezintă o indicație pentru evaluarea IPE (gradul de evidență C4). Totodată, este accentuat faptul că nu există un simptom care ar exclude sau ar confirma IPE. Prin evaluarea FEC1 se apreciază secreția pancreatică și testarea FEC1 este utilă în diagnosticarea IPE (B, 3b). Testele directe nu sunt potrivite pentru diagnosticul IPE și sunt rar folosite în practică. Testul respirator cu ¹³C-trigliceride este util, dar inaccesibil în practica medicală. Printre indicațiile directe ale terapiei enzimatică de substituție nu se regăsește diabetul zaharat [1].

Tratamentul de substituție cu enzime pancreatice este benefic pentru pacienții cu diabet zaharat și IPE diagnosticată. Bolnavii cu FEC-1 <100 mcg/g trebuie să primească enzime pancreatice în doza 40.000-50.000 U lipază la mesele principale. Eficacitatea și siguranța terapiei enzimatică de substituție au fost demonstrate în 4 trialuri randomizate, dublu-orb, placebo-controlate. Nu există un consens în ceea ce privește doza terapeutică. Ghidul

italian prevede doza de 25.000-40.000 U la mesele principale, Australia și Spania – 40.000-50.000 U, iar Germania – 20.000-40.000 U. Succesul tratamentului de substituție enzimatic poate fi evaluat prin reducerea cantității de grăsimi la examenul coprologic, reducerea simptomelor, creșterea masei corporale, ameliorarea valorilor nutrienților.

Necesitatea terapiei de substituție în IPE asimptomatică este în continuare pusă în discuție, lipsind trialuri clinice randomizate. Totuși, rezultatele mai multor studii încurajează utilizarea fermenților pancreatici chiar în absența steatozei și pierderii ponderale.

Pacienții cu diabet zaharat cu o durată îndelungată a bolii trebuie să fie investigați în vederea depistării IPE, deoarece lipsa simptomelor nu exclude prezența IPE.

Hiperhomocisteinemia cauzată de IPE ar putea fi considerată un factor de risc cardiovascular, posibil modificabil.

Tratamentul IPE, pe lângă multitudinea de beneficii pentru pacienții cu diabet zaharat, ar reduce riscul cardiovascular prin influența asupra unuia dintre factorii de risc cardiovascular.

Bibliografie

1. Gheorghe C., Seicean A., Saftoiu A.J. *Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency*. In: *Gastrointest. Liver Dis.*, 2015 Mar.; nr. 24(1), p. 117-123.
2. Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J. et al. *High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients*. In: *Pancreatology*, 2003; nr. 3, p. 395-402.
3. Taylor J.R., Gardner T.B., Waljee A.K., Dimagno M.J., Schoenfeld P.S. *Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010; nr. 31, p. 57-72.
4. Czako L., Takacs T., Hegyi P. et al. *Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis*. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2003; nr. 17, p. 597-603.
5. Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E., Luaces-Regueira M., Castiñeiras-Alvariño M., Nieto-García L., Iglesias-García J. *Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis*. In: *Pancreatology*, 2012; nr. 12, p. 305-310.
6. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R., Pearce C.B., Wilson J.S., Wray N.H. *Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations*. In: *Med. J. Aust.*, 2010; nr. 193, p. 461-467.
7. Teichmann J., Mann S.T., Stracke H., Lange U., Hardt P.D., Bretzel R.G., Klör H.U. *Parathormone levels and Vitamin D metabolism in female patients with various grades of fecal elastase 1 deficiency*. In: *Eur. J. Med. Res.*, 2008; nr. 13, p. 563-567.
8. Cesari M., Zanchetta M., Burlina A., Pedon L. *Hyperhomocysteinemia is inversely related with left ventricular ejection fraction and predicts cardiovascular mortality*

- in high-risk coronary artery disease hypertensives. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005 Jan.; nr. 25(1), p. 115-121. Epub 2004 Nov. 4.
9. Khandanpour N., Loke Y.K., Meyer F.J., Jennings B., Armon M.P. *Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis*. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2009; nr. 38(3), p. 316-322.
 10. Papatheodorou L., Weiss N. *Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia*. In: *Antioxid. Redox. Signal*, 2007 Nov.; nr. 9(11), p. 1941-1958.
 11. Groger G., Layer P. *Exocrine pancreatic function in Diabetes mellitus*. In: *Eur. J. Gastroent. Hepatol.*, 1995; nr. 7; p. 740-746.
 12. Dominiques-Muños J.E. *Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is indicated, what is goal and how to do it?* In: *Advances in Medical Sciences*, 2011, Vol. 56(1), p. 1-5.
 13. Selhub J. *Public health significance of elevated homocysteine*. In: *Food Nutr. Bull.*, 2008 Jun.; nr. 29 (2 Suppl), p. S116-S125.
 14. Audelin M.C., Genest J. Jr. *Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. In: *Atherosclerosis*, 2001; nr. 159, p. 497-511.
 15. Author Members of the Homocysteine Studies Collaboration: R. Clarke, R. Collins. *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis*. In: *JAMA*, 2002; nr. 288, p. 2015-2022.
 16. Shastry S., Tyagi S.C. *Homocysteine induces metalloproteinase and shedding of beta-1 integrin in microvessel endothelial cells*. In: *J. Cell. Biochem.*, 2004; nr. 93, p. 207-213.
 17. Asbjorn Mohr Drewes. *Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency*. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2013 November 14; nr. 19(42); p. 7258-7266.
 18. Raffaele Pezzilli, Angelo Andriulli, Claudio Bassi, Gianpaolo Balzano, Maurizio Cantore, Gianfranco Delle Fave, Massimo Falconi and the Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIC) Group. *Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2013 November 28; nr. 19(44), p. 7930-7946.
 19. Ewald N., Bretzel R.G. *Study Group: Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal-elastase-1 concentration. Results of a prospective multi-centre trial*. In: *Diab. Metab. Res. Rev.*, 2007; nr. 23, p. 386-391.
 20. Pandelis Fotiou, Athanasios Raptis, George Apergis, George Dimitriadis, Ioannis Vergados, and Panagiotis Theodossiadis J. *Vitamin Status as a Determinant of Serum Homocysteine Concentration in Type 2 Diabetic Retinopathy*. In: *Diabetes Res.*, 2014; 2014: 807209. Published online 2014 Jun 10.
 21. Губергриц Н. *Практическая панкреатология*. 2006; с. 269-311.

Natalia Porcoreanu, doctorandă,
Clinica Medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice,
Departamentul Medicina Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Te: 022-44-63-02
E-mail: nataliaporcoreanu@yahoo.com

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ В КОРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

**В. В. ХАРЧЕНКО, И.А. ЯКУБОВСЬКА,
Н.В. ХАРЧЕНКО, Г.А. АНОХИНА,**

Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и
эндоскопии Национальной медицинской академии
последипломного образования им. П.Л. Шупика,
г. Киев, Украина

Rezumat

Justificarea patogenetică a strategiilor terapeutice de corectare a dereglărilor metabolice la bolnavii de obezitate pe fundal de insulinorezistență

În articol este analizată legătura obezității cu insulinorezistența, totodată fiind prezentate căile patogenetice principale de corecție. Sunt prezentate noi date privind cercetarea patogenezei dereglărilor metabolice în obezitate, care presupun modificarea metodelor terapeutice. Un rol decisiv i se atribuie alimentației corecte, exercițiilor fizice și utilizării cofactorilor ce ameliorează metabolismul și reduc insulinorezistența.

Cuvinte-cheie: obezitate, sindrom metabolic, insulinorezistență, ficat, alimentație, activitate fizică, L-carnitină

Summary

Pathogenetic basis of therapeutic strategies for metabolic disorders correction in patients with obesity and insulin resistance

The article considers the relationship of obesity with insulin resistance phenomenon, and also shows the direction of the main pathogenetic correction. New data in the study of the pathogenesis of metabolic disorders in obesity, which involve changes in therapeutic interventions. At the same time played a leading role change in power, increased physical activity and the use of cofactors that improve lipid metabolism and reduce insulin resistance.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, liver, diet, physical activity, L-carnitine

Ожирение в настоящее время настолько распространено, что приняло характер эпидемии. За последние 10 лет число больных ожирением в США удвоилось и составляет 32% населения. Если темпы роста ожирения будут сохраняться, то к 2025 году 40% мужчин и 50% женщин Земли будут иметь избыточную массу тела или страдать ожирением. Среди населения экономически раз-

витых стран, по данным разных авторов, распространенность метаболического синдрома (МС) составляет от 25 до 40%.

В последние годы темпы роста ожирения в развитых странах Европы имеют тенденцию к снижению, благодаря пропаганде здорового питания и активного образа жизни. В странах Азии (Китай, Индия и др.), постсоветского пространства отмечается неуклонный рост ожирения, МС, сахарного диабета (СД), которые, по оценкам экспертов ВОЗ, занимают ведущее место среди причин смертности населения большинства стран. На сегодня регистрируется «омоложения» этой патологии. Так, частота развития МС у подростков и людей молодого возраста повысилась за последние годы в 1,5 раза, а наличие избыточной массы тела у детей в экономически развитых странах достигает 14% [1, 5, 11, 15].

Нарушения, присущие МС, длительное время имеют бессимптомное течение, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации сахарного диабета (СД) 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), гипертонической болезни, атеросклеротических поражений сосудов и других заболеваний, обусловленных нарушениями углеводного и липидного обмена. Согласно современным представлениям о регуляции метаболизма глюкозы и липидного обмена, при МС формируются два патофизиологических механизма, которые контролируют уровень гликемии: инсулинорезистентность (ИР) – снижение чувствительности к инсулину инсулинозависимых тканей и нарушение функции β -клеток поджелудочной железы. ИР рассматривается как нарушение физиологического ответа периферических тканей организма на действие инсулина при его достаточной концентрации. Основная биологическая роль инсулина заключается в регуляции обмен углеводов, жиров и белков [2, 4, 6, 9, 16, 19].

ИР является широко распространенным состоянием и согласно популяционным исследованиям, может иметь место у 10% лиц, без метаболических нарушений. Предполагают, что ИР имеет определенную генетическую основу, закрепленную в процессе эволюции. Согласно гипотезе о «экономный генотип», ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания в периоды, когда изобилия питания чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивала накопления энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В процессе естественного отбора закреплялись те гены, которые обеспечивали ИР и

накопления энергии. Гипотеза подтверждается в эксперименте на животных, которых подвергали длительному периоду голодания. Выживали только те животные, у которых была генетически опосредованная ИР. В современных условиях механизмы ИР, которые сохранились в генетической памяти человека продолжают «работать» на накопление энергии, что приводит к развитию ожирения [8, 13, 15, 20].

На доклинической стадии МС гипергликемия обусловлена снижением усвоения глюкозы мышечной и жировой тканью в результате первичной ИР и компенсаторной гиперпродукции глюкозы печенью. В ответ на гипергликемию для сохранения нормального обмена глюкозы повышается секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы. На втором этапе хроническая гипергликемия сопровождается глюкозотоксичностью, что способствует развитию снижения секреторной активности β -клеток поджелудочной железы [4, 6, 9, 16].

Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения и повышенная активность симпатической нервной системы. Подтверждена взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, ИР и нарушениями метаболизма. Также установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии. Этот простой и доступный показатель должен широко использоваться в медицинской практике для выявления групп повышенного риска и контроля за лечением. Он имеет более высокое диагностическое значение по сравнению с индексом массы тела (ИМТ).

Клинически наиболее важна потеря чувствительности к инсулину со стороны мышечной, жировой ткани и печени. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, имеет большую иннервацию, широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК). В печени СЖК вызывают развитие жировой инфильтрации печени, что препятствует связыванию инсулина гепатоцитами, вызывая развитие печеночной ИР. Сниженное поступление глюкозы в печень стимулирует глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Развитие стеатоза печени, и особенно стеатогепатита приводит к декомпенсации метаболических нарушений [2, 4, 6, 9, 11, 15].

Глюкоза из кишечника поступает с кровью воротной вены в печень. В печени большая часть глюкозы фосфорилируется с образованием глюкозо-6-фосфата. В гепатоцитах есть два фермента, которые катализируют процесс превращения глюкозы в глюкозо-6-фосфат – это гексокиназа и глюкокиназа [7, 17, 18].

При нормальной концентрации глюкозы в крови воротной вены превращения глюкозы в глюкозо-6-фосфата осуществляется под влиянием гексокиназы, а после употребления углеводной пищи возрастает активность глюкокиназы. Быстрое фосфорилирование глюкозы и задержка ее в печени предупреждает значительное повышение содержания глюкозы в крови. Активность печеночных ферментов гексокиназы (инсулинзависимый фермент) и глюкокиназы (инсулиннезависимый фермент) имеет значение для предупреждения как тощачковой так и постпрандиальной гипергликемии [7, 12, 19].

Периферические органы – жировая, мышечная ткань и печень – имеют неодинаковую чувствительность к инсулину. Жировая ткань в норме, и при МС имеет минимальную, печень – промежуточную, а мышечная ткань – максимальную ИР. В норме для подавления на 50% липолиза в жировой ткани необходимо около 10 МКОД / мл инсулина, для подавления на 50% продукции глюкозы печенью необходимо около 30 МКОД/мл инсулина, а для увеличения на 50% захват глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо повысить до 100 МКОД/мл. Поэтому в процессе развития нарушений углеводного обмена при ИР сначала выпадает функция захвата глюкозы мышечной тканью, затем испытывает негативное влияние гликогенсинтетическая функция печени и в последнюю очередь происходит снижение липолитической функции жировой ткани [6, 9, 11, 16].

В мышечной ткани СЖК конкурируют с глюкозой в цикле глюкоза-жирные кислоты, что уменьшает утилизацию глюкозы миоцитами. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, что приводит к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), вследствие чего глюкоза из печени поступает в кровоток [2, 4, 8, 13].

Долгое время имеется ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками

поджелудочной железы, что поддерживает углеводный обмен в норме. Впоследствии β -клетки не справляются с возросшей нагрузкой глюкозой, что приводит к постепенному истощению инсулиносекреторной способности β -клеток и клинической манифестации СД [6, 9, 11, 16].

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться при отсутствии соответствующих факторов окружающей среды: чрезмерного калорийного питания и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению СЖК и, следовательно, развитию ИР [8, 14].

Из факторов, которые играют первостепенную роль в развитии ИР следует назвать гиподинамию, избыточное потребление углеводов и жиров. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках. ИР можно обнаружить у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни. При этом следует подчеркнуть тот факт, что мышцы являются основными потребителями энергии в виде глюкозы и жирных кислот. При физических нагрузках потребление глюкозы мышцами может увеличиться в 20 раз [6, 9, 11, 16, 20].

Одним из органов, занимающих центральное место в обмене веществ является печень. Ферментные системы способны осуществлять регуляцию липидного обмена целого организма. Тесно связаны между собой процессы обмена жиров в печени и жировой ткани. При значительной физической нагрузке, стрессового состояния, а также голодание в жировой ткани стимулируются липолиз и высвобождение жирных кислот. Свободные жирные кислоты попадают в кровь и разносятся в другие органы и ткани. До 50% этих жирных кислот могут поглощаться печенью и использоваться для окисления до CO_2 и H_2O , образования кетонных тел или синтеза триацилглицеринов, фосфолипидов и эфиров холестерина [7, 12, 14].

Важным биосинтетическим путем в печени является липогенез. При этом жирные кислоты синтезируются быстро и в большом количестве из ацетил-КоА, источником которого может быть глюкоза и аминокислоты, не использованные для других функций, что имеет место при переизбытке [7].

Синтез жирных кислот стимулируется рядом регуляторных механизмов при поступлении в клетки глюкозы. Синтезированные жирные кислоты, а также жирные кислоты, которые попали в печень с пищи, и жирные кислоты, освобожден-

ные из жировых депо при мобилизации жиров, используются в гепатоцитах для синтеза жиров, фосфолипидов, эфиров холестерина, или окисляются. Характер преобразования жирных кислот зависит от уровня энергии в клетках печени и энергетических потребностей организма, концентрации жирных кислот в крови, интенсивности обмена во внепеченочных тканях [5, 13, 15].

В печени может храниться только ограниченное количество жиров (менее 1% массы органа), а их избыток выводится в кровь в составе ЛОНП. Последние поступают в капилляры внепеченочных тканей, где под действием липопротеинлипазы гидролизуются, и жирные кислоты утилизируются в клетках. Скорость секреции печенью ЛОНП соответствует скорости их потребления периферическими тканями.

Печень играет центральную роль и в обмене холестерина. В печени синтезируется около 80% холестерина организма. Биосинтез его регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Поэтому при попадании в организм значительного количества холестерина с пищей синтез его тормозится, и наоборот. Выводится холестерин из печени в составе желчи в кишечник. Вторая часть холестерина в печени идет на синтез желчных кислот. Синтез желчных кислот из холестерина регулируется по принципу отрицательной обратной связи, поэтому всасывание желчных кислот в кишечнике и поступления в печень является одним из механизмов регуляции синтеза холестерина [5, 7].

Таким образом, обменные процессы в нашем организме являются сбалансированной саморегулирующейся системой, направленной на обеспечение всех органов и систем энергетическими субстратами в зависимости от нужд каждого органа. Гиподинамия и избыточное питание на протяжении длительного времени являются основной причиной развития энергетического дисбаланса и метаболических нарушений. Для устранения ИР, нарушений углеводного и липидного обмена у больных с ожирением следует провести изменения потребления энергетических субстратов, улучшить их метаболизм, путем повышения физической активности, улучшения функционального состояния печени.

В лечении больных МС можно выделить три линии терапии:

Первая линия – это коррекция питания и физической активности:

Вторая линия – улучшение обменных процессов, путем назначения кофакторов ферментных систем:

Третья линия – назначение сопутствующей медикаментозной терапии, направленной на уменьшение симптомов заболевания и профилактики осложнений.

Среди всех линий основной является **первая линия**, остальные дополнительные. Без изменения образа жизни и питания средства второй и третьей линии не дадут необходимого эффекта. Об этом свидетельствуют данные о том, что несмотря на изобилие медицинских препаратов, человечество проигрывает борьбу с ожирением, МС, СД и другими заболеваниями избыточного питания. Опыт некоторых развитых стран Европы, а также Японии, Австралии, которые с помощью средств массовой информации, образовательных программ, смогли добиться понимания со стороны населения важности здорового питания, занятий спортом показывает тенденцию к уменьшению количества лиц с ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми катастрофами.

Основными принципам питания пациентов с МС является умеренное снижение энергетической ценности рациона, путем акцента в питании на нежирные сорта мяса, птицы, рыбы, яйца, бобовые, овощи, нежирные молочные продукты, блюда из цельно зерновых круп (гречка, кукурузная). В питании уменьшают количество жира и простые углеводы, включая фруктовые соки, мед и сладкие фрукты. С целью адаптации к здоровому питанию, изменения в рационе проводят постепенно. При этом рекомендуют увеличить физическую активность. В лечении не используются такие методы как голодание, диеты с калорийностью 1000 ккал/сутки и менее. Значительное ограничение калорийности рациона запускает режим экономии, усиливает жировую инфильтрацию печени, оказывает отрицательное влияние на мышцы.

Вторая линия – включает назначение кофакторов ферментов, участвующих в углеводном и липидном обмене. Это прежде всего витамины группы В.В условиях МС возрастает важность альтернативных путей утилизации глюкозы печенью, а именно стимуляция активности фермента глюкокиназы. Глюкокиназа катализирует фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата, при этом активность глюкокиназы в печени почти в 10 раз превышает активность гексокиназы (инсулинзависимый путь поступления глюкозы в печень) [6, 8].

Среди большого количества коферментов, которые оказывают влияние на метаболические процессы в печени, следует выделить витамин группы – биотин. На настоящее время установлено, что биотин входит в состав четырех основных ферментных систем, осуществляющих

в организме реакции карбоксилирования. Биотин принимает участие в карбоксилировании, декарбоксилировании, дезаминировании белков и углеводов, в обмене липидов. Биотин влияет на активность фермента глюкокиназы, катализирующей реакции фосфорилирования глюкозы, маннозы, фруктозы, глюкозамина, сорбитола. Глюкокиназа вызывает поглощение глюкозы из крови в печень посредством транспортеров типа GLUT2, активность которых не регулируется уровнем инсулина [7, 17, 18, 19].

Биотин, активируя глюкокиназу предупреждает активацию процессов глюконеогенеза, повышенного синтеза глюкозы, жирных кислот, что уменьшает жировую инфильтрацию печени, дислипидемию, снижает токсические влияния постпрандиальной гипергликемии, защищает микроциркуляторное русло, эндотелий сосудов, миелиновые волокна нервной системы, орган зрения от токсического действия глюкозы, сорбитола, фруктозы, галактозы, полиолов [17, 18, 21, 22].

При нарушениях углеводного и липидного обмена потребности в биотине повышаются, а употребление продуктов, богатых биотином чаще всего ограничиваются. Лидерами содержания биотина в 100 г продукта является свинья (250 мкг), говяжья печень (200 мкг), почки (180 мкг), яйцо желток (30 мкг), в то время как продукты, которыми питается, большинство пациентов с МС содержат мало биотина. Так, в мясе курицы содержание биотина составляет 6 мкг, телятины – 1,5-2 мкг, рыбе – 6-8 мкг, большинстве овощей и фруктах количество биотина еще ниже и колеблется от 0,5 до 2,5 мкг. Содержание биотина в зерновых несколько больше, однако потребление хлебобулочных изделий и каш ограничивают в рационе больных с ожирением, сахарным диабетом. Наиболее оптимальным в таких случаях является дополнительный прием витаминных комплексов, содержащих биотин. К таким препаратам относится медобиотин, который содержит 2500 мкг биотина [5].

Перспективным в лечении больных с ожирением является применение L-карнитина. В организме человека L-карнитин синтезируется в небольшом количестве в печени, а также в почках, из которых он транспортируется в другие ткани и органы. Для его синтеза необходимы две незаменимые аминокислоты – лизин и метионин, а также витамин С, витамин В3, В6, В12, фолиевая кислота и железо. При дефиците хотя бы одного из этих веществ эндогенный синтез L-карнитина снижается [7, 10, 11].

L-карнитин выполняет функцию транспортера длинноцепочечных жирных кислот в мито-

хондриальный матрикс и тем самым повышает скорость окисления жиров в митохондриях. В митохондриальном матриксе ацилкарнитин взаимодействует с CoA, в результате чего вновь образуется ацил-CoA, который в процессе β -окисления превращается в ацетил-CoA, участвующий в цикле трикарбоновых кислот и свободный карнитин. При дефиците L-карнитина жирные кислоты, не попав в митохондрии, накапливаются в цитоплазме клеток, где активируют процессы перекисного окисления липидов и деградацию клеточных мембран, а также блокируют перенос АТФ из митохондрий в цитоплазму [5, 7, 10, 11].

Снижение поступления карнитина вызывает нарушения утилизации углеводов, катаболизм некоторых аминокислот, дезинтоксикация органических кислот и ксенобиотиков. Удаление биогенных «шлаков», накапливающихся в митохондриях в результате окислительного распада жиров, а также ксенобиотиков – еще одна важная функция L-карнитина [7, 10, 11].

L-карнитин обладает также анаболическим эффектом, который осуществляется путем участия в метаболизме фосфолипидов и снабжение клеток ацильными остатками без расхода АТФ. Участие L-карнитина как в энергетическом метаболизме, так и в обмене фосфолипидов указывает на важнейшую роль этого соединения в поддержании жизнеспособности клетки. В ряде исследований было установлено, что L-карнитин в различных биологических системах оказывает защитное действие при апоптозе. Протективные свойства L-карнитина при апоптозе обусловлены ингибированием синтеза церамидов – мощных эндогенных промоторов клеточного апоптоза и активности каспаз, которые являются ключевыми медиаторами апоптоза. Нейрозащитный эффект L-карнитинат объясняется его митохондриотропными свойствами в клетках нервной ткани, богатой жирами [7, 10].

Дефицит карнитина на 10–20% ниже нормы проявляется клиническими проявлениями карнитиновой недостаточности. При карнитиновой недостаточности нарушается работа большинства органов и систем, однако в наибольшей мере страдает миокард с развитием кардиомиопатии, скелетные мышцы, центральная нервная система, развивается жировая инфильтрация печени.

Дефицит карнитина в тканях во многих случаях может быть связан с нарушением питания, поскольку его уровень в организме зависит не столько от эндогенного синтеза, сколько от поступления с пищей карнитина и аминокислотных предшественников его биосинтеза, а так же

некоторых витаминов. Установлено, что только около 10% общей потребности в карнитине удовлетворяется за счет собственного синтеза в организме. При этом для образования только 1 г карнитина необходимо около 30 г полноценного белка, содержащего лизин и метионин. Если диета содержит слишком малые количества карнитина и белка (без мясные рационы), то при высоком уровне энергетических потребностей развивается карнитиновая недостаточность. К развитию карнитиновой недостаточности приводят заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно синдром мальабсорбции, заболевания кишечника, парентеральное питание [5, 7, 10, 11, 12].

Норма потребления карнитина должна составлять не менее 20 мг на 1 кг массы тела. Приведенная норма имеет усредненный характер. Истинная потребность в карнитине зависит от возраста человека и определяется его соматическим состоянием. В ряде случаев потребность организма в нем существенно возрастает и может достигать до 3 г в день (например, у женщин в период беременности и кормления, спортсменов, больных сахарным диабетом, у пациентов с болезнями сердца и почек) [10, 11].

Фундаментальные исследования последних лет показали, что карнитин является одним из наиболее эффективных веществ, нормализующих энергетические процессы. Известно, что ожирение является заболеванием энергетического обмена, а причиной повышенной эктопии липидов в не жировых тканях (печень, миокард, мышцы, поджелудочная железа и др.) является снижение бета-окисления жирных кислот вследствие нарушения их транспорта в митохондрии. Существует мнение, что L-карнитин настолько важен для метаболизма жиров, что его сравнивают с ролью инсулина для метаболизма глюкозы.

Третья линия – назначение сопутствующей медикаментозной терапии, направленной на уменьшение симптомов заболевания и профилактики осложнений МС, включает препараты различных групп, которые применяются в зависимости от клинических проявлений заболевания и сопутствующей патологии.

Заключение

Патогенетическая терапия больных ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, прежде всего, включает коррекцию питания и мероприятия, направленные на снижение гиподинамии, а также использование микронутриентов, которые оказывают нормализующее влияние на углеводный и липидный обмена.

Библиография

1. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит. В: Пробл. эндокринолог., 2010; № 3, с. 47–51.
2. Генделека Г.Ф. *Превентивная диабетология*. Одесса: ВМВ, 2013, 608 с.
3. Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р. и др. *Особенности коррекции витаминного и минерального статуса у больных сахарным диабетом*. В: Журн. «Поликлиника № 2», 2007, с. 40–46.
4. Дедов И.И. *Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу*. В: Вестник РАМН, 2012, № 1, с. 7–13.
5. *Дієтологія* (підручник під ред. Харченко Н.В., Анохіна Г.А.). Київ, 2012, 526 с.
6. *Ендокринологія*. Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів. За ред. проф. П.М. Боднара. Вінниця: Нова Книга, 2010, 464 с.
7. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия*. М.: «Мир» БИНОМ Лаборатория знаний, 2009, 469 с.
8. Корнеева О.Н. *Регуляция чувствительности к инсулину: диета и физическая нагрузка*. В: Российские медицинские вести, 2007, № 2, с. 36–43.
9. Кравчук Н.А., Казаков А.В., Караченцев Ю.И. и др. *Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска*. Х.: Новое слово, 2010, 256 с.
10. Кузин В. М. *Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике)*. В: РМЖ, 2003, № 10.
11. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011, 808 с.
12. Сухоруков В.С. *К разработке рациональных основ энерготропной терапии*. В: Рациональная фармакотерапия, 2007, 89 с.
13. Staehr P., Hother-Nielsen O., Levin K. et al. *Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients*. In: *Diabetes*, 2001, Vol. 50, № 6, p. 1363–1370.
14. Bloomgarden Z. T. *Developments in diabetes and insulin resistance*. In: *Diabetes Care*, 2006, Vol. 29, p. 161–167.
15. Borch-Johnsen K., Wareham N. *The rise and fall of the metabolic syndrome*. In: *Diabetologia*, 2010; nr. 53 (4), p. 597–599.
16. Dall T.M., Zhang Y., Chen Y.J. et al. *The economic burden of diabetes*. In: *Health Aff.*, 2010, Vol. 29, № 2, p. 297–303.
17. Fernandez-Mejia C. *Pharmacological effects of biotin*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 424–427.
18. Gravel R.A., Narang M.A. *Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 428–431.
19. Mock D.M. *Marginal biotin deficiency is teratogenic in mice and perhaps humans: a review of biotin deficiency during human pregnancy and effects of biotin deficiency on gene expression and enzyme activities in mouse dam and fetus*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 435–437.
20. *Standards of medical care in diabetes — 2013*. American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*, 2013, Vol. 36 (Suppl. 1), S. 11–S.66.
21. Vilches-Flores A., Fernandez-Mejia C. *Effect of biotin upon gene expression and metabolism*. In: *Rev. Invest. Clin.*, 2005 Sep.–Oct.; nr. 57 (5), p. 716–724.

22. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. In: J. Nutr. Biochem., 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 441–445.
23. World Health Organisation (2009). *The challenge of obesity in the WHO European Region*. In: Am. J. Med., nr. 110, p. 260–268.

Харченко Вячеслав Викторович – доктор мед. наук, ассистент,
м.т. +380 97 421 37 77.

PROBLEMATICA STRICTURILOR IATROGENE ALE CĂII BILIARE PRINCIPALE ÎN PRACTICA CHIRURGICALĂ

Alexandru FERDOHLEB,
Catedra 2 Chirurgie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The problem of iatrogenic bile duct strictures in surgical practice

The aim of our study was to sensitize surgeons and gastroenterologists to the difficulties of settling iatrogenic benign biliary strictures.

Over the last 20 years, were hospitalized 228 patients and benign biliary strictures in the Clinic 1 2nd Department of Surgery of SMPU "N. Testemițanu". Clinical evaluation included several consecutive steps: 1) setting the ethiopatogenic diagnosis; 2) pre-operative decompression of the biliary tree; 3) reconstructive surgical act. In case of biliary strictures, following the cut of jaundice and biliary infection, bilio-digestive derivations have been performed according to the level of the obstacle, preferring the bilio-jejunal on isolated loop in Y a la Roux. The post-operative lethality was of 6 (2.63%) cases.

The iatrogenic biliary strictures of the biliary ducts have a complicated evolution, with many surgical interventions and hospital confinements. effort is needed in order to trace them timely and to prevent septic complications. In the first stage decompression of the biliary tree is performed and following the cut of the inflammatory process, bilio-digestive reconstruction is done.

Keywords: biliary strictures, hepaticojejunostomy, biliary duct

Резюме

Проблема ятрогенных стриктур желчных протоков в хирургической практике

Цель данного исследования заключалась в информировании хирургов, гастроэнтерологов о сложностях пре-

шения ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур желчных протоков.

За период последних 20 лет, на кафедре Хирургии № 2, клинической базе № 1 ГУМФ им. «Николае Тестемиțану» было госпитализировано 228 больных с ятрогенными повреждениями и рубцовыми стриктурами желчных протоков. Клиническое обследование пациентов включало несколько последовательных этапов: 1) этиопатогенетическая диагностика; 2) предоперационная декомпрессия желчевыводящих путей; 3) реконструктивная хирургия. В случаях желчных стриктур, после купирования желтухи и желчных инфекций, проводили реконструктивные операции, напрямую зависящие от уровня обструкции, предпочтительно гепатикоюнональные анастомозы на изолированной петле Roux. Послеоперационная летальность была отмечена в 6 (2,63%) случаях.

Ятрогенные повреждения имеют сложную эволюцию, с большим числом хирургических операций, требующие многочисленные госпитализации. Необходимо приложить усилия для своевременной диагностики и профилактики септических осложнений. На первом этапе предложено применить декомпрессию желчевыводящих путей, а после купирования воспалительного процесса, проводят реконструктивные операции.

Ключевые слова: стриктуры желчных протоков, гепатикоюно-анастомоз, желчный проток

Introducere

Odată cu prima colecistectomie efectuată în 1882 de Langenbuch, s-a deschis calea pentru leziunile iatrogene de cale biliară magistrală (LICBM). În 1899 s-a înregistrat prima reparație reușită a unei astfel de leziuni. De atunci, această tematică a fost larg dezbătută în articole și tratate de specialitate, atât în literatura internațională, cât și în cea națională.

Literatura de specialitate prezintă o abundență de date statistice și de interpretări și concluzii privitoare la incidența, factorii de risc și mecanismele de producere a leziunilor iatrogene de cale biliară, oferind totodată și recomandări pentru a preveni o astfel de de complicație majoră. În acest context, studiul nostru se axează pe ceea ce se întâmplă după ce leziunea a fost deja produsă și pe modalitatea chirurgicală de soluționare a stricturilor biliare [1-4].

Principiile tehnicilor chirurgicale, pe parcursul mai multor decenii, au fost aduse la o cizelare impresionantă. S-a standardizat și tehnica realizării colecistectomiilor, dar, în pofida acestui fapt, ponderea leziunilor căilor biliare rămâne constantă pe parcursul ultimelor decenii – 0,1-0.8% din cazuri. Colecistectomia clasică a fost un standard de aur în tratamentul colecistitei calculoase mai mult de 100 de ani. Promovarea pe scară largă a colecistectomiei laparoscopice a reaprins controversesele din chirurgia

clasică. Odată cu introducerea primei colecistectomii laparoscopice de Erich Mühe von Böblingen (Germania) în 1985, și apoi de P. Mouret (Franța) în 1987 în practica medicală, s-a constatat o ascensiune uimitoare a acestei tehnologii, care devine doar în câțiva ani un nou standard de tratament, acceptat unanim de toți. La moment se apreciază în țările dezvoltate un nivel de 95% de colecistectomii laparoscopice din totalul efectuat [5, 8, 9, 10].

Până la era laparoscopică, frecvența leziunilor cailor biliare, ca urmare a unei colecistectomii tradiționale, pe parcursul ultimelor decenii a fost un indice constant și era echivalent cu un caz la 300-500 operații (0,2-0,3%). Introducerea colecistectomiei laparoscopice a fost urmată de o creștere de 2-5 ori a frecvenței leziunilor iatrogene, fapt marcant mai ales în perioada de „învățare” a tehnicii laparoscopice. Această tehnică a mai schimbat și caracterul mecanismelor leziunilor cailor biliare și măbind gravitatea acestora. A crescut ponderea leziunilor înalte cu mare deficit de materie biliară. Au apărut leziuni motivate de efectul diatermocoagulării excesive. Am remarcat apariția leziunilor combinate atât a cailor biliare cât și a vaselor sangvine.

Condiții în care pot surveni traumatisme ale căii biliare principale:

- Cale de acces necorespunzătoare pentru intervenția pe calea biliară principală (6);
- Confuzia dintre canalul cistic și calea biliară principală subțire, pusă în tensiune secundar fracționării fundului vezicii biliare în colecistectomie;
- Ligatura cisticului împreună cu calea biliară principală subțire;
- Dezinserția canalului cistic la nivelul inserției sale în calea biliară principală;
- Disecția necorespunzătoare a canalului cistic acolat de calea biliară principală;
- Hemoragia intraoperatorie: din artera cistică, din vasele juxtacoledociene, când se execută dezlipirea canalului cistic de calea biliară principală, sau prin lezarea arterei hepatice drepte;
- Colecistectomiile dificile cu pediculită;
- Ligatura canalului hepatic și /sau a arterei hepatice drepte;
- Drenajul cu tub Kehr incorect plasat;
- Dilacerarea căii biliare principale în timpul extragerii unui calcul mare ce depășește coledocotomia;
- Nerecunoașterea unei fistule bilio-biliare [6, 7].

Cel mai frecvent, stenozele căii biliare principale afectează canalul hepatic și joncțiunea cistico-hepatică. Cea mai completă clasificare a stenozelor aparține lui H. Bismuth [2]:

Tipul 1. *Strictură joasă* (pediculară), cu bont biliar superior mai lung de 2 cm

Tipul 2. *Strictură mijlocie* (subhilară), cu bont biliar proximal mai scurt de 2 cm

Tipul 3. *Strictură înaltă* (hilară) lipsită de bont biliar, dar cu comunicare păstrată între ductele hepatice.

Aceste 3 tipuri mai sunt numite *leziuni pediculare ale căii biliare principale*.

Tipul 4. Strictura convergenței biliare datorată leziunilor radiculotrunculare, comunicarea dintre ductele hepatice fiind întreruptă prin dezvoltarea de țesut fibros. Tipul 4 prezintă două variante:

a) canalele hepatice sunt apropiate prin extremitățile lor când scleroza este localizată la zona de convergență;

b) canalele hepatice sunt îndepărtate când scleroza se extinde pe aceste canale.

Tipul 5. În cazul unor anomalii ale cailor biliare, ramura segmentară dreaptă poate fi separată de restul arborelui biliar prin strictură [3, 6, 9].

Forma și mărimea stenozei depind de gradul și de tipul leziunii inițiale. În urma unei ligaturi sau secțiuni, leziunile sclero-inflamatorii sunt puțin extinse. Dacă scleroza este consecința unor fistule biliare, a unor abcese subhepatice de vecinătate sau a reintervențiilor multiple, procesul va afecta calea biliară principală pe o lungime mai mare.

Obstrucția parțială sau totală a lumenului biliar, retracția bontului biliar și dilatarea suprastricturală reprezintă caracterele morfologice cele mai importante ale stenozelor biliare. Stenozele incomplete (necircumferențiale) păstrează un grad limitat de permeabilitate, cele complete, dezvoltând-se circumferențiar, suprimă permeabilitatea căii biliare. Stenozele pot fi asociate cu fistule ce apar din cauza stocării bilei în bontul biliar suprastenotic și creării unui traiect de drenaj. Retracția bontului biliar apare secundar procesului de scleroză. Bontul distal se retractează spre pancreas, iar cel proximal – spre hil [4, 5, 8, 9].

La nivelul canalelor biliare magistrale, după leziune se constată o creștere a diametrului de cale biliară supraobstacol, o îngroșare a peretelui canalicular, o majorare a numărului celulelor conjunctive proliferative și o creștere a de fibre elastice. Unul din aspectele importante relevante la nivelul canalului biliar este prezența infiltratului inflamator din perete. Ultimul este cel mai evident primele 3-4 săptămâni și care se ameliorează la a 3-a lună postoperatorie. Inflamația din perete apare la nivelul firului, clamei din perete și este lămurită prin prezența corpului străin, iar infiltratul neutrofilic din peretele ductal este sesizat la distanță de fir. Acest lucru este cauzat

de plaga de cale biliară și iritarea de către sărurile biliare din acumulările de bilă, de presiunea crescută endocolodociană. Acești factori declanșează un răspuns inflamator nespecific, similar unui infiltrat periportal din parenchimul hepatic. Aceste fenomene ne argumentează tactica de a recurge la o intervenție reconstructivă la o distanță de la actul lezional de cel puțin 3 luni, iar în unele situații – și de 6 luni postoperatorii [11].

În articolul de față prezentăm o analiză critică a experienței de peste 20 de ani a Clinicii *Chirurgie 2* a USMF N. Testemițanu. Încercăm să punem în lumină, pe lângă cifrele seci ale unor date statistice, suferința umană pe care o implică stricturile biliare iatrogene, precum și dificultățile de îngrijire și tratament pe care le implică.

Material și metode

În Clinica 1 Catedra 2 *Chirurgie* a USMF N. Testemițanu, în perioada ultimilor 20 de ani au fost spitalizați 228 pacienți cu LCBM și SBB. 95,28% pacienți au fost primar tratați și apoi transferați din alte servicii chirurgicale. Repartiția pe sexe a relevat o predominare evidentă a femeilor – 154 (67,54%) cazuri față de 74 (32,46%) bărbați. Vârsta pacienților a variat între 25 și 81 ani, alcătuind o medie de $53,18 \pm 1,58$ ani. Ponderea pacienților în etate a fost la nivel de 50% din tot lotul examinat. 56,3% din cei cu leziuni biliare au suferit o intervenție chirurgicală pentru o colecistită acută. 95% au prezentat leziuni biliare majore, clasele D-E după Strasberg.

Diagnosticul local al leziunilor iatrogene ale CBE s-a stabilit opacifiind direct sistemul biliar prin colangio-pancreaticografie endoscopică retrogradă (ERCP 80%), colangio-fistulografie (27,23%), iar la bolnavii cu rezecție gastrică – procedeul Billrot II în anamneză și în lipsa unei fistule externe recurgem la colangiografia percutanată transhepatică (CPT24 10,91%). În cazurile dificultăților informative ale ERCP sau CPT în lipsa unei fistule biliare, apelăm la biliscintigrafia dinamică și colangiografia prin rezonanță magnetică nucleară (11,27% cazuri).

Principiile evaluării diagnosticului etiopatogenetic urmate de noi au permis stabilirea următoarei repartiții a localizării stricturilor după Bismuth: tip I – 62 (27,22%) cazuri, tip II – 86 (37,72%) cazuri, tip III – 66 (30%), tip IV – 14 (5,08%) cazuri.

Conduita medico-chirurgicală a fost strict individuală în fiecare caz clinic. În complexul curativ a fost inclusă terapia intensivă de infuzii și corecție a funcției hepatice, terapia medicală antiinfecțioasă, decompresiunea miniinvasivă prin remedii endoscopice (drenarea nazo-biliară (9,39%), aplicarea stentării endoscopice (8,45%), dilatarea stenozei prin

balonașul Fogarthy (3,29%)) sau prin intermediul remediilor percutanate ale arborelui biliar (14,8%), cu realizarea actului chirurgical reconstructiv în condiții favorabile, cu risc minim de complicații posibile (figura 1).



Figura 1. Stentare endoscopică a CBP

Actualmente, stricturile biliare postoperatorii sunt soluționate prin intervenții reconstructive, formând diverse derivații biliodigestive. Derivațiile reconstructive subînțeleg formarea stomelor între porțiunea proximală a arborelui biliar și tractul digestiv. Experiența chirurgiei mondiale, ce se cunoaște de peste 100 de ani, a evoluat de la stomele cu duodenumul, stomacul, colonul la un standard recunoscut, și anume *derivațiile biliojejunale*. Ultimele au fost studiate aprofundat în ultimele decenii și-au demonstrat eficiența în reconstrucțiile biliare. În particular, a fost demonstrată superioritatea ansei jejunale a la Roux, cu brațul ei de peste 80 cm. Derivațiile cu ansa jejunale Roux devin un standard de aur pentru această chirurgie (figura 2).

Pacienții cu stricturi biliare postoperatorii necesită obligatoriu o reconstrucție biliodigestivă. Un factor major pentru stabilirea momentului reconstructiv este timpul ce a trecut de la ultima

intervenție. Reconstrucția biliară este realizată la un termen de 3-6 luni de la intervenția precedentă. Dar sunt situații când pacienții au trecut prin complicații septice majore, având drept urmare un proces inflamator de durată al spațiului subhepatic, fibroză locală nematurată. Aceste cazuri necesită deseori un termen mai mare de pauză, care poate ajunge până la 6 luni. Acest termen se va defini individual pentru fiecare pacient.

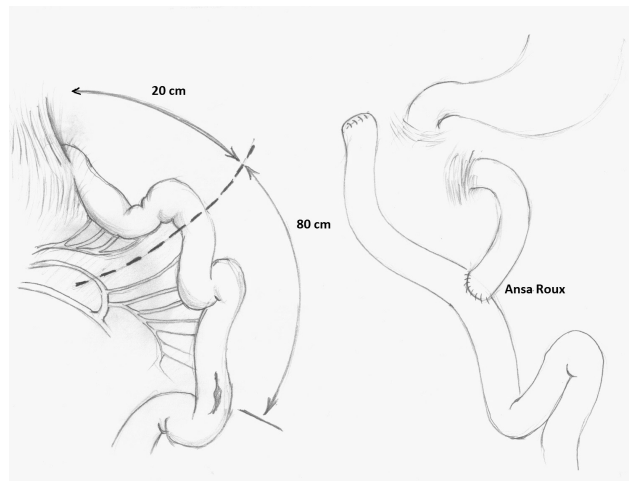


Figura 2. Ansa jejună Roux

Orice reconstrucție de cale biliară trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: a) excizia țesutului fibros din calea biliară proximală; b) realizarea unei anastomoze largi; c) prezența unei mucoase intacte, fără procese inflamatorii la toate 360° ale liniei de anastomoză; d) o bună vascularizare pe linia de sutură; e) lipsa tensiunii la linia de anastomoză. Orice chirurg trebuie să tindă ca aceste principii să fie respectate integral. La sigur că sunt și cazuri dificile, unde practic este imposibilă realizarea tuturor manipulațiilor. Este cert că excizia țesutului cicatricial și excluderea tensiunii la nivel de anastomoză pot fi obținute aproape întotdeauna.

În situațiile în care nu sunt respectate aceste principii, din motive de complexitate de caz, se recomandă de folosit tehnicile Hepp-Couinaud sau Smith Marlow. Aplicarea suturilor pe linia de anastomoză se va face, de regulă, termino-lateral față de ansă. Suturile atraumatice vor permite instalarea unei stome într-un plan. După finalizarea buzei posterioare, dacă calea biliară e mai mică de 15 mm, e necesar de drenat obligatoriu gura de anastomoză. Experiența ultimelor decenii a permis refuzul drenărilor de carcasă în „U”, ca fiind foarte traumatice, iar păstrarea lor îndelungată în arborele biliar facilitează colangita cronică și favorizează ciroza biliară. Folosirea acestora este foarte limitată și vizează cazurile în care este imposibil de aplicat o anastomoză funcțională, având un risc mare de stenoză la distanță. Actualmente sunt

în vogă drenările gurii de anastomoză cu efecte bune hidrodinamice și cu aplicare minim traumatizantă pentru arborele biliar. În experiența noastră, dăm prioritate procedurii Veolker. Folosim de regulă tuburi de silicon de dimensiuni 16 Fr. Durata aflării drenajului este individuală, de regulă nu depășește 6 săptămâni.

Pentru stricturile Bismuth tipurile I și II, o hepaticojejunostomie end-to-side, folosind canalul hepatic și ansa Roux, este deja o normă total recunoscută. În aceste situații de regulă dispunem de un bont destul de „lung”, care se ajustează bine la mucoasa intestinală. Chirurgul are o rezervă în manevrele de preparare a bontului hepatic comun, pentru a aplica suturile doar pe țesut sănătos. În cazul a 62 (27,2%) pacienți cu stricturi de tip I, am apelat la coledocojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată Roux.

La 35 pacienți am atestat o dilatare a coledocului de peste 2 cm și o situație favorabilă locală anatomică, ce ne-a permis de a ne abține de la drenajul transanastomotic. Pentru 86 (37,72%) cazuri de stricturi tip II, varianta tehnică de rezolvare a situației clinice a depins de prelungirea stricturii. Situația intraoperatorie ne-a impus aplicarea hepaticojejunostomiei termino-laterale cu ansa exclusă în Y a la Roux. Prezența dilatării ductului hepatic comun de peste 2 cm ne-a îngăduit să finalizăm intervenția fără drenaj transanastomotic în 36 de cazuri.

Pentru stricturile înalte Bismuth tipurile III și IV, realizarea hepaticojejunostomiei se confruntă cu faptul că bontul biliar are dimensiuni mici, un proces de fibroză major. Pentru așa situații a fost propusă tehnica Hepp-Couinaud. Intraoperatoriu se prepară marginea segmentului IV hepatic și ligamentul hepatogastric. În locul trecerii ligamentului hepatogastric în fascia glisoniană se formează plăcuța hilară.

Se prepară plăcuța hilară și prin intersecția ei se va ajunge la joncțiunea canalelor hepatice. Se va continua disecția pe canalul stâng, acesta fiind maximal dezgolit de țesuturi. Metoda se bazează pe faptul că canalul stâng, de regulă, este în afara parenchimului hepatic. Se va diseca țesutul fibros de la partea de jos a canalului hepatic comun. Bontul hepatic eliberat va permite realizarea metodei Petersen – introducerea în lumen a unei sonde metalice. Ultima va ușura la maximum evidențierea canalului stâng.

După aceasta, peretele anterior al ductului stâng se va inciza. Incizia se va începe de la joncțiunea canalelor în sus pe stânga. Manevra ne va permite să facem o gură de anastomoză adecvată după dimensiuni. Recurgem la o stomie latero-laterală cu suturi ordinare într-un singur plan. De regulă, aceste derivații înalte necesită obligatoriu o drenare a gurii de anastomoză. Drenarea se va face pe un termen de până la 6 săptămâni.

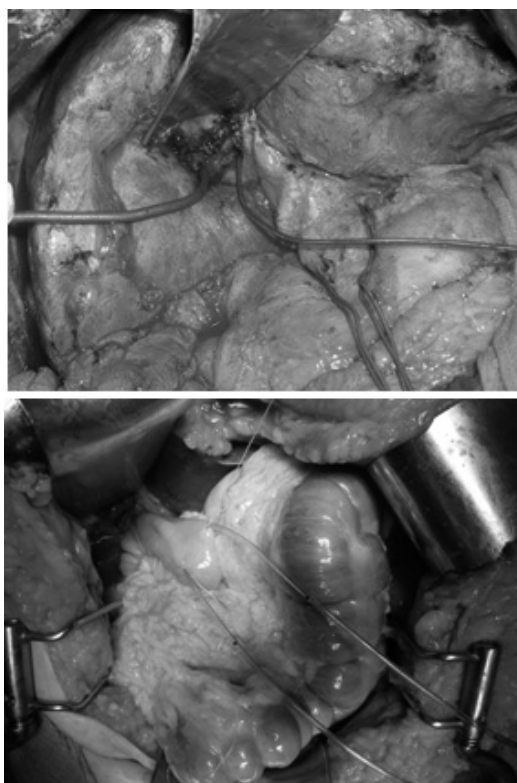


Figura 3. *Strictură Bismuth IV, imagini intraoperatorii*

De regulă, tehnica Hepp-Couinaud permite o afrontare ideală a mucoaselor și evită stricturele de anastomoză la distanță. În experiența noastră de 66 (30%) pacienți cu stenoze de tip III, modalitatea tehnică a fost în dependență directă de dimensiunea extremității proximale de la hilul hepatic și de gradul implicării lui în procesul cicatricial. Astfel, la 43 pacienți am recurs la aplicarea hepaticojejunostomiei termino-laterale pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o protejare transanastomotică după Voelker. La ceilalți 23 bolnavi am avut un bond sub 1 cm, cu un proces cicatricial major. S-a recurs la mobilizarea hilului hepatic, cu aplicarea unei hepaticojejunostomii hilare, prelungite pe ductul stâng, pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o drenare separată a ambelor ducturi hepatice după procedeul Veolker.

Cele mai dificile cazuri din punct de vedere tehnic au fost stricturele de tip IV – 14 (5,08%) cazuri (figura 3). Dificultățile erau sporite de procesul cicatricial fibros prezent, de lipsa ductului hepatic drept și stâng în procesul cicatricial. Tehnica utilizată a permis individualizarea pediculului hepatic, apoi identificarea și disecția arterei hepatice până în hil și secționarea plăcii hilare, pentru a putea individualiza hepaticul drept și stâng, cu identificarea și explorarea CBP cu exploratorul metalic. S-a recurs la montarea bihepaticojejunostomiei pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice după Voelker. Un principiu

de bază pentru aceste anastomoze a fost aplicarea suturii atraumatice de tip PDS-4/0, 5/0 într-un singur plan cu o afrontare minuțioasă a mucoaselor și excluderea totală a țesutului sclerotic inițial.

În toate cazurile, intraoperatoriu a fost prelevat material histologic din zona stricturii biliare. La microscopia optică am constatat următoarele modificări patomorfologice: celule conjunctive proliferative la nivel de strictură, țesut conjunctiv ce implică toate straturile peretelui coledocian, prezența unui număr mare de fibre elastice conjunctive, peretele de cale biliară îngroșat și schimbat cicatricial (figura 4).

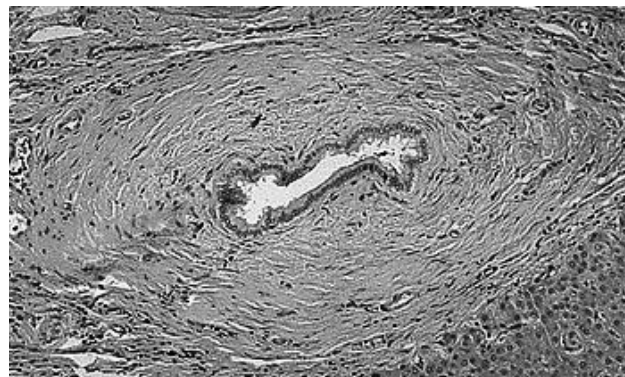


Figura 4. *Fibroză cu implicarea tuturor straturilor coledociene (colorație hematoxilin-eozin x 200)*

Un aspect important pentru actul chirurgical reconstructiv și pentru conduita postoperatorie este lipsa sau prezența infiltratului inflamator peribiliar și nemijlocit din peretele biliar. Prezența locală a fenomenelor necrotico-inflamatorii, a inflamației locale de gradul 2 după indicele Knodell este o premisă pentru un rezultat postoperatoriu modest, cu o eventuală complicație la distanță.

Rezultate obținute

Stricturele iatrogene ale căilor biliare sunt benigne doar histologic, altfel ele au un caracter clinic asemenea maladiilor maligne: tendință spre progresie, sunt severe prin răsunetul lor general, dificil de corectat chirurgical și cu tendință de recidivă, sunt prezente complicații severe postoperatorii. De aceea, menționăm că prima intervenție reconstructivă trebuie să fie radicală, rezolvând strictura.

În perioada postoperatorie am determinat complicații în 14 (6,14%) cazuri. La 10 (4,39%) pacienți erau prezente supurații postoperatorii, care au fost soluționate prin asanare chirurgicală; 4 (1,75%) cazuri de dehiscență parțială anastomotică, cauzată de deficiențele tehnice intraoperatorii, prezența inflamației țesuturilor și a angiocolitei, care au fost rezolvate conservativ, grație aplicării drenării transanastomotice și drenării de siguranță a spațiului subhepatic. Letalitatea postoperatorie a fost de 6 (2,63%) cazuri, fiind cauzată de progre-

sarea insuficienței hepatice pe fond de angiocolită acută.

Evaluarea clinică postoperatorie de perspectivă a inclus: 1) latura psihoafectivă; 2) latura socială; 3) starea funcțională a sistemului hepato-biliar, apreciat pe baza testelor funcționale ale ficatului, sonografiei, iar în cazurile suspecte sonografic la obstrucție mecanică efectuăm colangigrafia prin rezonanță magnetică nucleară și scintigrafie secvențială hepato-biliară.

Evaluarea rezultatelor la distanță a fost posibilă pe un lot de 174 (76,3%) de pacienți. Pentru evaluare am aplicat un test standardizat de tipul Euro-Qo1 și SF-36. În baza rezultatelor obținute, am delimitat pacienții în 3 grupuri clinice: 1 grup a inclus 133(76,4%) de bolnavi cu rezultate bune; în grupul doi – 29 (16,67%) de bolnavi cu rezultate satisfăcătoare; grupul trei – 12 (6,9%) bolnavi cu rezultate nesatisfăcătoare. Rezultat bun a fost fixat la pacienții cu reabilitare completă somatică, psihologică, sociofamiliară și funcțională a sistemului hepato-biliar. În grupul doi am stabilit în dimensiunea somatică persistența durerilor periodice la 29 (16,67%) de pacienți, a semnelor dispeptice – la 18 bolnavi. Sonografic s-a stabilit doar semne de hepatomegalie în 14 cazuri.

Grupul trei s-a manifestat prin apariția icterului obstructiv și angiocolitei cu evoluția spre stări septice. În 4 cazuri a debutat icterul mecanic, motivat de calculul firului de sutură a liniei de anastomoză. Am recurs la revizia anastomozei cu hepaticolitomie. Evoluția clinică postoperatorie a fost satisfăcătoare. Alți 7 pacienți au prezentat tablou de icter mecanic tranzitoriu, motivat de strictura gurii de anastomoză. Am efectuat rehepaticostomie cu ansa exclusă în Y a la Roux, cu drenare separată a ambelor canale hepatice. Și un singur caz a fost prezentat de refluxul enterobiliar, cu evaluarea unei colangite de reflux grave. Situația e motivată de ansa jejunală a ansei Roux sub 60 cm, ce a necesitat o reconstrucție în ansă cu brațul de 80 cm. Evoluția clinică în toate cazurile a fost satisfăcătoare. Aplicarea unui program unic de evaluare postoperatorie, bazat pe testele Euro-Qo 1 și SF-36, în experiența noastră a asigurat îmbunătățirea considerabilă a rezultatelor tratamentului chirurgical, precum și lichidarea efectivă și calitativă a complicațiilor survenite în perioada tardivă.

Discuții

Stricturile iatrogene ale căilor biliare magistrale sunt caracterizate de un grad mare de severitate, cu tendință de localizare proximală în creștere pe parcursul ultimilor ani. Majoritatea intervențiilor

reparatorie asupra căilor biliare și de drenaj temporar necesită o nouă intervenție de reconstrucție biliodigestivă [1, 4, 5, 9].

Repararea leziunilor biliare ridică probleme deosebite în raport cu tipul și localizarea acestora. Este important de remarcat faptul că recunoașterea și repararea imediată sau timpurie a lor scade mult rata morbidității și mortalității postoperatorii. Metodele de reparație a unor astfel de leziuni sunt reconstructive, de substituție a defectului lezional, de plastie bilio-biliară și de drenaj adecvat extern. În situația unei leziuni laterale sau arsuri electrice, sutura orificiului și drenajul transcistic soluționează problema. Asocieră unei stentări endoscopice permite o consolidare a soluționării acestei probleme. Secțiunea totală a CBP impune rezolvarea pe cale deschisă. În funcție de localizare, se pot folosi mai multe metode: sutura termino-terminală cu un eventual drenaj, plastia CBP pe tubul de drenaj Kehr, implantarea primară a CBP în ansa jejunală a la Roux [3, 6, 7, 9].

Pentru realizarea actului chirurgical reconstructiv se iau în considerație obligatoriu următorii factori intraoperatorii: sediul stricturii, extinderea stricturii, gradul de dilatare, gradul afectării sclero-inflamatorii a extremității proximale a hepato-coledocului, prezența sau lipsa unei fistule biliare externe, prezența afecțiunilor supurative locale [3, 4, 5, 8, 10, 11].

Reconstrucția biliodigestivă, bazată pe ansa jejunală a la Roux, s-a adeverit ca un remediu de bază în această patologie dificilă. Este o anastomoză delicată, ce folosește un component biliar implicat în proces sclero-fibros. Se folosesc preparări minuțioase, ce permit utilizarea unui sector de CBP lipsită de scleroză, cu un perete intact. Firele se aplică în suturi ordinare, într-un singur plan de tip PDS- 4/0, 5/0, urmate de instalarea drenajului transanastomotiv protectiv.

Actul chirurgical reconstructiv e posibil de realizat cu succes doar în situațiile în care procesele active de inflamație locală și de focare septice lipsesc. E important de a recurge la reconstrucție la cel puțin 3 luni de la iatrogenie. În această perioadă trebuie ca pacienții să aibă asigurat un drenaj adecvat al bilei intrahepatice fie prin fistulă externă, fie prin stentare internă. În mai multe studii s-a demonstrat că, având o asanare ideală și un drenaj adecvat al bilei din zona de leziune, numai atunci vom putea ajunge la o pregătire adecvată a canalelor biliare pentru actul reconstructiv [5, 7, 11].

Concluzii

Stricturile iatrogene biliare reprezintă o filă dificilă a chirurgiei contemporane. Ele conduc

la un număr mare de intervenții chirurgicale sau miniinvazive, cu reinternări frecvente. Complicația prognostică cea mai gravă este peritonita biliară cu sepsisul biliar. Ea conduce la tratamentul etapizat al patologiei: bypassul biliodigestiv și mai apoi reconstrucția biliară.

Actul chirurgical reconstructiv poate fi realizat doar în condiție de soluționare a inflamației locale și a complicațiilor septice locale. Un termen optim de maturare a țesutului cicatricial al căilor biliare și de stopare a inflamației locale este de 3-6 luni. Orice persistență a proceselor inflamatorii locale sau a complicațiilor septice locale inevitabil va duce la complicații severe în perioada postoperatorie și la o derivație biliodigestivă compromisă.

Tratamentul chirurgical al stricturilor iatrogene biliare este în raport direct cu nivelul localizării. Pentru stricturile de tip I este optimă coledocojejunostomia termino-laterală cu ansa izolată în Y a la Roux. Pentru cele de tip II, soluția constă în coledocojejunostomia pe ansa izolată în Y a la Roux, iar în situațiile în care avem o extindere a stricturii în sus destul de importantă, am recurs la hepaticojejunostomie pe ansa izolată în Y a la Roux. La pacienții cu stenoze de tip III se recurge la hepaticojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată în Y a la Roux, cu o protejare transanastomotică separată a ductelor hepatice drept și stâng. Pentru stricturile de tip IV este preferată aplicarea bihepaticojejunostomiei pe ansa izolată Roux și drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice.

Evaluarea postoperatorie la distanță a calității vieții acestor pacienți este absolut necesară. Având un program bine ajustat, vom putea evita în timp util cele mai serioase complicații posibile. În baza acestor studii vom putea asigura o mai bună reintegrare socială a acestor pacienți.

Bibliografie

1. Angelescu N., Bordea A., Popa E., Jitea N., Burcos T., Mircea N. *Leziuni iatrogene ale căilor biliare*. În: Chirurgia, 2003, nr. 98, p. 9.
2. F. Turcu, C. Dragomirescu, S. Pletea, B. Bănescu. *Problematika leziunilor iatrogene de cale biliară principală, sau o imagine a unui vârf de aisberg*. În: Chirurgia, 2011, nr. 2(106), p. 187-194.
3. Henri Bismuth. *Biliary stricture: classification based on the principles of surgical treatment*. In: World J. Surg., 2001, Vol. 25, p. 1241-1244.
4. Hotineanu V., Ferdohleb A., Hotineanu A. *Managementul chirurgical în stricturile benigne ale căilor biliare extrahepatice*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr. 4(27), 2010, p. 23-27.
5. Lillemo K.D. *Benign post-operative bile duct strictures*. In: Baillieres Clin. Gastroenterology, 1997, nr. 11, p. 749.
6. Miguel Angel Mercado, Ismael Dominguez. *Classification and management of bile duct injuries*. In: World J. Gastrointest. Surgery, 2011 April 27; nr. 3(4), p. 43-48.
7. Schwartz D.A., Petersen B.T., Poterucha J.J. *Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation*. In: Gastrointest. Endosc., 2000 Feb.; nr. 51(2), p. 169-174.
8. Tocchi A., Mazzone G., Liotta G. *Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting*. In: Arch. Surg., 2000 Feb.; nr. 135(2), p. 153-157.
9. William R. *Jarnagin, Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 2-Volume Set, 5th., 2012, p. 616-669.
10. Ничитайло М.Е., Скумс А.В. *Хирургическое лечение поврежденных и стриктур желчных протоков после холецистэктомии*. В: Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского, 2008 г., т. 3, № 3, с. 71-76.
11. Marius-Horațiu Stanca. *Stenozele căilor biliare extrahepatice*. Cluj-Napoca, 2011, p. 26.

Alexandru Ferdohleb,

Catedra 2 Chirurgie

Tel.: 79401361

E-mail: alexandru.ferdohleb@gmail.com

**RECENZIE LA MONOGRAFIA HEPATITELE
CRONICE ȘI ALTE FORME ALE BOLILOR CRONICE
DIFUZE ALE FICATULUI (SCREENINGUL
PROFILACTIC, FRECVENȚA, FACTORII DE
RISC, DIAGNOSTICUL CLINICO-PARACLINIC ȘI
STATUTUL HORMONAL, TRATAMENTUL).
AUTOR – IULIANA LUPAȘCO**

Zinaida ANESTIADI, dr. hab. med., profesor universitar,
Catedra Endocrinologie, IP Universitatea de Medicină și
Farmacie N. Testemițanu

Monografia recenzată abordează o tematică actuală, importantă, dar și dificilă. Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF) reprezintă una dintre problemele majore ale hepatologiei moderne.

Hepatitele cronice (HC) constituie o serioasă problemă de sănătate publică oriunde în lume. Evoluția frecvent asimptomatică a HC duce la diagnosticare întârziată și, respectiv, la tratament tardiv. În țara noastră, indicele mortalității prin ciroză hepatică (CH) este unul dintre cele mai înalte din lume, Republica Moldova ocupând primul loc în Europa. Cirozele hepatice reprezintă a treia cauză de deces în structura mortalității populației adulte din RM, după patologia cardiovasculară și cea oncologică. Apariția CH, în lipsa unui tratament adecvat și inițiat la timp, favorizează progresarea maladiei, cu dezvoltarea complicațiilor fatale. Autoarea prezintă datele actuale privind răspândirea hepatitelor cronice și cirozelor hepatice în lume și în Republica Moldova.

Monografia este structurată în stil clasic și conține toate compartimentele necesare: introducere, 8 capitole, discuții, concluzii și recomandări practice. Într-un limbaj profesional și analitic sunt descrise actualitatea temei și gradul de studiere a acesteia, scopul și obiectivele propuse, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Conținutul monografiei este în concordanță cu scopul și reflectă obiectivele care corespund scopului trasat.

Scopul de bază al cercetării a fost studierea frecvenței HC și a altor patologii hepatice și extrahepatice la examinarea profilactică a populației adulte din diferite regiuni ale RM. Studiarea indicilor sindroamelor hepatice de laborator de bază și a profilului hormonal în HC și alte forme de BCDF a fost realizată pentru o înțelegere mai bună a mecanismelor patogenetice de apariție a acestora. Pentru atingerea scopului, autorul și-a propus 12 sarcini. Pentru realizarea acestora a fost aplicat un screening clinico-paraclinic, cu examinarea a 1451

de persoane (ce se considerau practic sănătoase). Accentul a fost pus pe prezența factorilor de risc în dezvoltarea BCDF.

Un capitol important pentru medicul-clinician este cel care descrie diverse metode de laborator și instrumentale de diagnostic. Este bine-venită îmbinarea analizei bibliografice a sindroamelor hepatice de laborator de bază cu datele proprii, obținute la examinarea profilactică a populației. De remarcat valoarea practică a anchetei (protocol) special elaborate de autor, ce conține etapele de efectuare a studiului. S-au examinat indicii de bază ai sindroamelor de citoliză, colestază, imunoinflamator și hepatopriv. În urma examinărilor au fost depistați 593 bolnavi cu BCDF, 723 bolnavi cu patologie extrahepatică și 133 persoane practic sănătoase. În toate grupurile de bolnavi și în lotul de control a fost studiată influența sexului, vârstei, masei corpului asupra frecvenței BCDF.

Este de menționat studierea unor mecanisme patogenetice implicate în starea funcțională a ficatului, în activitatea fermentativ-metabolică și imunologică a ficatului. Este amplă revista literaturii privind rolul hormonilor în organismul persoanei sănătoase, influența lor asupra proceselor metabolice de bază. Sunt prezentate date referitor la reglarea hormonală a enzimelor, fosfatazei alcaline, catalazei, succinatdehidrogenazei, citocromoxidazei. Datele din literatura de specialitate ce țin de reglarea hormonală a fermenților sunt însoțite de rezultatele propriilor cercetări, urmate de discuții. Sunt prezentate rezultatele studierii hormonilor hipofizari, ai suprarenalelor, hormonilor sexuali. În monografie este reflectată funcția glandei tiroide, a părții endocrine a pancreasului.

Interacțiunea anumitor hormoni cu indicii sindroamelor hepatice de bază are o importanță majoră. Autorul a elaborat criterii de diagnostic diferențial al HC cu alte forme de BCDF și cu persoane sănătoase, conform indicilor sindroamelor hepatice de bază și profilului hormonal. Rezultatele prezentate demonstrează că, în diferite forme de BCDF, profilul hormonal are particularitățile sale, care pot determina evoluția patologiei hepatice.

În monografie sunt prezentate datele de literatură și datele proprii privind rolul acidului ursodeoxicolic în tratamentul HC și al altor forme de BCDF. Fiecare subcapitol se finalizează cu concluziile respective.

Algoritmele de diagnostic și profilaxie în HC și steatoza hepatică, prezentate de autor, sunt importante pentru medicul-clinician. Sunt prezentate aspectele diagnosticării patologiei hepatice, rolul hormonilor în reglarea proceselor metabolice de

bază din organism. Pentru o înțelegere mai bună a materialului prezentat, lucrarea este ilustrată cu tabele, diagrame, desene.

Monografia prezintă valoare științifică: pentru prima dată în Republica Moldova a fost examinat un lot reprezentativ, vast de persoane care se considerau practic sănătoase, ceea ce a permis determinarea prevalenței HC și a altor forme de BCDF, evaluarea cauzelor ce au condus la dezvoltarea acestor boli și aprecierea particularităților clinice și de laborator. Au fost elucidați factori suplimentari cu rol în apariția insulinorezistenței în BCDF, implicarea axului hipofiză – suprarenale – glanda tiroidă – gonade în formarea patologiei hepatice. Au fost determinate particularități de diagnostic diferențial al HC cu alte forme BCDF în baza parametrilor metabolici-hormonali. A fost demonstrată eficacitatea preparatelor AUDC în tratamentul hepatitelor cronice.

Este de menționat și semnificația practică a lucrării. Examinarea complexă – prin metode clinice și paraclinice – a persoanelor aparent sănătoase (1451) a permis determinarea prevalenței adevărate a HC și celor mai răspândite BCDF. A fost stabilit rolul factorilor de risc exogeni și endogeni în apariția HC și a altor forme de BCDF. Au fost elaborate cele mai informative metode de diagnostic de laborator pentru diverse forme de BCDF; criteriile de diagnostic diferențial al HC și a altor BCDF. A fost elaborată schema diagnosticului diferențial al tulburărilor echilibrului hormonal în HC cu alte forme de BCDF.

A fost demonstrată eficacitatea AUDC și este recomandată ca tratament suplimentar în HC. Datele prezentate au permis evidențierea unui șir de factori de risc prezenți la persoanele examinate, care ar putea favoriza progresarea maladiilor hepatice.

Prin metoda de lucru adoptată, materialul clinic bogat, minuțiozitatea efectuării cercetărilor și expunerea materialului din această monografie, rigurozitatea înregistrării și interpretării datelor obținute, dna Lulianna Lupașco a dat dovadă de spirit de cercetător și bogată experiență profesională. Datele științifice concentrate în lucrare reflectă un volum enorm de muncă și un efort sistematic, cunoștințe profunde și responsabilitate. Lucrarea este bine documentată. Rezultatele obținute sunt îmbinate cu datele literaturii de specialitate, clar expuse și concludente. Concluziile rezultă logic din conținutul lucrării și corespund esenței scopului și obiectivelor trasate. Recomandările practice sunt bine formulate și argumentate, fiind deosebit de importante pentru medicii-practicieni. Monografia conține date de importanță teoretică și practică efectivă, marcând un nou pas în diagnosticul și tratamentul BCDF.

Considerând maniera științifico-practică a monografiei, aceasta se califică ca una relevantă, în special pentru Republica Moldova, cu aport cert în studiul patologiei hepatice. Monografia este actuală, sistemică și asigură condițiile unei lucrări științifico-practice de valoare.