

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(68)/2016

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)

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 Țăbârână

Teodor Țârdea

Brigitha Vlaicu (Timișoara)

Ana Volneavski

Victor Vovc

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

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

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

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

Adresa redacției:

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

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*

Departamentul *Medicina Internă*,
disciplina *Gastroenterologie*,
USMF *Nicolae Testemițanu*



Asociația Medicală
Hepateg



Laboratorul Științific de
Gastroenterologie,
USMF *Nicolae Testemițanu*



**CONFERINȚA NAȚIONALĂ
DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ
*ACTUALITĂȚI ÎN GASTROENTEROLOGIE ȘI
HEPATOLOGIE***

16 iunie 2016

Chișinău

COMITETUL DE ORGANIZARE

Local: Sala de Conferințe, Garden Palace, str.Vasile Alecsandri, 8, Chișinău

Președinți de onoare: Ministrul Sănătății al RM **Ruxanda Glavan**
rectorul USMF *Nicolae Testemițanu*, academician al AȘM,
dr. hab. med., profesor universitar **Ion Ababii**

Președinte: șef disciplină *Gastroenterologie*, dr. hab. med., profesor universitar,
Om emerit, **Vlada-Tatiana Dumbrava**

Secretari științifici: șef Laborator de Gastroenterologie, dr. med.,
conferențiar cercetător, **Iulianna Lupașco**
dr. med., conferențiar cercetător **Natalia Taran**

Comitetul organizatoric:

Disciplina <i>Gastroenterologie</i> :		Laboratorul Științific de Gastroenterologie:	
Dr. hab. med., conf. univ.	Svetlana Țurcan	Dr. med., conf. cercet.	Inna Vengher
Dr. med., conf. univ.	Nicolae Proca	Cercetător științific	Gheorghe Harea
Dr. med., conf. univ.	Liudmila Tofan-Scutaru	Cercetător științific	Elena Chirvas
Dr. med., conf. univ.	Elina Berliba	Cercetător științific	Tatiana Ghelimici
Dr. med., conf. univ.	Iurie Moscalu	Cercetător științific	Elena Berezovscaia
Dr. med., conf. univ.	Adela Țurcanu	Laborant superior	Anatolie Gribiniuc
Dr. med., conf. univ.	Angela Peltec	Secretari:	Daniella Lupașco
Dr. med., asist. univ.	Lucia Cobâlțean		Natalia Ivanova
Doctorand	Alina Jucov		
Medici-rezidenți:	Ecaterina Cebanu		
	Veronica Cumpătă		
	Ludmila Răileanu		
	Cristina Ursachii		
	Diana Ghercavi		
	Alina Luchian		
	Ana Mocanu		
	Alina Pavalachi		
Secretari:	Marina Ionașcu		
	Alina Tocan		
Șef secție <i>Gastroenterologie</i>	Raisa Tănase		
Șef secție <i>Hepatologie</i>	Maria Cojuhari		
Medic gastrolog	Silvia Bârca		

Telefoane de contact:

022205539, 022729030,
022205540, 069363245
069137254, 079257616

CUPRINS

GASTROENTEROLOGIE

SVETLANA AGACHI, LILIANA GROPA, OXANA BUJOR,
RODICA USATÎI, LILIA ȚARAN
Afectarea sistemului digestiv la pacienții cu sclerodermie
sistemică..... 8

RODICA BUGAI
Expresia mutației N34S a genei inhibitorului pancreatic de
secreție a tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din
Republica Moldova..... 10

EUGEN COBÎLEANSCHII
Dependența hemodinamică de indicii
secreției gastrice și motilității gastroduodenale
în ulcerogeneză..... 13

ALINA JUCOV, SVETLANA ȚURCAN
Dinamica frecvenței și spectrului patologiei
la pacienții cu colită ulcerativă pe parcursul a 15 ani
în Republica Moldova..... 16

NATALIA LOGHIN-OPREA, SNEJANA VETRILĂ, LUCIA MAZUR-
NICORICI, MINODORA MAZUR
Manifestările gastrointestinale ale miopatiilor inflamatorii
idiopatice..... 19

MARIA PAȘALÎ, LUCIA MAZUR-NICORICI, VICTORIA
SADOVICI-BOBEICĂ, MINODORA MAZUR
Manifestările gastrointestinale în Lupusul eritematos
sistemic timpuriu..... 22

VICTORIA SADOVICI-BOBEICĂ
Afectarea sistemului digestiv la pacienții cu lupus eritematos
sistemic..... 25

LILIA SCUTELNIC, VASILE CABAC
Incidența refluxului laringo-faringian printre pacienții cu
patologie laringiană hiperplazică..... 29

SVETLANA ȚURCAN, ALINA JUCOV, VITALIE ȚURCAN, SILVIA
BÂRCA, RAISA TANASE
Afectările asociate cu bolile inflamatorii
intestinale..... 32

HEPATOLOGIE

ELINA BERLIBA, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, ANGELA
PELTEC, DIANA GHERCAVI, VICTORIA RUSANOVSCI
Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice..... 35

ALEXANDRU BOTIZATU, VICTOR COJOCARU, DORIANA
COJOCARU, SERGIU URSUL
Disfuncția hepatică la pacienții cu tetralogia Fallot supuși
corecției chirurgicale..... 38

DORIANA COJOCARU, ALEXANDRU BOTIZATU, VICTOR
COJOCARU, CORINA GUTIU
Anestezia pentru un pacient cu boala Wilson.
Caz clinic..... 42

DORIANA COJOCARU, VICTOR COJOCARU, VIRGILIU GUȚAN,
SERGIU URSUL, ALEXANDRU BOTIZATU, NADEJDA DIMA
Insuficiența hepatică fulminantă toxică-alergică
indusă de medicamente, rezolvată prin transplant hepatic.
Caz clinic..... 45

INNA VENGER, LUDMILA CONDRĂȚCHI, IULIANNA
LUPAȘCO, DANIELLA LUPAȘCO
Aspecte nutriționale în encefalopatia hepatică..... 48

CONTENTS

GASTROENTEROLOGY

SVETLANA AGACHI, LILIANA GROPA, OXANA BUJOR,
RODICA USATII, LILIA TARAN
Affection of the digestive system in patients with systemic
scleroti..... 8

RODICA BUGAI
The expression of N34S mutation in pancreatic secretory
trypsin inhibitor gene in the patients with chronic pancreatitis
from the Republic of Moldova..... 10

EUGEN COBILEANSCHII
Dependence on hemodynamic parameters of gastric secre-
tion and motility in the development of gastroduodenal ulcer
disease..... 13

ALINA JUCOV, SVETLANA TURCAN
Dynamics of frequency and spectrum of liver
pathology in ulcerative colitis in Republic of Moldova
during 15 years..... 16

NATALIA LOGHIN-OPREA, SNEJANA VETRILA, LUCIA MAZUR-
NICORICI, MINODORA MAZUR
Gastrointestinal manifestations of idiopathic inflammatory
myopathies..... 19

MARIA PASALI, LUCIA MAZUR-NICORICI, VICTORIA
SADOVICI-BOBEICA, MINODORA MAZUR
Gastrointestinal manifestations in early systemic
lupus erythematosus..... 22

VICTORIA SADOVICI-BOBEICA
Involvement of the digestive system in patients with systemic
lupus erythematosus..... 25

LILIA SCUTELNIC, VASILE CABAC
The incidence of laryngopharyngeal reflux among patients
with hyperplastic laryngeal pathology..... 29

SVETLANA TURCAN, ALINA JUCOV, VITALIE TURCAN, SILVIA
BARCA, RAISA TANASE
Extraintestinal pathology in inflammatory
bowel diseases..... 32

HEPATOLOGY

ELINA BERLIBA, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, ANGELA
PELTEC, DIANA GHERCAVI, VICTORIA RUSANOVSCI
Non-invasive tests for evaluation on liver fibrosis..... 35

ALEXANDRU BOTIZATU, VICTOR COJOCARU, DORIANA
COJOCARU, SERGIU URSUL
Liver dysfunction after surgical correction
of tetralogy of Fallot..... 38

DORIANA COJOCARU, ALEXANDRU BOTIZATU, VICTOR
COJOCARU, CORINA GUTIU
Anaesthesia for a patient with Wilson's disease.
Case report..... 42

DORIANA COJOCARU, VICTOR COJOCARU, VIRGILIU GUȚAN,
SERGIU URSUL, ALEXANDRU BOTIZATU, NADEJDA DIMA
Acute drug-induced toxic-allergic hepatic
failure solved by liver transplant.
Case report..... 45

INNA VENGER, LUDMILA CONDRATCHI, IULIANNA
LUPASCO, DANIELLA LUPASCO
Nutritional aspects in hepatic encephalopathy..... 48

MARINA IONAȘCU, IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, VLADIMIR CAZACOV Abordarea transdisciplinară și managementul curativ în peritonita bacteriană spontană, dezvoltată, în ciroza hepatică	54	MARINA IONASCU, IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, VLADIMIR CAZACOV The transdisciplinary approach and management of medical measures for spontaneous bacterial peritonitis developed in liver cirrhosis.....	54
IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, GHEORGHE HAREA, ALINA TOCAN, CRISTINA URSACHII, ECATERINA CEBANU, LUDMILA RĂILEANU, VERONICA CUMPĂȚĂ Sindromul metabolic și steatoza hepatică	60	IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, GHEORGHE HAREA, ALINA TOCAN, CRISTINA URSACHII, ECATERINA CEBANU, LUDMILA RAILEANU, VERONICA CUMPATA Metabolic syndrome and hepatic steatosis.....	60
IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, INNA VENGHER, NATALIA TARAN, TATIANA BURDA, ALINA TOCAN, CRISTINA URSACHII, ECATERINA CEBANU, LUDMILA RĂILEANU, VERONICA CUMPĂȚĂ Nucleotidele ciclice și patologia hepatică.....	65	IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, INNA VENGHER, NATALIA TARAN, TATIANA BURDA, ALINA TOCAN, CRISTINA URSACHII, ECATERINA CEBANU, LUDMILA RAILEANU, VERONICA CUMPATA Cyclic nucleotides and liver disease	65
IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA Tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită cronică C (eficiența și monitorizarea)	69	IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA Antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C (the efficiency and monitoring)	69
ANGELA PARASCHIV Morbiditatea prin ciroze hepatice și unii factori de risc	73	ANGELA PARASCHIV The morbidity of liver cirrhosis and some risk factors	73
ANGELA PARASCHIV, VIOREL PRISACARI Particularitățile epidemiologice privind morbiditatea prin hepatite virale cronice	76	ANGELA PARASCHIV, VIOREL PRISACARI Epidemiological peculiarities of morbidity in chronic viral hepatitis	76
TATIANA RABA Rolul imunității celulare și al citokinelor proinflamatorii în imunopatogeneza hepatitelor virale B cronice la copii	78	TATIANA RABA The role of cellular immunity and proinflammatory cytokines in the immunopathogenesis of chronic viral hepatitis B in children.....	78
NATALIA TARAN, IULIANNA LUPAȘCO, GHEORGHE HAREA Hemocromatoza ereditară. Caz clinic	82	NATALIA TARAN, IULIANNA LUPASCO, GHEORGHE HAREA Hereditary hemochromatosis: Clinic report	82
NATALIA TARAN, IULIANNA LUPAȘCO, VLADA TATIANA DUMBRAVA, SVETLANA MAEV Studierea nivelului seric al cuprului, ceruloplasminei și citocromului P450 în hepatita cronică virală C, în funcție de activitatea procesului hepatic	86	NATALIA TARAN, IULIANNA LUPASCO, VLADA TATIANA DUMBRAVA, SVETLANA MAEV Copper serum levels, ceruloplasmin and cytochrome P450 evaluation in chronic viral hepatitis C in dependence on the hepatic inflammation activity process	86
CAROLINA ȚĂMBALĂ Aportul metodelor imagistice nEinvazive în predicția evoluției cirozei hepatice și a hipertensiunii portale asociate	90	CAROLINA TAMBALA Contribution of non-invasive imaging methods in prediction of liver cirrhosis evolution and associated portal hypertension.....	90
SERGIU URSUL, VICTOR COJOCARU, VIRGILIU GUȚAN, ALEXANDRU BOTIZATU, CORINA GUTIUM Patofiziologia sindromului disfuncției multiple de organe în transplantul de ficat	94	SERGIU URSUL, VICTOR COJOCARU, VIRGILIU GUȚAN, ALEXANDRU BOTIZATU, CORINA GUTIUM Pathophysiology of multiple organ dysfunction syndrome in liver transplantation.....	94
INNA VENGHER, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IULIANNA LUPAȘCO, GHEORGHE HAREA, ELENA CHIRVAS, NATALIA TARAN, TATIANA GHELIMICI, ANATOL GRIBINIUC, ELENA BEREZOVSCAIA Mecanisme imunologice asociate cu tulburarea metabolismului serotoninei ca substrat biologic al depresiei la pacienții cu hepatite cronice virale.....	97	INNA VENGHER, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, IULIANNA LUPAȘCO, GHEORGHE HAREA, ELENA CHIRVAS, NATALIA TARAN, TATIANA GHELIMICI, ANATOL GRIBINIUC, ELENA BEREZOVSCAIA The immunological mechanisms associated to serotonin disturbances like a biological substrate of depression in patients with chronic viral hepatitis.....	97

REVISTA LITERATURII

ION ARTENI Sindromul hepatorenal	101
ALEXANDRU BOTIZATU Particularitățile disfuncției multiple de organe în chirurgia cardiacă pediatrică.....	109
ELENA CHIRVAS, IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA Imunopatologia astmului bronșic.....	115

REVIEW OF LITERATURE

ION ARTENI Hepatorenal syndrome	101
ALEXANDRU BOTIZATU Characteristics of multiple organ dysfunction in pediatric cardiac surgery: review of literature.....	109
ELENA CHIRVAS, IULIANNA LUPAȘCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA Immunopathology of asthma.....	115

VARIA

RODICA BÎLBA Eficacitatea fizioterapiei în tratamentul și profilaxia progresării miopiei dobândite.....	120
IRINA CABAC-POGOREVICI, VALERIU REVENCO Metode imagistice de diagnostic al fenotipurilor afectării viscerale la pacienții cu sindrom metabolic	123
NATALIA CHIPER Problema de dizabilitate cauzată de patologia bronhopulmonară cronică, inclusiv astmul bronșic, la copii în Republica Moldova.....	129
ROZA HUGHES Intervențiile simultane în echinococoză poliorganică.....	132
LORINA VUDU Dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidia primară	135

VARIOUS

RODICA BILBA Effectiveness of physiotherapy in the treatment and prevention of acquired myopia progression.....	120
IRINA CABAC-POGOREVICI, VALERIU REVENCO Imaging methods in the diagnosis of visceral involvement phenotypes in patients with metabolic syndrome.....	123
NATALIA CHIPER The problem of disability caused by chronic broncho-pulmonary diseases including asthma at children from the Republic of Moldova	129
ROZA HUGHES Simultaneous operations on polyorganic echinococcosis	132
LORINA VUDU Disorders of lipid metabolism in primary hypothyroidism.....	135

APECTAREA SISTEMULUI DIGESTIV LA PACIENȚII CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ

Svetlana AGACHI¹, Liliana GROPPA¹, Oxana BUJOR²,
Rodica USATÎI², Lilia TARAN²,

¹Clinica medicală nr. 5, USMF Nicolae Testemițanu,

²Spitalul Clinic Republican

Summary

Affectation of the digestive system in patients with systemic sclerosis

The involvement of the digestive system in systemic sclerosis consists of a big variety of symptoms and conditions which influence to a great extent the quality of living or even the life of the patients itself. This article presents the results of recent studies concerning risk factors, early diagnosis and the complications of these conditions.

Keywords: *systemic sclerosis, digestive system, gastrointestinal features*

Резюме

Поражение пищеварительной системы у больных системной склеродермией

Поражение пищеварительной системы у больных системной склеродермией включает множество симптомов и состояний, которые оказывают существенное влияние на качество жизни и даже могут быть опасными для жизни пациентов. Результаты последних исследований о факторах риска, ранней диагностике и осложнениях представлены в этой статье.

Ключевые слова: *системная склеродермия, пищеварительная система, желудочно-кишечные проявления*

Introducere

Implicarea sistemului digestiv (SD) în sclerodermia sistemică (SS) constă într-o varietate mare de simptome și condiții care includ greață și vărsături, dificultăți la deglutiție, constipație, diaree, BRGE (boala de reflux gastroesofagian), sindrom de malabsorbție, gastropareză, pseudoobstrucție intestinală etc. Unele dintre aceste simptome au un impact major asupra calității vieții, altele pot amenința viața.

Factorii de risc, diagnosticul timpuriu și complicațiile acestor condiții continuă să fie o provocare pentru specialiștii din domeniu. Rezultatele studiilor recente vor fi prezentate în acest articol.

Rezultatele studiilor în domeniu

Cu toate că factorii de risc de mediu sunt în mod clar legate de un risc crescut de a dezvolta sclerodermie, nu este clar dacă implicarea SD în cadrul

sclerodermiei este influențată de acești factori de mediu. O analiză a literaturii publicată în 2015 a încercat să identifice factorii asociați cu riscul dezvoltării manifestărilor digestive la pacienții sclerodermici [1]. Obiectivul acestui studiu de analiză (645 de surse) a fost de a determina factorii asociați cu dezvoltarea afecțiunilor gastrointestinale la pacienții cu sclerodermie. Două dintre aceste studii au explorat infecția cu *H. pylori* ca un factor de risc pentru problemele gastrointestinale la acești pacienți, dar au prezentat rezultate opuse. Deși Yamaguchi și colab. [9] au cercetat un număr mai mare de pacienți, Radic și colab. [6] au realizat un studiu controlat pentru factorii ce creează confuzie în analiză. Diferența dintre studii este că doar 17% dintre pacienții incluși în cercetarea lui Yamaguchi și colab. [9] au avut sclerodermie difuză, pe când în studiul lui Radic și colab. [6] 95% au fost cu varianta difuză a bolii.

Yamaguchi et al. au examinat dacă este sau nu prezența infecției cu *H. pylori* asociată cu esofagita de reflux la pacienții cu sclerodermie. Dintre cei 138 de bolnavi de sclerodermie, 74 au fost excluși, deoarece au folosit medicamente pentru problemele lor gastrointestinale sau au avut laparotomie în antecedente. Dintre cei 64 de pacienți rămași (vârsta medie = 60,7 ani, de sex feminin 81,3%), 37 au fost *H. pylori* pozitivi și s-a constatat că acesta are un efect protectiv față de esofagita de reflux la pacienții cu sclerodermie (OR = 0,16, 95% CI = 0.05-0.47).

În studiul lor, Radic et al. au examinat dacă este sau nu prezența infecției cu *H. pylori* asociată cu probleme gastrointestinale autoraportate la pacienții cu sclerodermie. Dintre cei 42 de bolnavi (vârsta medie = 54.3 ani, de sex feminin 90,5%), 26 au fost *H. pylori* pozitivi. O analiză ajustată a relevat faptul că prezența acestei infecții este corelată cu o prevalență ridicată a problemelor gastrointestinale la pacienții sclerodermici.

Hudson și colab. au examinat efectul fumatului asupra problemelor gastrointestinale la pacienții cu sclerodermie și au demonstrat că un procent mare de bolnavi cu sclerodermie care fumează au avut probleme gastrointestinale [5].

O altă problemă pe larg discutată în ultimii ani este microbiomul intestinal la pacienții cu SS. Conform unui studiu prezentat în anul 2015 la Congresul European Anual de Reumatologie (EULAR), la Roma [8], pacienții cu SS au un microbiom unic în intestin, în comparație cu persoanele sănătoase, acesta contribuind la disfuncții ale sistemului imunitar al pacienților.

În acest studiu, cercetătorii de la Universitatea din California, Los Angeles, au examinat comunitățile microbiene (microbiome) prezente în intestin la 17 pacienți cu SS și au comparat identitatea microbiană

cu 17 persoane sănătoase. S-a descoperit că microbiomele pacienților cu SS sunt bogate în bacterii inflamatorii, în timp ce bacteriile protectoare au fost în cantități reduse.

Pacienții cu SS au avut o floră intestinală similară celor cu boala Crohn. Pacienții aveau nivele scăzute ale bacteriilor, cum ar fi *Faecalibacterium* și *Clostridium* și creșterea bacteriilor cum ar fi *Fusobacterium* și γ - *Proteobacteria*, comparativ cu persoanele sănătoase. Cercetătorii au descoperit o prevalență a speciilor de bacterii *Erwinia* și *Trabulsilla* la bolnavii SS cu simptome mai severe, ceea ce sugerează că nu numai că există diferențe în compoziția microbiotei dintre pacienții cu SS și persoanele sănătoase, ci aceste diferențe pot contribui la simptomele clinice. Aceste cunoștințe vor permite elaborarea noilor tactici terapeutice în cadrul SS.

Calprotectina fecală (CF) prezintă valori crescute la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. Recent, cercetătorii au raportat niveluri crescute ale CF la bolnavii cu SS, deși relația dintre nivelurile FC și gradul de implicare gastrointestinală nu a fost clar stabilită. [4]. Nivelurile crescute de CF în SS au fost depistate mai frecvent și au fost mai înalte într-un studiu de comparație cu pacienții cu sindrom Sjogren primar și artrită reumatoidă [3].

Printre complicațiile digestive severe ale SS se numără pseudoobstrucția intestinală și fenomenul GAVE (gastric antral vascular ectazia). GAVE se consideră o manifestare rară și severă a microangiopatiei caracteristice bolii. Studiul retrospectiv, multicentric, internațional [2] a cercetat particularitățile și grupurile de risc pentru această manifestare și au constatat că un risc crescut pentru dezvoltarea GAVE îl au pacienții cu SS și cu absența anticorpilor antitopoizomeraza sau cei ce pozitivează anticorpii RNA polimeraza III. Tot acest studiu a negat faptul că GAVE este o complicație tardivă a bolii, depistând pacienți cu debut recent al SS și GAVE.

Un alt studiu a evaluat riscurile pseudoobstrucției intestinale la pacienții cu SS și la cei fără această afecțiune [7]. Din totalul de 193 610 spitalizări ce au avut loc în SUA între anii 2002 și 2011, 5,4% (n=10 386) au fost asociate cu un diagnostic de pseudoobstrucție intestinală. Mortalitatea spitalicească a fost de 7,3%, predominant printre pacienții cu SS, în comparație cu alte cauze.

Concluzii

Fiind prezente la majoritatea pacienților cu SS, manifestările digestive influențează semnificativ calitatea vieții lor, unele complicații considerându-se amenințătoare pentru viață. Rezultatele studiilor

recente axate pe căutarea factorilor de risc pentru dezvoltarea afecțiilor digestive nu au găsit un răspuns convingător la această întrebare. O noutate ar fi descoperirea că pacienții cu SS au un microbiom unic în intestin, în comparație cu persoanele sănătoase, care ar contribui la disfuncții ale sistemului imunitar al pacienților. Totodată, calprotectina fecală ar putea fi un marker pentru afectarea SD la pacienții cu SS. Este necesar de a recunoaște de timpuriu așa complicații grave ca GAVE și pseudoobstrucția intestinală.

Bibliografie

1. Brian Younho Hong, Raymond Giang, Lawrence Mbuagbaw et al. *Factors associated with development of gastrointestinal problems in patients with scleroderma: a systematic review*. In: Syst. Rev., 2015, no. 4, p. 188.
2. Ghrenassia E., Avouac J., Derk C. et al. *Watermelon stomach in SS: a EUSTAR case-control study*. In: Rheumatology, 2012, no. 51(2), p. 6-7.
3. Kristofer Andréasson, Tore Saxne, Agneta Scheja et al. *Faecal levels of calprotectin in systemic sclerosis are stable over time and are higher compared to primary Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis*. In: Arthritis Res Ther., 2014, no. 16(1), p. R46.
4. Marie I., Leroi A.M., Menard J.F. et al. *Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature*. In: Autoimmun Rev., 2015, no. 14(6), p. 547-554.
5. Steele R., Lu Y., Hercz D., Baron M., Steele R. et al. *Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis*. In: Arthritis Rheum., 2011, no. 63, p. 230-238.
6. Radic M., Kaliterna D.M., Bonacin D. et al. *Is Helicobacter pylori infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis?* In: Rheumatol. Int., 2013, no. 33, p. 2943-2948.
7. Valenzuela A., Li S., Becker L. et al. *Intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic sclerosis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample*. In: Rheumatology (Oxford), 2016, no. 55(4), p. 654-658.
8. Volkmann E.R., Chang Y.L., Barroso N. et al. *Systemic sclerosis is associated with a unique colonic microbial consortium*. In: Arthritis Rheumatol., 2016, Jan 8. doi: 10.1002/art.39572. [Epub ahead of print].
9. Yamaguchi K., Iwakiri R., Hara M., Kikkawa A., Fujise T., Ootani H. *Reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in patients with scleroderma*. In: Intern Med., 2008, no. 47, p. 1555-1559.

Svetlana Agachi, dr. med., conf. univ.,
Clinica medicală nr. 5,
Disciplina Reumatologie și Nefrologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022325933; mob.: 069334927
E-mail: svetaagachi@yahoo.com

EXPRESIA MUTAȚIEI N34S A GENEI
INHIBITORULUI PANCREATIC DE SECREȚIE
A TRIPSINEI LA PACIENȚII CU PANCREATITĂ
CRONICĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

Rodica BUGAI,
USMF Nicolae Testemițanu,
Departamentul Medicină Internă

Summary

The expression of N34S mutation in pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in the patients with chronic pancreatitis from the Republic of Moldova

In normal acinar cells, trypsin activity is properly suppressed by SPINK1, that acts as the first line of defence against prematurely activated trypsinogen. Study subjects were 100 patients with chronic pancreatitis (CP) and 100 healthy people. The N34S/SPINK1 mutation was determined in the venous blood by the restriction fragment length polymorphism (RFLP) reaction. The study demonstrated the high N34S mutation presence in the population of RM, mainly in CP patients, most commonly in the pseudotumoral form of CP, in homozygous. The people with the mutation N34S/SPINK1 in a homozygous form have a 5.47 times higher risk of developing CP.

Keywords: chronic pancreatitis, N34S/SPINK1

Резюме

Экспрессия мутации N34S гена ингибитора панкреатического секреторного трипсина у больных с хроническим панкреатитом в Республике Молдова

В нормальных ацинарных клетках поджелудочной железы активность трипсина должным образом подавляется SPINK1, который выступает в качестве первой линии защиты от преждевременного активирования трипсиногена. Были обследованы 100 больных с хроническим панкреатитом и 100 здоровых людей. Мутацию N34S / SPINK1 определяли в венозной крови с помощью RFLP реакции. Исследование показало высокую частоту мутации N34S у населения Р. Молдова, в основном у больных с ХП, чаще всего в псевдотуморальной форме ХП, в гомозиготном состоянии мутации. У людей с мутацией N34S / SPINK1 в гомозиготной форме риск развития ХП в 5,47 раз выше чем у тех у кого нет этой мутации.

Ключевые слова: хронический панкреатит, N34S/SPINK1

Introducere

Mutațiile genice, în lumina progreselor științifice obținute, dețin unul din rolurile de bază în dezvoltarea și progresarea afecțiunilor pancreatice, inclusiv a pancreatitei cronice (PC). Inhibitorul pancreatic de secreție a tripsinei, care este cunoscut și ca inhibito-

rul proteazei serinice tip 1 Kazal (SPINK1 – Serine Proteaze Inhibitor Kazal type 1) este o peptidă sintetizată de celulele pancreatice, care colocalizează cu tripsinogenul în granulele zimogene, inhibând activarea prematură a tripsinogenului prin blocarea site-ului activ al acestuia. Primele date referitor la rolul mutațiilor SPINK1 în instalarea PC au fost raportate în anul 2000 de către Witt H. și coaut. [11], confirmate ulterior prin numeroase studii. Gena ce codifică SPINK1 este situată pe brațul lung al cromozomului 5:5q32, are o lungime de aproximativ 7,5 Kb, 4 exoni și 3 introni [Hirota M. ș.a., 2006], fiind o polipeptidă alcătuită din 79 de aminoacizi (AF286028), care formează două compartimente. Primul este constituit din 56 de aminoacizi și conține trei legături disulfidice și un site de legătură tripsin-specific, format din Lyz-Ile; al doilea compartiment este o peptidă de semnalizare, ce conține 23 de aminoacizi [9].

Deoarece raportul SPINK1/trypsinogen este de 1/20, SPINK1 poate bloca doar 20% din activitatea tripsinei. În situația când cantitatea sau activitatea SPINK1 este redusă, tripsinogenul se poate activa prematur în tripsină, cu activarea ulterioară a altor enzime, cu autolizarea țesutului pancreatic, afectarea celulelor acinare și dezvoltarea pancreatitei [Hirota M. ș.a., 2006; Neoptolemos J. ș.a., 2000]. În cazul mutației R122H a tripsinogenului cationic PRSS1, tripsina și enzimele asemănătoare tripsinei devin inapte de a liza moleculele de tripsinogen și tripsină, astfel SPINK1 devine unicul mecanism de inactivare.

La bolnavii cu pancreatită ereditară (PE), SPINK1 continuă să activeze în regim obișnuit, dar capacitatea sa de blocare devine cert insuficientă și la acțiunea unui factor provocator (de ex., alcoolul), este posibilă activarea în exces a tripsinogenului în tripsină, care nu poate fi inactivată. Astfel, continuă activarea în cascadă a enzimelor pancreatice și autodistrugerea pancreasului, cu progresarea PC. Pentru dezvoltarea exacerbării de pancreatită este de ajuns ca aproximativ 50% din moleculele tripsinogenului și a tripsinei să fie rezistente la hidroliză [Chen J.M. ș.a., 2001]

Există câteva mutații ale SPINK1, cea mai frecventă fiind N34S (c.101A>G), ce reprezintă substituția asparaginei cu serina în codonul 34. Mutația N34S a fost depistată preponderent la pacienții fără anamnestic familial de PC. În PE, N34S a fost decelată la 13% din pacienții cu PC [Pfützer R.H. ș.a., 2000]. În PCI instalate devreme, N34S a fost estimată în una sau în ambele alele la 9,1-40% [Chen J.M. ș.a., 2000; Drenth J.P.H. ș.a., 2001; Pfützer R.H. ș.a., 2000; Wang W. ș.a., 2009, 6], iar în cele alcoolice – la 12-15% din pacienți [Drenth J.P.H. ș.a., 2001; Keim V., 2005; Pfützer R.H. ș.a., 2005; Truningher K. ș.a., 2001].

În rândul pacienților brazilieni cu PC, 1% au fost diagnosticați cu mutații SPINK1 [Bernardino A.L. ș.a., 2003]. Mutația N34S SPINK1 este autosomal-recisivă, având un rol modificator în dezvoltarea PC [Whitcomb D.C., 2004]. Incidența mutației N34S este de aproximativ 1-4% în populația generală [1, 6], dintre care aproximativ 1% este heterozigotă pentru N34S [11] și mai puțin de 1% din purtători dezvoltă pancreatite. Frecvența mutației N34S este considerabil mai mare în rândul pacienților care dezvoltă pancreatite decât la cei sănătoși, iar rata asociației pancreatitei este mai mare în tipul homozigot al mutației N34S [Pfützer R.H. ș.a., 2000; Hirota M. ș.a., 2006]; N34S este mai frecventă în populația țărilor vestice [10]. Aceste mutații se întâlnesc mai des la pacienții cauzieni cu PC. Mutația SPINK1/N34S predispune la instalarea timpurie a PI și la apariția mai frecventă a recidivelor de pancreatită, care ar putea duce în final la insuficiența pancreatică [8].

A fost demonstrat faptul că mutațiile genei SPINK1 diminuează pragul de dezvoltare a PC în prezența altor factori genetici și ambientali, singure nefiind în stare să dezvolte PC, în pofida faptului că conferă o susceptibilitate severă genetică față de PC [5].

Material și metode

Au fost supuși studiului 100 de pacienți cu PC, b/f-55/45, vârsta medie de 47.02±0.93 ani, inclusiv cu: PC cu recidive (PCR) – 41, PC pseudotumoroasă (PCPsT) – 21, PC latentă (PCL) – 38 și grupul de control (GC) – 100 de persoane practic sănătoase, b/f-56/44, vârsta medie – 23.23±0.49 ani, Diagnosticul de PC a fost argumentat prin metode clinice și paraclinice, conform PCN. Mutația N34S (PRSS1) a fost determinată în Laboratorul de Genetică Moleculară al Institutului de Genetică al AȘM, ca specimen biologic fiind folosit sângele venos; polimorfismul genetic a fost identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție (restriction fragment length polymorphism, RFLP), cu utilizarea primer-ilor: forward N34S 5'- AACCAGGGAGATCTGTGATA-3 și revers N34S 5'- GTCAGCCACATCAAT AGAGG-3. Pentru prelucrarea statistică s-au folosit metode de analiză variațională, descriptivă, prin utilizarea tabelor de contingență, a criteriului χ^2 Pearson și Fisher, riscul relativ estimat (OR) în intervalul de confidență (CI) 95% s-a apreciat prin utilizarea sistemului de modelare parametrică.

Rezultate și discuții

Studiul a demonstrat prezența mutației N34S/SPINK1 la 74 (74%) persoane sănătoase și la 78 (78%) pacienți cu PC, fără o diferență statistic semnificativă, $\chi^2=0.44$, $p>0.05$.

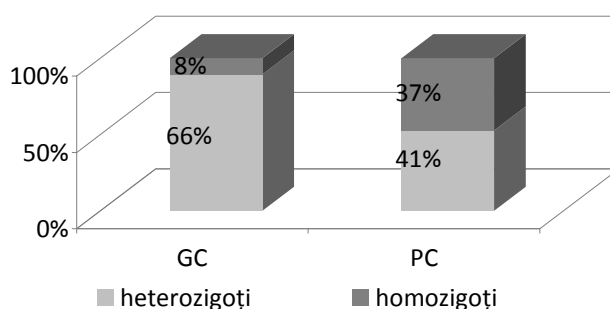


Figura 1. Frecvența mutației N34S (SPINK1) la pacienții cu PC versus GC, la homozigoți și heterozigoți

Distribuția modificărilor genice studiate în funcție de prezența lor la heterozigoți și homozigoți a evocat prezența într-un număr mai mare a variantei homozigote la pacienții cu PC vs GC (figura 1), cu o diferență statistic semnificativă: mutația N34S (SPINK1) – la 41 (41%) pacienți heterozigoți și 37 (37%) homozigoți versus GC-66 (66%) heterozigoți și 8 (8%) homozigoți, $\chi^2=24,86$, $p<0,001$.

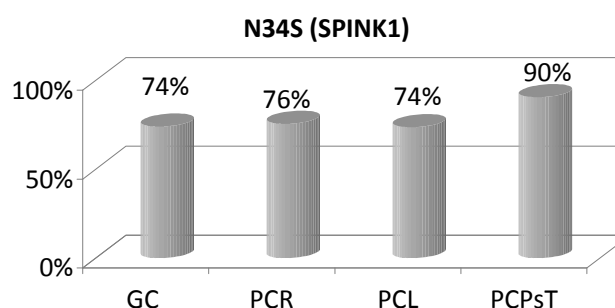


Figura 2. Frecvența mutației N34S (SPINK1) la pacienții cu diferite forme clinice de PC versus GC

Mutația genei SPINK1 (figura 2) s-a decelat preponderent la bolnavii cu PCPsT (90,48%) vs PCR (75,61%) și PCL (73,68%), $\chi^2=4.00$, $p>0.05$ (figura 2).

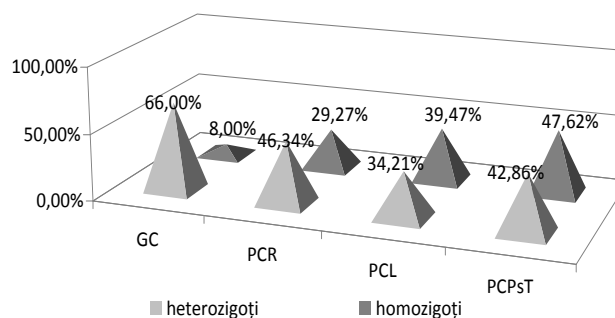


Figura 3. Frecvența mutației N34S (SPINK1) la homozigoți și heterozigoți în rândul pacienților cu diferite forme clinice de PC versus GC

Încercarea de a depista frecvența mutației N34S (SPINK1) în formă homozigotă și heterozigotă la pacienții cu diferite forme clinice de PC (figura 3) a demonstrat următoarele rezultate: forma heterozigotă a fost întâlnită cel mai des la pacienții

cu PCR – la 19 (46,34%), de 1,08 ori mai frecvent *versus* PCpT și de 1,35 ori mai frecvent *vs* PCL, însă de 1,42 ori mai puțin *vs* GC, urmată de PCpT – la 9 (42,86%), de 1,54 ori mai rar *vs* GC și PCL – la 13 (34,21%), de 1,93 ori mai rar *vs* GC. În forma homozigotă a fost întâlnită cel mai des la pacienții cu PCpT – la 10 (47,62 %), de 1,21 ori mai frecvent *vs* PCL, de 1,63 ori mai fecvent *vs* PCR și de 5,95 ori mai frecvent *vs* GC, urmată de PCI – la 15 (39,47%), de 4,93 ori mai frecvent *vs* GC și PCR – la 12 (29,27%), de 3,66 ori mai frecvent *vs* GC (figura 3).

A fost determinat gradul de fenotipare a mutației N34S în funcție de prevalența în forma heterozigotă și homozigotă (vezi tabelul).

Fenotiparea mutației N34S/SPINK1 la pacienții cu PC

Indicii evaluați		Mutații abs. nr. (%)	Heterozigoți nr. (%)	Homozigoți nr. (%)	X ²	p
Sex:	bărbați	14 (63.64)	20 (48.78)	21 (56.76)	1.35	>0.05
	femei	8 (36.36)	21 (51.22)	16 (43.24)		
Debutul bolii:	acut	7 (31.82)	10 (24,34)	14 (37.84)	1.65	>0.05
	insidios	15 (68.18)	31 (75.61)	23 (62.16)		
AF de PC		7 (31.82)	22 (53.66)	23 (62.16)	5.17	>0.05
Sindrom dolo abdominal		22 (100)	41 (100)	37 (100)		>0.05
Intensitatea durerii, VAS:	ușoară	9 (40.91)	14 (34.15)	14 (37.84)	0.45	>0.05
	medie	2 (9.09)	3 (7.32)	3 (8.11)		
	severă	11 (50)	24 (58.54)	20 (54.05)		
Insuficiență:	exocrină	12 (54.55)	29 (70.73)	21 (56.76)	2.28	>0.05
	endocrină	10 (45.45)	22 (29.27)	16 (43.24)		
Insuficiența endocrină:	DTG	2 (9.09)	2 (4.88)	1 (2.70)	4.19	>0.05
	DZ tip II ID	2 (9.09)	2 (4.88)	1 (2.70)		
	DZ tip II IND	6 (27.27)	8 (19.51)	10 (27.03)		
DZ, grad severitate:	ușor	2 (9.09)	6 (14.63)	2 (5.41)	7.57	>0.05
	mediu	7 (31.82)	6 (14.63)	13 (3.14)		
	sever	0 (0)	0 (0)	1 (2.70)		

Rezultatele au confirmat unele diferențe, dar fără o semnificație statistic semnificativă: în funcție de sex, la femei a predominat forma homozigotă (56,76%), la bărbați – forma heterozigotă (51,22%); anamneza familială (AF) de PC a prevalat la pacienții homozigoți (62,16%), debutul bolii acut – la homozigoți (37,84), debut insidios – la heterozigoți (75,61%), insuficiența exocrină – la heterozigoți (70,73), insuficiența endocrină – la homozigoți (43,24%), dereglarea toleranței la glucoză (DTG) și DZ tip II ID – la heterozigoți (4,8%), DZ tip II IND – la homozigoții (27,93); DZ de severitate ușoară – la heterozigoți (14,63%), severitate medie – la homozigoți (35,14%), DZ sever – la homozigoți (2,70%). Studiul lui Cichoż-Lach H. și coaut. a dovedit prezența mutației N34S mai frecvent la bărbați decât la femei, fără o diferență statistic semnificativă a debutului bolii la pacienții cu și fără mutația N34S [2].

Sindromul dolo a fost prezent la toți pacienții, dar cu un grad de manifestare diferit, apreciat conform scalei analogice vizuale (VAS): un grad mai înalt s-a atestat la heterozigoți (66,73%), $F=1.64$, $p>0,05$; durerea severă a predominat la toți pacienții, cu preponderență la heterozigoți (58,54%), dar fără o diferență statistic semnificativă. Vârsta de debut a bolii a fost mai mică la pacienții cu mutația N34S forma homozigotă ($30,05\pm 1,53$ ani) *vs* forma heterozigotă ($32,34\pm 1,36$ ani), $F=1.03$, $p>0.05$.

Analiza riscului relativ estimat în intervalul de confidență 95% pentru mutația N34S a relevat un risc mai mare de a dezvolta PC la persoanele care au mutația respectivă în varianta homozigotă *vs* cea heterozigotă, cu următoarele rezultate: homozigoți – $OR=5.47$, 95% CI (1,93-15,94), $\chi^2=11.74$, $p=0.001$.

Pentru varianta heterozigotă a mutației N34S (SPINK1), riscul relativ nu are valoare ($OR=0.73$, 95% CI=0.348-1.547), deoarece nu există diferențe statistice semnificative între lotul de pacienți cu PC și lotul-martor ($p>0.05$). Conform datelor din literatură, prezența mutației N34S/SPINK1 crește riscul de PC de 10-15-20 de ori [1, 7, 12]. Riscul de a dezvolta PC la purtătorii variantei heterozigote a N34S este de 10 ori mai mare, iar în varianta homozigotă acest risc se dublează [4].

Un studiu pe polonezi a depistat prezența mutației N34S la 6,5% din cei sănătoși [3]. Witt și coaut. [11] au confirmat prezența mutației N34S la 6% homozigoți cu PC și la 3% sănătoși. Este de menționat că unele studii nu au depistat prezența mutației N34S la homozigoți în rândul populației de control [1,7]. Un studiu efectuat de Pfizer R. ș.a. în 2000 a demonstrat că prezența mutației N34S/SPINK1 preponderent în formă homozigotă, dar și heterozigotă într-un număr mai mic provoacă pancreatită acută recurentă și PC familială.

Analiza genelor implicate în PC în populația franceză a arătat prezența mutației N34S la 9,1% de heterozigoți și 5,6% homozigoți [4] și cca 2,6% homozigoți în studiul lui Rosendahl I. Prevalența mutației N34S/SPINK1 la pacienții cu PC în studiul efectuat de Sandhu B. și coaut. [8] a fost de 5,4% și de cca 37,1% la bolnavii cu PI. O metaanaliză a

mutației N34S/SPINK1 în 14 studii a depistat o frecvență de la 9,1 la 24,7% [1]. Cea mai înaltă rată a mutației N34S (SPINK1) a fost remarcată la pacienții cu PCI din India – 46% [Chandak G.R. ș.a., 2002]. Alt studiu a dovedit prezența mutației N34S mai frecvent la bărbați decât la femei, fără o diferență statistic semnificativă a debutului bolii la pacienții cu și fără mutația N34S [2].

Există ipoteza că alela N34S/SPINK1 acționează ca un modificador al expresiei fenotipice a PC, iar în acest caz, la heterozigoții cu N34S/SPINK1 se cere prezența altor mutații genice pentru a dezvolta PC.

Concluzii

1. Studiul efectuat a demonstrat prezența mutației N34S într-un număr mare la populația eterogenă a R. Moldova, preponderent la pacienții cu PC (78% versus 74% GC), mai frecvent în formă pseudotumorală (90,48%).

2. Forma homozigotă a mutației N34S prevalează la bolnavii cu PC versus GC, cu o diferență statistic semnificativă.

3. Expresia fenotipică a mutației N34S nu depinde de forma homozigotă sau heterozigotă, diferențele evidențiate nu au fost statistic semnificative.

4. Persoanele care au mutația N34S/SPINK1 în forma homozigotă au un risc relativ estimat de 5,47 ori mai mare de a dezvolta PC decât persoanele care nu au mutația respectivă.

Bibliografie

1. Aoun E., Chang C.C., Greer J.B. et al. *Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis*. In: PLoS One, 2008; nr. 3(4), p. e2003.
2. Cichoż-Lach H., Michalak M., Lis M. et al. *The NS34 mutation of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) gene and alcoholic chronic pancreatitis*. 2012, nr. 122(6), p. 277-283.
3. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L. et al. *The prevalence of Cationic Tripsinogen (PRSS1) and Serine Pro-tease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis*. In: Dig. Dis. Sci., 2011; March; nr. 56(3), p. 894-901.
4. Masson E.J.M., Chen Audrézet M.-P., Cooper D.N., Férec C. *A Conservative Assessment of the Major Genetic Causes of Idiopathic Chronic Pancreatitis: Data from a Comprehensive Analysis of PRSS1, SPINK1, CTSC and CFTR Genes in 253 Young French Patients*. In: PLoS One, 2013; nr. 8(8), p. e73522.
5. Midha S., Khajuria R., Shastri S., Kabra M., Garg P.K. *Idiopathic chronic pancreatitis in India: phenotypic characterisation and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations*. In: Gut., 2010; nr. 59, p. 800-807.
6. Pelaez-Luna M., Robles-Diaz G., Canizales-Quinteros S., Tusié-Luna M.T. *PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis*.

In: World J. Gastroenterol., Sep 7, 2014; nr. 20(33), p. 11788-11792.

7. Rosendahl J., Landt O., Bernadova J. et al. *CFTR, SPINK1, CTSC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?* In: Gut, 2013, nr. 62, p. 582-592.
8. Sandhu B., Vitazka P., Ferreira-Gonzalez A. et al. *Presence of SPINK-1 variant alters the course of chronic pancreatitis*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2011, Jun; nr. 26(6), p. 965-969.
9. Wang G.P., Xu C.S. *Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor*. In: World J. Gastrointest. Pathophysiol., 2010, June 15; nr. 1(2), p. 85-90.
10. Wang W., Sun X.T., Weng X.L. et al. *Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study*. In: BMJ Open, 2013; nr. 3(9), p. e003150.
11. Witt H., Luck W., Becker M. et al. *Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis*. In: JAMA, 2001; nr. 285, p. 2716-17.
12. Muniraj T., Aslanian H., Farrell J., Jamidar P. *Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: Epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology and clinical features*. In: Disease - a-month, vol. 60, issue 12, december 2014, p. 530-550.

Rodica Bugai, asist. univ.,
Disciplina Medicină Internă,
Departamentul de Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 069762166,
E-mail: rodica.bugai@usmf.md

DEPENDENȚA HEMODINAMICII DE INDICII SECRETIEI GASTRICE ȘI MOTILITĂȚII GASTRODUODENALE ÎN ULCEROGENEZĂ

Eugen COBÎLEANSCHII,
USMF Nicolae Testemițanu, Clinica medicală nr. 6

Summary

Dependence on hemodynamic parameters of gastric secretion and motility in the development of gastroduodenal ulcer disease

Patients suffering from peptic ulcer disease marked hemodynamic changes are characterized by a decrease in systolic and stroke volumes, an increase in total peripheral vascular resistance. Hemodynamic changes are directly dependent on the phenomenon duodenostasis with severe hyperacidity, which in turn reduces the ability to regenerate the epithelium leads to the predominance of factors of aggression of defense mechanisms – there is ulceration.

Keywords: ulcer, circulatory dynamics, Doppler, hyperchlorhydria, hypomotility

Резюме**Зависимость гемодинамики от показателей желудочной секреции и гастродуоденальной моторики при развитии язвенной болезни**

У больных, страдающих язвенной болезнью, отмечаются гемодинамические изменения, характеризующиеся снижением систолического и ударного объемов, увеличением общего периферического сопротивления сосудов. Гемодинамические изменения находятся в прямой зависимости от явления дуоденостаза с выраженной гиперхлоридрией, которые в свою очередь снижая регенераторную способность эпителия приводят к преобладанию факторов агрессии над защитными механизмами – происходит образование язвы.

Ключевые слова: язва, гемодинамика, Допплер, гиперхлоридрия, гипомоторика

Introducere

Rolul primordial în ulcerogeneză este atribuit particularităților de funcționare a sistemului sangvin, menționând prezența unui sau a altui grad de alterare în sistemul vascular al gastroduodenului [2]. S-a depistat reformarea patului vascular al gastroduodenului, manifestarea pronunțată a acestor modificări fiind observată în regiunea zonei periulceroase și a fundului ulcerului [1, 5]. Există diverse versiuni referitoare la apariția modificărilor morfologice ale vaselor atât în regiunea ulcerului, cât și în zonele adiacente.

La bolnavii suferinzi de ulcer se înregistrează modificări ale hemodinamicii centrale prin majorarea debitului cardiac, datele fiind deseori contradictorii [1, 3, 5, 6]. Astfel, unii savanți au înregistrat diminuarea volumului sistolic, minut-volumului sangvin, majorarea rezistenței periferice generale și specifice [7], pe când alții descriu doar creșterea volumului sistolic și minut-volumului, pe fundal de reducere a rezistenței periferice specifice [5, 6]. Unele studii conțin dovezi de persistență a valorilor normale ale rezistenței periferice specifice la o jumătate din bolnavii cu ulcer, în altele oscilațiile acestor indici depind de vârsta pacienților [1, 3, 5, 6, 7].

Mulți savanți atribuie funcției motorii a stomacului și duodenului rolul de asigurare a activității fiziologice a sistemelor valvulare ale tractului gastrointestinal, de deosebire și permanența diferenței pH-ului mediului, de specificitate a componentelor chimici, fermentativi și microbieni și ca urmare – a protecției mucoasei. La dereglările motorii contribuie manifestările spastice, cu majorarea tensiunii gastrice și duodenale, caracteristice ulcerelor, mai ales în stadiul de acutizare a maladiei [2, 4].

Scopul studiului a fost stabilirea dependenței hemodinamicii centrale de indicii secreției gastrice și ai motilității gastroduodenale în declanșarea ulcerelor.

Material și metode

Pentru realizarea sarcinilor puse au fost examinați 68 de bolnavi cu ulcer în acutizare, internați pentru tratament în secția de boli interne nr. 1 (Gastrologie) a SCMS RM.

La investigarea pacienților au fost utilizate metode clinice tradiționale de examinare (acuzele, anamnesticul, diagnosticul de laborator). Concomitent cu metodele clinice standardizate de examinare, au fost utilizate următoarele metode speciale: videoesofagastroduodenoscopia, pH-metria, studierea hemodinamicii centrale prin metoda Doppler.

Toți pacienții au fost supuși scanării duplex în regim impuls-amplitudine prin utilizarea aparatului ASU-3000 plus CFM ultrasound Scanner, cu sondă 3,5 Mgt (30°-90°). Prin intermediul scanării duplex au fost apreciate permeabilitatea vaselor hepatice (vena portă și vena lienală) și vascularizarea parenchimului hepatic:

- *Viteza liniară a fluxului sangvin* – viteza deplasării particulelor sangvine de-a lungul vaselor. Se măsoară în cm/sec după formula $V=L/t$, unde L – un segment vascular, t – timpul deplasării particulelor sangvine. Viteza liniară medie oscilează între 15,0+4,4 cm/sec și 12,4+3,5 cm/sec.
- *Viteza de volum a circuitului* – cantitatea de sânge care circulă prin secțiunea transversală a vasului într-o unitate de timp. Ea este direct proporțională presiunii sangvine în vas și invers proporțională rezistenței fluxului sangvin în acest vas.
- Viteza liniară a fluxului sanguin și viteza de volum a circuitului sangvin sunt în legătură directă cu raportul $Q=v \cdot \pi \cdot r^2$.

Examinarea bolnavilor a fost efectuată în primele zile de internare în clinică, până la prescrierea tratamentului și după cura clasică de medicație antiulcer.

În funcție de valorile hemodinamice medii, pacienții au fost distribuiți în 2 loturi: 1 – lotul cu funcție hemodinamică *hiporeactivă*; 2 – lotul cu funcție hemodinamică *hiperreactivă*. Loturile au fost aproximativ similare după vârstă și sex.

Rezultate și discuții

Comparând tipurile motilității gastrice și duodenale, s-a depistat că diminuarea motilității și a tonusului duodenal în 100% cazuri era însoțită de hipochineză și hipotonus gastric. La aprecierea tipurilor dischineziilor și distoniilor gastrice, hipochineza și hipotonusul gastric nu s-au depistat la bolnavii cu anamnestical maladiei până la 5 ani, la bolnavii cu decurgere lentă și la cei cu deformație moderată a bulbului duodenal.

La decurgerea severă a maladiei, procentajul hipochinezei și hipotonusului gastric a constituit 66,7%, iar odată cu creșterea duratei anamnesticeului ulceros, fracțiunea înregistrării hipochinezei și hipotonusului gastric de asemenea a crescut până la 37,2%, în comparație cu bolnavii cu durata maladiei până la 5 ani, ceea ce corespunde modificărilor analogice în duoden. Frecvența instalării hipochinezei și hipotonusului gastric la pacienții cu deformație severă a bulbului duodenal a constituit 63,9%, ceea ce depășea procentul hipotenziei duodenale (55,2%).

Analizând starea dischineziei gastroduodenale la bolnavii cu ulcer, s-a efectuat analiza indicilor hiperclorhidriei duodenului în funcție de manifestările clinice ale maladiei, durata acesteia și gradul de manifestare a deformației cicatrizante. După cum am demonstrat, primar în patogenia ulcerului se activează nu atât aciditatea gastrică majoră, cât dereglările asociate ale activității motilității gastroduodenale la producerea acidității, care duce la instalarea mediului acid abundent și de durată a conținutului duodenal. De aceea, făcând analiza, ne-am bazat pe indicii hiperclorhidriei duodenului.

Analiza a demonstrat că hiperclorhidria cea mai avansată a duodenului s-a depistat la bolnavii cu diminuarea activității motorii. Astfel, în cazul hipochinezei și hipotonusului duodenal, pH-ul bulbar a constituit $6,7 \pm 0,2\%$, iar activitatea acidă – $68,5 \pm 1,8\%$, ceea ce veridic este superior aceluși indici în caz de hiperchineză duodenală, care corespunzător au constituit $7,4 \pm 0,3\%$ și $59,2 \pm 2,7\%$ ($p < 0,1$; $p < 0,01$). În acest caz a fost menționat că la pacienții cu manifestări de hipochineză și hipotonus duodenal au fost menționați indici mult mai inferiori ai circuitului hepatic comparativ cu indicii asemănători în cazul tipului hiperkinetic.

Astfel, dacă minut-volumul sangvin la persoanele sănătoase îl considerăm de 100%, atunci, corespunzător, la bolnavii cu ulcer cu activitate hipomotorie și aciditate ridicată volumul sangvin care afluează spre ficat se diminuează până la 66,9%, pe când în caz de hipermotorică și creștere neînsemnată a acidității, volumul sangvin care afluează spre ficat într-un minut a constituit 75,3%. Modificările refluxului sangvin de asemenea purtau un caracter de creștere și erau direct proporționale cu majorarea acidității duodenului.

Modificările cele mai pronunțate ale refluxului sangvin din ficat ($77,22 \pm 0,04\%$), care predominau asupra modificărilor afluxului sangvin spre organ, au fost depistate la bolnavii cu aciditate înaltă și hipomotorică duodenală. La pacienții cu hiperchineză și hipertonus duodenal, procentul dereglărilor refluxului sangvin din ficat a constituit $69,53 \pm 1,91\%$.

Este semnificativ faptul că, în funcție de severitatea decurgerii maladiei, pH-ul bulbului duodenal

și aciditatea aveau aceleași modificări ca și în cazul hiperchinezei și hipochinezei, corespunzător: în decurgerea severă, pH-ul bulbar, ca și în hiperchineză, a constituit $7,74 \pm 0,2\%$; aciditatea – $42,1 \pm 1,4\%$; în decurgerea severă, ca și în hipochineză – $6,9 \pm 0,14\%$, activitatea acidă – $62,4 \pm 1,6\%$.

Comparând indicii hemodinamicii centrale și a funcției secretor-motorii gastrice și duodenale, am stabilit că pe măsura creșterii modificărilor hemodinamice centrale la bolnavii cu ulcer se majorează activitatea acidă și dismotilitatea gastroduodenală. Astfel, la bolnavii cu variantă hipocinetică, care suferă de ulcer mai puțin de 5 ani, în lipsa modificărilor cicatrizante pronunțate ale bulbului duodenal și decurgere ușoară a maladiei, hipotenzie duodenogastrică nu s-a depistat la nici un bolnav. La pacienții cu ulcer duodenal cu tip hiperkinetic al hemodinamicii, pe măsura creșterii severității, duratei maladiei și gradului de manifestare a modificărilor cicatrizante ale bulbului duodenal, procentul diminuării motilității gastroduodenale a constituit, corespunzător: 63,1% și 67,4%; 30,5% și 28,7%; 56,1% și 63,2%.

Analizând indicii acidității duodenului la bolnavii cu ulcer în funcție de severitatea decurgerii, durata maladiei și gradul de manifestare a deformației cicatrizante a bulbului duodenal, s-a depistat că, paralel cu dereglările hemodinamicii centrale și motilității gastroduodenale, se modifică atât indicii pH-lui bulbului duodenal, cât și activitatea acidă a duodenului. S-a constatat că la bolnavii cu decurgere severă a maladiei și durata peste 5 ani, dereglări severe ale bulbului duodenal și variantă hiperkinetică a circuitului ($IC - 3,92 \pm 0,31$ l/min/m²) s-a observat un grad avansat al acidității conținutului duodenal, care a constituit 67,9%, iar pH-ul bulbar – $6,5 \pm 0,12$. Contrar acestor rezultate, la bolnavii cu ulcer de formă ușoară și durata până la 5 ani, dereglări moderate ale bulbului duodenal și variantă eucinetică și hipocinetică a circuitului sangvin ($IC - 2,41 \pm 0,17$; $1,84 \pm 0,22$ l/min/m²), gradul acidității duodenului și pH-ul bulbului duodenal au constituit: $57,4 \pm 1,9\%$ și $58,5 \pm 1,1\%$; $7,4 \pm 0,6$ și $7,4 \pm 0,5$.

Toate aceste modificări se află în interconexiune directă, formând un sistem care relevă nu numai procesele patologice, ci și cele compensatoare în organismul pacienților cu ulcer.

Concluzii

1. La bolnavii cu ulcer se formează un sistem patologic pluricomponent, în care rolul premordial le revine duodenostazei, manifestării hiperclorhidriei, dereglării circuitului sangvin, care produc diminuarea capacității de regenerare a epitelului, predominarea factorilor de agresiune asupra celor de protecție, instalându-se starea ulcerogenă.

2. Pe măsura creșterii duratei și severității maladiilor, se amplifică manifestările hipomotorii gastruodenale; totodată, pe măsura majorării duodenostazei, în multe cazuri se înregistrează hipotonus gastric, urmat de modificări ale hemodinamicii centrale.

3. Comparând modificările hemodinamicii centrale, activitatea secretor-motorie gastruodenală, s-a evidențiat o conexiune evidentă între hemodinamică, secreția și motilitatea gastruodenală.

4. La pacienții cu variantă hemodinamică hipercinetică s-a depistat diminuarea pronunțată a motilității gastruodenului, aciditate înaltă a conținutului duodenal și totodată decăderea considerabilă a circuitului hepatic, caracterizată prin modificarea nu numai a afluxului sangvin spre ficat, ci și, în mare măsură, a refluxului sangvin din organ.

5. La pacienții cu tip hemodinamic hipocinetic, diminuarea minut-volumului cardiac, creșterea rezistenței periferice totale erau însoțite de predominarea reducerii afluxului sangvin spre ficat asupra refluxului din ficat și stare spastico-atonică a vaselor porțiunii terminale, totodată asociate cu creșterea motilității gastruodenale.

6. Devieri esențiale în circuitul periferic și în funcția secretor-motorie nu s-au depistat la bolnavi cu tip eucinetic al hemodinamicii centrale, care relevă decurgerea mai favorabilă a procesului patologic la pacienții cu ulcer.

7. Staza sangvină care se dezvoltă și progresează, dilatarea vaselor, inducerea cantității sporite de sânge, diminuarea venoasă recurentă produce reacția necesară de compensare pentru menținerea circuitului sangvin – deschiderea multiplă a șunturilor, rezultând scăderea rezistenței periferice, creșterea recurenței venoase și majorarea minut-volumului cardiac.

Bibliografie

1. Badea R.I., Ducea S.M., Mircea P.A., Stamatian F. *Tratat de ultrasonografie clinică*, vol. I, București: Editura Medicală, 2004.
2. Cobileanschi E. *Hemodinamica centrală, circuitul hepatic și microhemocirculația la bolnavii cu boala ulceroasă și schimbările lor în procesul tratamentului*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 1999.
3. Ducea S.M. *Noțiuni de semiologie a tehnicilor ultrasonografice Doppler în condiții patologice. Ultrasonografie vasculară*, București: Editura Medicală, 2004.
4. Dumbrava Vlada-Tatiana *Bolile ficatului: scheme și tabele*. Chișinău, 2003.
5. Pop T.A., Mosteanu O., Badea R., Socaciu M., Lupușor M. *Domeniu Value of Doppler ultrasonography in the depiction of changes in hepatic hemodynamics*. În: Științe medicale. 2008. Revista/Publicație: Medical Ultrasonography.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. *Ультразвуковая оценка периферической венозной системы в норме и при*

различных патологических процессах. Учеб.-метод. Пособие. Москва, 2004, 40 с.

7. Чуриков Д.А., Кириенко А.И. *Ультразвуковая диагностика болезней вен*. Москва, 2006, 96 с.

Eugen Cobileanschi, dr. șt. med., conf. univ.,
Clinica medicală nr. 6,
Departamentul *Medicină Internă*,
USMF *Nicolae Testemițanu*
Tel. 079481954
E-mail: eugencobileanschi@gmail.com

DINAMICA FRECVENȚEI ȘI SPECTRULUI PATOLOGIEI HEPATICE LA PACIENȚII CU COLITĂ ULCERATIVĂ PE PARCURS DE 15 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Alina JUCOV, Svetlana ȚURCAN,
USMF *Nicolae Testemițanu*,
Departamentul *Medicină Internă*

Summary

Dynamics of frequency and spectrum of liver pathology in ulcerative colitis in Republic of Moldova during 15 years

Ulcerative Colitis (UC) is a systemic disease associated with a significant number of extraintestinal manifestations (EIM). Hepatic manifestations are not uncommon in IBD. The aim of the study was to compare the frequency and spectrum of liver pathology in patients with UC in cohort from 1998-2000 (cohort I) and 2014- 2015 (cohort II) in Moldova – the region with very unfavorable indices of morbidity and mortality from liver diseases.

The study was open prospective and included 129 patients with UC (52% female, age of 18-65 years) in cohort I and 230 patients (56% female, age of 18-67 years) in cohort II. Liver diseases were diagnosed in 24,8% (32) of cases in the first cohort: steatosis – 8,5% (11); chronic viral HBV infection – 7,0% (9); chronic hepatitis C – 2,3% (3); reactive and drug induced hepatitis – 6,2% (8); primary sclerosing cholangitis – 0,8% (1); bacterial cholangitis – 0,8% (1); chronic viral B cirrhosis 0,8% (1). In the second cohort diseases of the liver were observed in 26,5% (61) of cases: steatosis – 7,0% (16), chronic viral HBV infection – 8,3% (19), inclusive chronic hepatitis B HBV- DNA positive – 2,2% (5); chronic viral hepatitis C – 3,9% (9); reactive hepatitis – 3,0% (7); drug induced hepatitis – 0,4% (1); autoimmune hepatitis – 0,4% (1); primary sclerosing cholangitis – 0,4% (1); primary biliary cirrhosis – 0,4% (1); chronic viral C cirrhosis – 0,9% (2). No significant changes were observed in the frequency and spectrum of liver diseases in UC for the past 15 years.

Keywords: *ulcerative colitis, liver disorders, hepatitis B and C*

Резюме**Динамика частоты и спектра патологии печени у пациентов с язвенным колитом на протяжении 15 лет в Республике Молдова**

Неспецифический язвенный колит (НЯК) представляет собой системное заболевание с частыми внекишечными проявлениями. Заболевания печени не являются редкостью при НЯК. Целью исследования был сравнительный анализ частоты и спектра патологии печени у пациентов с НЯК в когорте пациентов 1998-2000 (I группа) и 2014-2015 годов (II группа) в Молдове – регионе с высокими показателями заболеваемости и смертности от заболеваний печени.

Исследование было открытым проспективным и включало 129 больных НЯК (52% женщины, возраст 18-65 лет) в I группе и 230 пациентов (56% женщин, возраст 18-67 лет) – во II группе. Заболевания печени были диагностированы в 24,8% (32) случаев в I группе: стеатоз печени – 8,5% (11), хроническая вирусная инфекция HBV – 7,0% (9), хронический гепатит C – 2,3% (3), реактивный и медикаментозный гепатит – 6,2% (8), первичный склерозирующий холангит – 0,8% (1), бактериальный холангит – 0,8% (1). Во второй группе заболевания печени диагностированы в 26,5% (61) случаев: стеатоз печени – 7,0% (16), хроническая HBV инфекция – 8,3% (19), хронический гепатит C – 3,9% (9), реактивный гепатит – 3,0% (7), медикаментозный гепатит – 0,4% (1), аутоиммунный гепатит – 0,4% (1), первичный склерозирующий холангит – 0,4% (1), первичный билиарный цирроз печени – 0,4% (1), цирроз печени – 0,9% (2). Не была выявлена существенная динамика частоты и спектра заболеваний печени при НЯК за последние 15 лет.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, заболевания печени, гепатиты B и C

Introducere

Colita ulcerativă (CU) care se referă la bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă un interes științific deosebit, din motivul creșterii incidenței și agravării evoluției bolilor. Evoluția BII devine mai gravă inclusiv din cauza manifestărilor severe extraintestinale și a patologiei asociate bolilor hepatice [3]. Manifestările extraintestinale (MEI) sunt frecvente și pot să apară înainte sau după stabilirea diagnosticului de BII. MEI pot afecta calitatea vieții pacienților cu colită ulcerativă care, la rândul său, necesită un tratament specific în funcție de organul afectat.

MEI afectează cel mai frecvent articulațiile, pielea sau ochii, dar și alte organe, cum ar fi ficatul, plămânii și pancreasul. Anumite MEI, cum ar fi artritele periferice, ulcerele aftoase orale, episclerita sau eritemul nodos, sunt frecvent asociate cu inflamația intestinală activă și, de obicei, îmbunătățirea stării generale are loc prin tratarea activității inflamatorii intestinale. Alte MEI, precum uveita sau spondilita

anchilozantă, apar, de regulă, independent de activitatea inflamatorie intestinală. Asocierea piodermitei gangrenoase și a colangitei sclerozante primare cu activitatea BII rămâne neclară [6].

Patologia ficatului constituie una dintre cele mai frecvente asociații în BII, fiind întâlnită în 10-15% de pacienți [3, 5]. Conform datelor literaturii, colangita sclerozantă primară (CSP) este mai frecvent diagnosticată în CU, comparativ cu boala Chron (BC). Aproximativ 2,4-7,5% din bolnavii cu CU sunt diagnosticați cu CSP [1].

La moment, datele referitoare la prevalența hepatitelor și spectrul patologiei hepatice sunt contradictorii. Mai multe probleme rămân nerezolvate în ceea ce privește relația dintre BII și infecția cu hepatita cronică virală B (HVB) și hepatita cronică virală C (HVC). Spre exemplu, prevalența HVB și HVC la pacienții cu BII este puțin studiată, situația rămâne neclară în ceea ce privește terapia imunomodulatoare, care se consideră că are impact asupra evoluției hepatitei virale, deși nu este clar care sunt factorii ce cresc riscul de reactivare a HVB la pacienții cu BII.

La sfârșitul anilor '90 ai sec. XX, prevalența infecției cu HVB / HVC la pacienții cu BII a fost semnificativ mai mare decât în populația generală, probabil din cauza intervențiilor chirurgicale anterioare sau a transfuziilor de sânge. Biancone et al. [2], în urma studiului efectuat, au raportat că 11% din pacienții cu BII au avut anti-HBc pozitiv, din punct de vedere statistic semnificativ mai mare decât în populație. Prevalența medie a infecției AgHBs-pozitive în cele cinci studii (Biancone et al., Esteve et al., Tolentino et al., Loras et al., Chevaux et al.) efectuate în perioada 2001-2010 (3121 de pacienți incluși) a fost de 1%. Valoarea medie corespunzătoare pentru anti-HBc-pozitiv a fost de 8,1%. În boala Chron s-a înregistrat frecvența depistării AgHBs de 1% și anti-HBc de 7,2%, în CU – 0,8% și 8,1% respectiv [4].

Analiza acestor 5 studii a demonstrat că expunerea HVB la pacienții BII este similară cu cea din populația generală.

Prevalența infecției cu anti-HCV în studiile realizate de Longo et al., Biancone et al., Esteve et al., Bargiggia et al., Loras et al., Chevaux et al. în anii 2000-2010, în care au fost incluși 3575 de pacienți, a fost de 3,3%. La pacienții cu boala Chron a fost determinată prezența anti-HCV în 3,4%, pentru pacienții cu colită ulcerativă anti-HCV – 2,7% cazuri [4].

Aceste studii au constatat că prevalența anti-HCV la pacienții cu BII este similară cu datele din populația generală.

Scopul studiului nostru a fost de a compara frecvența și spectrul patologiei hepatice la pacienții

cu colita ulcerativă în perioadele 1998-2000 (lotul I) [4, 5] și 2014-2015 (lotul II) în R. Moldova – regiune cu indici nefavorabili de morbiditate și mortalitate prin boli hepatice.

Material și metode

Studiul a fost unul prospectiv și a inclus 129 de pacienți cu colită ulcerativă (52% sex feminin, cu vârsta de 18-65 de ani) în lotul I și 230 de pacienți (56% sex feminin, cu vârsta de 18-67 de ani) în lotul II. La toți pacienții, diagnosticul de CU a fost confirmat după criteriile recomandate de ECCO [3], prin complexul datelor anamnestice, clinice și paraclinice, inclusiv prin evaluarea obligatorie a tabloului endoscopic și celui histologic (colonoscopia cu analiza histologică a biopsatelor mucoasei intestinale, pentru stabilirea diagnosticului de CU, și diagnosticul diferențiat cu alte boli inflamatorii intestinale).

Prezența și caracterul patologiei ficatului au fost diagnosticate prin datele de laborator și cele instrumentale: sindromul citolitic a fost analizat prin dozarea alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST); sindromul colestatic – prin dozarea bilirubinei cu fracțiile sale, a fosfatazei alcaline și a gamaglutamiltranspeptidazei.

Pentru screeningul infecțiilor cu virusuri hepatice au fost examinați markerii virali HBsAg, anti-HBcor sumar, anti-HBs, HbeAg, anti-Hbe, anti-HCV. Screeningul markerilor bolilor autoimune hepatice a inclus: ANA; ASMA; anti-LKM; AMA; pANCA etc. Pentru precizarea etiologiei, caracterului și gradului de boală hepatică, au fost aplicate după indicații următoarele metode:

- HBV ADN și/sau HCV ARN (la pacienții cu markeri de infecție virală activă);
- fibroscan, USG-Doppler a sistemului portal la necesitate (pentru confirmarea și precizarea gradului afectării hepatice).

Rezultate și discuții

Bolile hepatice au fost diagnosticate la 24,8% (32) de pacienți în prima cohortă. Patologia hepatică, ca manifestare a CU cu mecanisme patogenetice asociate, s-a întâlnit mai rar: hepatită reactivă – la 6,0% (7), colangită sclerozantă primară – la 0,8% (1), colangită bacteriană – la 0,8% (1), steatoză hepatică – la 8,5% (11) din bolnavii studiați. Mai frecvent a fost depistată patologia hepatică de geneză diferită, concomitentă cu colita ulcerativă: hepatită cronică virală B – 7,0% (9), hepatită cronică virală C – 2,3% (3) cazuri. Patologia hepatică cauzată de efectele secundare ale medicației s-a depistat la 1 pacient (0,8%).

În a doua cohortă, bolile ficatului au fost observate la 26,5% (61) din cazuri. Dintre patologii hepatice ca manifestare a CU, cu mecanisme patogenetice comune, s-au atestat: hepatită reactivă – la 3,0% (7), colangită sclerozantă primară – la 0,4% (1), ciroză biliară primară – la 0,4% (1), hepatită autoimună – la 0,4% (1) și steatoză hepatică – la 7,0% (16) pacienți.

Dintre patologii hepatice de geneză diferită, concomitentă cu colita ulcerativă, am determinat: infecția cronică virală HVB – la 8,3% (19), inclusiv hepatită cronică HVB, ADN pozitiv – la 2,2% (5); hepatită cronică virală HVC – la 3,9% (9); ciroză hepatică de etiologie virală HVC – la 0,9% (2) pacienți. Patologia hepatică cauzată de efectele secundare ale medicației a fost depistată în 0,4% (1) cazuri.

Concluzii

1. Patologia hepatică asociată se depistează la un număr semnificativ de pacienți cu colită ulcerativă ($\approx 25\%$).
2. Nu au fost atestate modificări semnificative în frecvența și în spectrul patologiilor hepatice în colita ulcerativă în decurs de 15 ani.
3. Toți pacienții cu colită ulcerativă ar trebui să fie testați la markerii hepatitelor virale, pentru a exclude infecția cu HVB / HVC.

Bibliografie

1. 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.
2. 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.
3. Dignass A. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: definitions and diagnosis*. In: *J. Crohn's Colitis*, 2012, nr. 6(10), p. 965-990.
4. 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.
5. Țurcan S. *Colita ulceroasă*. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2012, 192 p.
6. Stephan R. Vavricka et al. *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2015; nr. 21, p. 1982-1992.

Alina Jucov, doctorandă,
Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 069384778

MANIFESTĂRILE GASTROINTESTINALE ALE MIOPATIILOR INFLAMATORII IDIOPATICE

Natalia LOGHIN-OPREA, Snejana VETRILĂ,
Lucia MAZUR-NICORICI, Minodora MAZUR,
Univertitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Gastrointestinal manifestations of idiopathic inflammatory myopathies

The inflammatory myopathies collectively named myositis, encompass a group of heterogeneous muscle disorders, which share the common clinical features of slowly progressive, symmetrical muscle weakness, low endurance and fatigue. Idiopathic inflammatory myopathies are characterized by the involvement of muscles that can affect any system or organ, including the gastrointestinal tract. The most common digestive manifestation is dysphagia, proximal oesophageal skeletal muscle dysfunction is demonstrated by manometry with low amplitude/absent pharyngeal contractions. Myositis is also associated with coeliac disease and responds to a gluten-free diet. A variety of malignancies have been reported in dermatomyositis including colorectal and gastric adenocarcinomas. In patients with myositis gastrointestinal system may be affected throughout his trajectory and actual prevalence and prognosis associated with digestive symptoms are uncertain. Dysphagia wich is the most common manifestation in some patients may have severe impact on quality of life.

Keywords: *idiopathic inflammatory myopathies, gastrointestinal system, manifestations*

Резюме

Поражение желудочно-кишечного тракта у больных с идиопатическими воспалительными миопатиями

Воспалительные миопатии, в общем называемые миозитами, охватывают группу гетерогенных мышечных расстройств, которые разделяют общие клинические особенности медленно прогрессирующей, симметричной мышечной слабости, низкой выносливости и усталости. Идиопатические воспалительные миопатии характеризуются вовлечением мышц, которые могут поражать любую систему или орган, в том числе желудочно-кишечный тракт. Наиболее распространенным проявлением поражения пищеварительного тракта является дисфагия, дисфункция проксимальных скелетных мышц пищевода, с малой амплитудой / отсутствием пищеводных сокращений, определяемая с помощью манометрии. Миозит также связан с целиакией и отвечает на безглютеновую диету. Множество злокачественных опухолей, включая колоректальную и желудочную аденокарциному, было зарегистрировано при дерматомиозитах. У больных с воспалительными миопатиями желудочно-кишечный

тракт может быть поражен на протяжении всей своей траектории, и распространенность и прогноз связанные с пищеварительными симптомами являются неопределенными. Дисфагия, являющаяся самым распространенным симптомом, может иметь серьезное влияние на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: *идиопатические воспалительные миопатии, желудочно-кишечный тракт, проявления*

Introducere

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MI), supranumite *miozite*, reprezintă un grup eterogen de anomalități musculare, ce au în comun astenie musculară simetrică lent progresivă, putere musculară scăzută și fatigabilitate. Miopatiile inflamatorii idiopatice cronice se pot prezenta ca patologii musculare inflamatorii izolate sau asociate cu alte afecțiuni ale țesutului conjunctiv, precum sindromul Sjogren, scleroza sistemică, boala mixtă a țesutului conjunctiv, lupusul eritematos sistemic sau artrita reumatoidă. Din acest grup de MI fac parte dermatomiozita (DM), polimiozita (PM), miozita cu corpi de incluziune (IBM) și altele [10].

Miopatiile inflamatorii idiopatice se includ în grupa patologiilor autoimune cu implicare sistemică, care pot afecta orice sistem sau organ, inclusiv tractul gastrointestinal [6].

Literatura de specialitate indică valori diferite de prevalență și incidență a bolii autoimune sistemice, datele variind în funcție de populația studiată, design-ul cercetărilor, criteriile de includere și metodele statistice folosite. Această variabilitate este prezentă și în MI, care sunt considerate boli rare. Am analizat datele Registrului Național din Suedia, 2012: prevalența PM a fost de 8:100.000 populație, iar a DM – de 4:100.000 populație [20]. Un studiu recent, efectuat de Dobloug C. și coaut. (Norvegia, 2015), a raportat prevalența MI de 8,7:100.000 populație și o incidență de 6-10 la 1.000.000 populație/an [3]. Am considerat că aceste date pot fi interpretate ca similare în două țări nordice.

Cercetările efectuate asupra MI au determinat că în procesul patologic pot fi implicate ambele sexe, însă mai frecvent este afectat sexul feminin, cu o rată de 2-2,6:1 [19]. Miopatiile inflamatorii idiopatice pot apărea la orice vârstă, cu toate acestea, există o distribuție bimodală cu vârfuri între 10 și 15 ani la copii și 45-60 de ani la adulți [14, 19].

Cu toate că s-au efectuat cercetări pe diferite loturi, etiologia rămâne a fi necunoscută. Mai multe studii au sugerat că instalarea MI poate fi rezultatul expunerii la factorii mediului, ce duc la activarea sistemului imun la indivizii susceptibili genetic. Unii factori externi, cum sunt agenții infecțioși, toxinele (cel mai frecvent – de origine medicamentoasă) și

radiațiile ultraviolete, au fost identificați ca factori declanșatori sau cauze ale exacerbărilor MII [14].

Mecanismele patogenetice care cauzează slăbiciune musculară nu sunt pe deplin înțelese, dar sunt incriminate a avea rol în necroza fibrelor musculare sistemele imun și nonimune [6]. Mai mult decât atât, pe parcursul evoluției bolii, neimplicarea mușchilor în exercițiul fizic, precum și tratamentul cu glucocorticoizi, pot duce la atrofie musculară.

Mecanismul patogenetic al MII este demonstrat prin prezența autoanticorpilor în ser, identificați la aproximativ 60-70% din pacienți. Unii autoanticorpi sunt specifici pentru miozită, numiți autoanticorpi-miozită specifici, cei mai frecvenți fiind autoanticorpii anti-Jo-1 (20-30%), care fac parte din setul nou de criterii de diagnostic; și anti-Mi-2 (6%) [7, 13]. Autoanticorpii asociați miozitei includ anti-PM-SCL, anti-RNP și alții. Acești autoanticorpi sunt frecvent prezenți în sindroamele de suprapunere, în special în cazul polimiozitei și al sclerozei sistemice cu anticorpi anti-RNP. Niciunul din acești autoanticorpi nu au fost raportați de a fi specifici afectării tractului gastrointestinal.

Tabloul clinic al miopatiilor inflamatorii idiopatice este marcat de manifestările musculare și extramusculare, unde potențial este afectat orice sistem de organe, cel mai frecvent fiind tractul gastrointestinal – până la 60% cazuri [22]. Există mai multe mecanisme discutate în implicarea tractului gastrointestinal la pacienții cu miopatii inflamatorii. În primul rând, mușchiul striat în cadrul tractului gastrointestinal este afectat de inflamație, ceea ce duce la slăbiciune și reprezintă cauza tulburărilor de motilitate la diferite niveluri ale tractului, iar inflamația dermatomiozită este adesea perivasculară, fiind observată vasculita tractului gastrointestinal [16]. Au fost atestate și alte reacții autoimune, cum sunt boala celiacă și hepatita autoimună. Astfel, în cadrul MII, sistemul digestiv poate fi implicat prin orice segment, datele literaturii despre incidența acestor manifestări fiind controversate [15].

În literatura de specialitate au fost foarte puține rapoarte referitor la pacienți cu miopatii și afectarea cavității bucale. Într-un studiu retrospectiv din Ungaria, realizat pe baza a 34 de pacienți cu miopatii, s-au observat mai multe probleme ale cavității orale, printre care și slăbiciunea mușchilor masticatori. Simptomul cel mai frecvent a fost uscăciunea gurii, de asemenea a fost crescută prevalența cariilor, în comparație cu populația generală [11].

Conform datelor de literatură, cel mai frecvent simptom al afectării tractului gastrointestinal la pacienții cu MII a fost disfagia. Tulburări de deglutiție au fost raportate la 32-84% din pacienții cu polimi-

ozită sau dermatomiozită și au fost consemnate mai frecvent în faza acută a bolii [4, 18]. Prezența disfagiei este asociată cu un prognostic nefast, din cauza riscului de pneumonie de aspirație, septicemie și cașexie. Cel mai frecvent este implicat mușchiul striat al hipofaringelui și esofagului superior, simptomele subiective cuprinzând senzația de mâncare blocată în gât, tuse în timpul mâncării și dificultate de înghițire a alimentelor solide și uscate [15].

Potrivit unei cercetări efectuate de Ertekin et al. (2004), timpul mediu dintre debutul disfagiei și diagnosticul de MII a fost de 55 de luni [5]. Conform rezultatelor unui alt studiu privind disfagia în MII, 11 pacienți din 64 la vizita în dinamică au prezentat rezolvarea disfagiei. Toți pacienții, cu excepția unuia, care suferea de dermatomiozită, au fost tratați cu imunosupresante. Bolnavul cu dermatomiozită a fost tratat cu corticosteroizi topici [21]. Astfel, este dificil de a interpreta modificările sistemului digestiv ca fiind determinate de boală sau de reacțiile adverse la tratament.

Un indicator al importanței disfagiei este includerea acesteia în setul nou de criterii de diagnostic al MII, elaborat de grupul de lucru sub conducerea lui I. Lundberg, 2014 [13].

În practica clinică este comună investigarea tulburărilor de deglutiție radiografic cu substanță de contrast, dar în cazurile incerte, investigațiile pot fi completate cu manometria.

Este de notat că, deja în 1982, a fost emisă ipoteza unei asocieri între boala celiacă și MII din cauza nivelurilor crescute de autoanticorpi anti-gluten la pacienții cu miopatii inflamatorii [8]. Selva-O'Callaghan și colab. (2007) au confirmat acest lucru: la 31% dintre pacienți cu miopatii au fost pozitivi autoanticorpi pentru IgA anti-gliadină (AGA), în special la cei cu IBM. După trei luni de dietă fără gluten, a avut loc restabilirea mucoasei la toți pacienții pozitivi la biopsie, dar simptomele musculare nu s-au îmbunătățit [17].

Ipotetic, ar putea fi implicat și nivelul inferior al tractului gastrointestinal, de exemplu, sfincterul anal, fiind un mușchi striat. Cu toate acestea, în literatura de specialitate am găsit puține cazuri raportate de miopatii inflamatorii idiopatice la care s-a asociat incontinență rectală din cauza afectării sfincterului extern [23].

La o mică parte de pacienți adulți au fost raportate simptome gastrointestinale acute sau severe, inclusiv dureri abdominale, diaree și sângerări gastrointestinale, implicarea fiind difuză. La cercetarea histologică s-au depistat ulcere și eroziuni, inflamație severă, telangiectazie proeminentă a mucoasei și submucoasei, dar nu și vasculită. Prin contrast, vasculita peretelui intestinal reprezintă o implicare

gastrointestinală severă, prezentă în dermatomiozita juvenilă [6, 16]. Tulburarea motilității în alte regiuni ale tractului gastrointestinal poate duce la golirea gastrică întârziată, dilatarea colonului, constipație și pseudodiverticulită [4, 10].

Au fost raportate o varietate de afecțiuni maligne în dermatomiozită, inclusiv adenocarcinom colorectal și gastric. În acest caz, cel mai probabil este că MII este de etiologie paraneoplazică. Cele mai multe tumori maligne în DM sunt depistate la debutul bolii sau la scurt timp după aceea. Prevalența cancerului asociat DM diferă de la o populație la alta. Spre exemplu, în Tunisia a fost raportat predominant cancerul nazofaringian, în timp ce pacienții danezi în vârstă au prezentat mai frecvent cancer de colon. [2, 9, 12].

Totuși, nu există un standard general acceptat pentru screeningul cancerului la acești pacienți, punctul de plecare este aprecierea indicilor clinici și de laborator, care ar putea indica o neoplazie la momentul prezentării sau în perioada de după diagnostic. Riscul de neoplazii în polimiozită este mult mai mic [14].

Deși miopatiile inflamatorii idiopatice se consideră boli ce se supun tratamentului, este lesne de înțeles că prognosticul bolii depinde de stabilirea diagnosticului cât mai devreme și de măsurile de prevenire a complicațiilor. Datele neconcludente și neomogenitatea populațiilor studiate oferă informații insuficiente despre impactul și consecințele MII asupra pacienților. Tentativa OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) 11 de a defini parametrii obligatorii de evaluare la pacienții cu MII s-a încheiat cu concluzia că urmează să fie identificate lacunele în domeniu și va fi stabilit un set de instrumente pentru aprecierea consecințelor MII [1]. Cu toate că s-au efectuat cercetări ce au vizat examinarea sistemului digestiv, problemele afectării și evaluării rămân insuficient studiate.

Concluzii

La pacienții cu miopatii inflamatorii, tractul gastrointestinal poate fi afectat pe tot traiectul lui, iar prevalența reală și prognosticul bolii asociate cu manifestări digestive sunt incerte. Disfagia reprezintă cea mai comună manifestare, iar la unii pacienți aceasta poate fi severă, cu impact asupra calității vieții.

Bibliografie

- Alexanderson H. et al. *Patient-reported outcomes and adult patients' disease experience in the idiopathic inflammatory myopathies. report from the OMERACT 11 Myositis Special Interest Group*. In: J. Rheumatol., 2014 Mar; nr. 41(3), p. 581-592. doi: 10.3899/jrheum.131247.
- Bernard P., Bonnetblanc J. *Dermatomyositis and malignancy*. In: J. Invest. Dermatol., 1993; nr. 100(1), p. 1285-1325.
- Dobloug C. et al. *Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort*. In: Ann. Rheum. Dis., 2015 Aug; nr. 74(8), p. 1551-1556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205127.
- Ebert E. C. *Review article: the gastrointestinal complications of myositis*. In: Alimen. Pharm. & Therap., vol. 31, issue 3, 2010; p. 359-365.
- Ertekin C. et al. *Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis*. In: Clin. Neurol. Neurosur., nr. 107(1), 2004, p. 32-37.
- Grundtman C. et al. *Immune mechanisms in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies*. In: Arthritis Res. Ther., nr. 9(2), 2007, p. 2087. Hengstman G. J. et al. *Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies*. In: J. Neurol., nr. 249(1), 2002, p. 69-75.
- Henriksson K. et al. *Polymyositis and adult coeliac disease*. In: Acta Neurol. Scand., nr. 65, 1982, p. 301-319.
- Leow Y.H., Goh C.L. *Malignancy in adult dermatomyositis*. In: Int. J. Dermatol., 1997; nr. 36(12), p. 904-907.
- Lundberg I., Bijlsma J. et al. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. Polymyositis and Dermatomyositis*. 2012, p. 568-593.
- Marton K. et al. *Evaluation of oral manifestations and masticatory force in patients with polymyositis and dermatomyositis*. In: J. Oral. Pathol. Med., 2005 Mar; nr. 34(3), p. 164-169. PubMed PMID: 15689230.
- Mebazaa A. et al. *Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: a multicenter national retrospective study of 20 cases*. In: J. Am. Acad. Dermatol., 2003; nr. 48(4), p. 530-534.
- Pilkington C. et al. *A47: Progress Report on the Development of New Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies*. In: Ann. Rheum. Dis., 2014, March 27.
- Prieto S. et al. *The geoepidemiology of autoimmune muscle disease*. In: Autoimmun Rev., 2010; nr. 9.
- Riddell R. Lewin, Weinstein, and Riddell's *Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications*. 2014, 2nd ed., p. 1712.
- Schneider A. et al. *Autoimmune disorders: gastrointestinal manifestations and endoscopic findings*. In: Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am., 2006; nr. 16(1), p. 133-150.
- Selva-O'Callaghan A. et al. *Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy*. In: Muscle Nerve, nr. 35 (1), 2007, p. 49-54.
- Sonies B. et al. *Evaluation and treatment of speech and swallowing disorders associated with myopathies*. In: Curr. Opin. Rheumatol., nr. 9(6), 1997, p. 486-495.
- Smoyer-Tomic K. et al. *Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis*. BMC In: Musculoskelet Disord, 2012; nr. 13, p. 103.
- Svensson J. et al. *Prevalence of Idiopathic Inflammatory Myopathies in Sweden in 2012 – a National Register Study [abstract]*. In: Arthritis Rheumatol., 2015; nr. 67 (suppl 10).

21. Terry H. O. et al. *Dysphagia in Inflammatory Myopathy: Clinical Characteristics, Treatment Strategies, and Outcome in 62 Patients*. In: Mayo Clinic Proceedings, vol. 82, Is. 4, 2007, p. 441-447.
22. Vetrilă S. *Aspecte clinico-paraclinice ale miopatiilor inflamatorii idiopatice*. Teza de dr. în medicină. Chișinău, 2009, 96 p.
23. Vitali C. et al. *Rectal incontinence due to an unusual localization of the myositis process in the external sphincter of a patient with dermatomyositis*. In: In: Arthritis Rheum., nr. 34 (10), 1991, p. 1337-1339.

Natalia Loghin-Oprea, doctorandă

Departamentul Medicină Internă,

Disciplina Medicină Internă,

USMF Nicolae Testemițanu,

Tel.: 069592207

E-mail: loghin_n@yahoo.com

MANIFESTĂRILE GASTROINTESTINALE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC TIMPURIU

Maria PAȘALÎ, Lucia MAZUR-NICORICI, Victoria SADOVICI-BOBEICĂ, Minodora MAZUR,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

Gastrointestinal manifestations in early systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology, which develops at the base of imperfect immunoregulatory processes, genetically determined and associated with overproduction of autoantibodies. Gastrointestinal (GI) symptoms are common for SLE, but the major part of digestive involvement is caused by adverse effect of treatment and complications of disease, that's why appears late in the disease course and attract less attention than other systems involvement. We were interested to find out the variety of gastrointestinal symptoms as initial sign of disease and their evolution early in the disease course. This article is based on revised literature from 1952 to present date and demonstrate gastrointestinal involvement in SLE as a presenting manifestation and GI symptoms in first years of disease. Also we presented a case report of 57 years old patient with digestive manifestations as early sign of disease.

Keywords: systemic lupus erythematosus, gastrointestinal symptoms, gastrointestinal system

Резюме

Желудочно-кишечные проявления ранней системной красной волчанки

Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии,

которое развивается на фоне иммунорегуляторных процессов, несовершенных генетически и обусловленных гиперпродукцией аутоантител. Желудочно-кишечные (ЖК) симптомы являются характерными для СКВ, но большая часть поражений пищеварительной системы вызвана неблагоприятными эффектами лечения и осложнениями заболевания, поэтому они появляются поздно в процессе болезни и привлекают меньше внимания, чем вовлечение других систем. Нам было интересно выявить разнообразие желудочно-кишечных симптомов, как исходный признак болезни и их эволюцию на ранних стадиях заболевания. Эта статья основана на пересмотренной литературе с 1952 года до нынешнего времени и демонстрирует вовлечение желудочно-кишечного тракта как дебютирующее в СКВ и ЖК симптомы в первые годы болезни. Кроме того, мы представили клинический случай пациента 57 лет с пищеварительными проявлениями в качестве одного из начальных признаков заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, желудочно-кишечные симптомы, желудочно-кишечный тракт

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, fiind asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [7]. Simptomele maladiei sunt eterogene și fiecare dintre cele prezente are o importanță majoră pentru diagnosticul și pronosticul maladiei. Manifestările gastrointestinale se dezvoltă frecvent la pacienții cu lupus, dar nu sunt relatate ca fiind caracteristice pentru stabilirea certă a diagnosticului acestei boli. Incidența afectării gastrointestinale variază în funcție de etniile implicate în studii și reprezintă de la 18% în populația asiatică până la 25-40% în SUA și Europa [1, 14]. Manifestările gastrointestinale sunt caracteristice pentru LES tardiv sau se dezvoltă ca urmare a tratamentului medicamentos.

Rezultatele studiilor în domeniu

Datele afișate în literatură relevă că la debut simptomele gastrointestinale în LES se întâlnesc rar și în primii ani de boală apar mai puțin frecvent, în funcție de semnele clinice caracteristice. În criteriile de clasificare ale LES SLICC, 2012, manifestarea gastrointestinală a fost inclusă și se întâlnește cel mai frecvent la debut și în faza inițială a bolii prin ulcerăriile bucale [11]. Ulcerăriile sunt leziuni ale mucoasei bucale, împreună cu cele discoidale și eritematoase, incidența lor este de 19-30% în total, conform ultimelor date științifice [10].

Datele studiului GLADEL elucidează ulcerăriile orale la debut până la 10% din toate manifestările prezente la pacienți, procentul semnelor cumulative pe parcursul maladiei în cohortă fiind deja de

40% [12]. Mai mult decât atât, datele lui Schioldt ne sugerează că ulcerările bucale se pot prezenta nu numai ca semn de debut al maladiei, ci și ca un predictor pentru dezvoltarea ulterioară a LES [9, 13]. Această teorie nu a fost susținută de savanți, care notează că ulcerările bucale și leziunile discoidale până la debutul maladiei pot fi generate și de altă boală decât LES [15]. Referitor la leziunile esofagiene și gastrice în cadrul lupusului, datele literaturii evidențiază până la 20% pacienți, dar nu acestea sunt caracteristice pentru debutul maladiei și nici nu apar în primii ani de boală. Aceste rezultate sunt explicate prin diverse teorii: ca procese vasculitice la nivelul mușchilor și al nervilor, care duc la dismotilitatea esofagiană și stomacală; ca boală de reflux gastroesofagian și boală peptică ulceroasă, ce apar ca urmare a tratamentului cu remedii steroidiene și nesteroidiene, evident că toate fiind dezvoltate mai târziu în evoluția lupusului [14]. Semnul care sugerează implicarea inițială a esofagului și a stomacului este disfagia, explicată pe contul apariției timpurii în cadrul LES în asociere cu sindromul Sjogren.

Leziunile intestinale întâlnite în cadrul LES sunt diverse și sunt atestate de la debut, frecvența apariției lor crescând pe durata maladiei. Boala inflamatorie intestinală este exprimată prin apariția unor așa simptome ca: greață, vomă, febră, crampe intestinale, diaree și durere abdominală persistentă, deseori având perioade de acutizare, manifestate ca abdomen acut. Simptomele enteritei lupice mai rar sunt semnul de debut al maladiei, totodată se întâlnesc de timpuriu în cadrul bolii [16].

În lucrările mai vechi, Hallegua et al. (2002) au prezentat doar doi pacienți din practica proprie, pe când datele literaturii mai noi (Mok, 2006) presupun că colita lupică poate precede debutul LES [3].

Pentru elucidarea probelor discutate, a fost propusă radiografia pe gol a abdomenului, care este utilă în stabilirea timpurie a diagnosticului de enterită lupică, tomografia computerizată fiind totuși cea mai bună metodă de diagnostic al patologiei [4]. Totodată, consecința importantă a bolii inflamatorii intestinale este enteropatia cu pierdere de proteine (EPP), care este sindromul clinic caracterizat prin hipoalbuminemie din cauza pierderii proteice (malabsorbției) în tractul gastrointestinal. Această patologie se întâlnește mai rar în LES, dar poate fi considerată semn de debut al maladiei.

Rezultatele studiilor efectuate de Mok et al. pe un lot de 16 pacienți și de Zheng et al. cu 15 pacienți, realizate în aceeași perioadă, confirmă că enteropatia cu pierdere de proteine poate fi o manifestare inițială a maladiei [8, 20]. În această ordine de idei, totuși prevalența enteropatiei cu pierdere de proteine rămâne rară, fiind, conform autorilor, de 2-3,2% din toți pacienți cu lupus eritematos sistemic [8, 20].

O altă patologie frecvent întâlnită în afecțiunile gastrointestinale în LES este pseudoobstrucția intestinală, prezentată prin dismotilitate intestinală, distensie intestinală și obstrucție, fără semne organice identificabile. Această patologie are o prevalență de aproximativ 2% din totalul patologiilor în cadrul lupusului, conform datelor publicate de Zhang (2007). În rezultatul studiului său, el a determinat 57,6% de asemenea manifestare timpurie în LES [19].

O patologie complicată este vasculita, ca afectare a sistemului gastrointestinal în cadrul lupusului eritematos sistemic. Această afecțiune nu este descrisă frecvent, iar datele literaturii demonstrează ponderea de la 0,2%, conform studiului efectuat de catre Drenkard pe o cohorta de 667 de pacienți, până la 1,1%, conform studiului realizat de Vitali et al. (1992), pe o cohortă de 704 pacienți [2, 18]. Conform datelor literaturii, vasculita reprezintă o complicație a maladiei și apare la pacienți cu boala activă și de lungă durată, extrem de rar fiind manifestată în primii ani ai lupusului eritematos sistemic.

Un interes aparte îl prezintă afectarea pancreasului în LES. Pancreatita este o manifestare serioasă la adulți, la copii prezentându-se uneori agresiv, fiind diagnosticată prin excluderea altei etiologii posibile, mecanice sau toxice. Datele literaturii din Europa și SUA raportează rata pancreatitei în lupus de 0,7-4% [5, 6]. Pancreatită acută dezvoltă 60% bolnavi în primii doi ani de LES, și 22% din pacienți prezintă această patologie ca manifestare inițială a maladiei, majoritatea cazurilor fiind asociate cu activitatea înaltă a lupusului, cu posibilă dezvoltarea a complicațiilor fatale [17].

Având în vedere datele de literatură prezentate, prin frecvența întâlnită rar manifestărilor digestive timpurii în evoluția maladiei, am găsit util să raportăm un caz clinic al pacientei cu lupus eritematos sistemic timpuriu și manifestări gastrointestinale.

Caz clinic

Bolnava N., anul nașterii 1952, a fost internată în secția IV a Institutului de Cardiologie în octombrie 2009. La internare s-a prezentat cu acuze de fatigabilitate, artralгии în coate și genunchiul stâng, mialgii la nivelul membrelor inferioare, pirozis și disconfort abdominal, periodic însoțit de durere. Anamneza maladiei a evidențiat că pacienta se consideră bolnavă din iunie 2009, când a apărut pentru prima dată pirozisul, însoțit de disconfort abdominal. Bolnava N. s-a adresat la medicul de familie, datele investigaționale paraclinice indicate de către acesta au decelat mărirea transaminazelor (ALT- 65 U/l, AST – 59 U/l) și a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH 24 mm/h).

Pacienta a fost îndreptată la consultația hepatologului și au fost elucidate markerii hepatitelor

virale HVB și HVC, anticorpii antinucleari (ANA) și anticorpii specifici pentru hepatitele autoimune (Ac anti-mușchi neted). Astfel, hepatită virală și cea autoimună au fost excluse, însă titrul ANA s-a dovedit a fi majorat (titru 1:2000), ceea ce a determinat pacienta să se adreseze reumatologului. Consultul reumatologic a evidențiat următoarele semne: prezența fatigabilității, fotosensibilității, artralgiilor în coate și genunchiul stâng, mialgiilor la nivelul membrelor inferioare, pirozisului și a disconfortului abdominal și livedo reticular. Pentru a identifica cauza simptomelor prezente la pacientă, au fost indicate probele imunologice anti-ADN dublu catenar, fracțiile complementelor libere C3 și C4, anticorpii anticardiolipinici și anticoagulantul lupic. Rezultatele de laborator au identificat titru înalt al Ac anti-ADN (77 UI/ml) și al CL IgG – 40 GPL/ml (N<20), IgM – 25 MPL/ml (N<13), și scăderea fracției complementului C3 (0.68 g/l). În urma analizei semnelor clinice și paraclinice, rezultatelor investigațiilor de laborator, a fost stabilit diagnosticul de LES în baza criteriilor de clasificare ACR, 1997, 4 din 11.

A fost inițiat tratament cu GCS cu doza de 0,5 mg/kg/corp pe zi prednisolon echivalent, antiagregante și suplimentare cu Ca. Ulterior, doza de GCS a fost diminuată, conform schemei, până la 4 mg/zi. În luna mai 2010, la șapte luni după stabilirea diagnosticului, pacienta a fost spitalizată de urgență cu acuze la durere intensă abdominală difuză, vomă și suspexie la abdomen acut.

Obiectiv: starea generală gravă, atitudine pasivă. Tegumentele roz-pale, hiperemiate în regiunea decolteului. Examenul sistemului respirator nu a determinat modificări patologice. Zgomotele cardiace ritmice, FCC – 110/min, TA – 145/90 mm/Hg. Abdomenul dureros difuz la palpare, cu defans în regiunea mezogastrică. A fost identificată hepatomegalie +4 cm. Micțiunile libere, indolore, diureza pozitivă. Articulațiile genunchilor bilateral dureroase la palpare, hiperemiate, articulația genunchiului stâng ușor tumefiată.

Examenul paraclinic: hemoleucograma: Hb – 107 g/l, eritrocite – $3.4 \cdot 10^{12}/l$, leucocite – $10.2 \cdot 10^9/l$, trombocite – $160 \cdot 10^{12}/l$, VSH – 63 mm/h; funcția renală normală; lipidograma în normă; PCR – 48 mg/dl; ALT – 60 U/l, AST – 53 U/l, anti-ADN dublu catenar – 43 UI/ml. Ultrasonografia abdomenului a evidențiat ficatul moderat mărit, schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Fibrozarea moderată a pereților calicelor la rinichi. Semne de diateză urică.

A fost efectuată titrarea D-dimerilor, care au fost majorați (1.3 μg/ml FEU), după care a urmat angio-computertomografia abdominală, care a confirmat diagnosticul de tromboză mezenterială.

Diagnosticul stabilit: lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate 16 puncte SLEDAI-2k,

indicele SLICC/ACR DI 1 punct, cu afectarea tegumentelor (eritem în «V»), articulațiilor (artralgi), mușchilor (mialgi), sistemului digestiv (tromboză mezenterială). Sindrom antifosfolipidic secundar.

Cazul este relevant prin faptul că o pacientă cu lupus eritematos sistemic, asociat cu SAFL, la numai șapte luni de la stabilirea diagnosticului a dezvoltat o afectare digestivă gravă prin tromboza mezenterială, necaracteristică pentru perioada timpurie a maladiei, confirmată clinic și paraclinic. În rezultatul tratamentului personalizat s-au obținut rezultate bune prin remisia bolii de bază, fără complicații severe.

Concluzii

Manifestările gastrointestinale sunt caracteristice pentru lupusul eritematos sistemic, dar majoritatea dintre ele sunt prezentate ca eveniment advers al medicației sau apar ca o complicație. În mai puține cazuri, afectarea digestivă este cauzată de activitatea înaltă a maladiei și se dezvoltă mai tardiv în cursul bolii. Datele literaturii relevă că manifestările gastrointestinale la debut și timpuriu în cursul maladiei nu sunt caracteristice pentru LES, dar trebuie să fie luate în considerație când sunt prezente. În unele cazuri, acestea pot fi prezentate ca un indicator al lupusului eritematos sistemic la debut și necesită să fie apreciate în context cu alte simptome ale maladiei, pentru stabilirea corectă a diagnosticului.

În cazul când manifestarea gastrointestinală se dezvoltă timpuriu în cursul bolii, urmează să fie diagnosticate și tratate cât mai devreme pentru evitarea afectării altor sisteme și organe. Manifestările gastrointestinale, marcate în literatură ca cel mai frecvent întâlnite, sunt ulcerațiile caviității bucale, pancreatita și afectarea intestinală, îndeosebi enteropatia cu pierdere de proteine și pseudoobstrucția intestinală. Aceste manifestări necesită atenție deosebită în cazul în care sunt prezente la un pacient cu suspexie sau cu diagnosticul stabilit de lupus eritematos sistemic și se cere o monitorizare atentă pentru rezolvarea cazului.

Bibliografie

1. Chng H.H., Tan B.E. et al. *Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy*. In: *Lupus*, 2010 Oct., no. 19, p. 1404-1413.
2. Drenkard C., Villa A.R., Reyes E. et al. *Vasculitis in systemic lupus erythematosus*. In: *Lupus*, 1997, no. 6, p. 235-242.
3. Hallegua D.S., Wallace C.J. *Gastrointestinal and Hepatic Manifestations*. In: Wallace D.J., Hahn B.H. Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*: 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002, p. 843-857.
4. Ju J.H., Min J.K., Jung C.K. et al. *Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE*. In: *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009, no. 5, p. 273-281.
5. Lariño Noia J., Macías García F., Seijo Ríos S. et al. *Pancreatitis and systemic lupus erythematosus*. In: *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2009, no. 101, p. 571-579.

6. Makol A., Petri M. *Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors - a review of the Hopkins Lupus Cohort*. In: J. Rheumatol., 2010, no. 37, p. 341-345.
7. Mazur M. *Lupusul eritematos sistemic*. Chişinău: Prut Internațional, 2011. p.10.
8. Mok C.C., Ying K.Y., Mak A. et al. *Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine*. In: Rheumatology (Oxford), 2006, no. 45, p. 425-429.
9. Orteu C.H., Buchanan J.A., Hutchison I. et al. *Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed?* In: Br. J. Dermatol., 2001 Jun, no. 144, p. 1219-1223.
10. Patel P., Werth V. *Cutaneous lupus erythematosus: a review*. In: Dermatol. Clin., 2002 Jul, no. 20, p. 373-385.
11. Petri M. et al. *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. In: Arthritis Rheum., 2012, no. 64, p. 2677.
12. Pons-Estel B.A. et al. *The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. In: Medicine, Jan. 2004, v. 83, no 1.
13. Schiodt M. *Oral discoid lupus erythematosus. II. Skin lesions and systemic lupus erythematosus in sixty-six patients with 6-year follow-up*. In: Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1984, no. 57, p. 177-1780.
14. Steffan W. Schulz, Chris T. Derk. *The Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Survey of the Literature*. In: The Open Autoimmunity Journal, 2009, no. 1, p. 10-26.
15. Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A. *A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus*. In: Rheumatology (Oxford), 1999, no. 38, p. 917-932.
16. Takeno M., Ishigatsubo Y. *Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus*. In: Intern. Med., 2006, no. 45, p. 41-42.
17. Tian X.P., Zhang X. *Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment*. In: World J. Gastroenterol., 2010 Jun 28, no. 16, p. 2971-2977.
18. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. et al. *Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients*. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. In: Clin. Exp. Rheumatol., 1992, no. 10, p. 527-539.
19. Zhang L., Xu D., Yang H., Tian X. et al. *Clinical Features, Morbidity, and Risk Factors of Intestinal Pseudo-obstruction in Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Case-control Study*. In: J. Rheumatol., 2016 Mar, no. 43, p. 559-564.
20. Zheng W.J., Tian X.P., Li L. et al. *Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients*. In: J. Clin. Rheumatol., 2007, no. 13, p. 313-316.

Maria Paşali, doctorandă,
 Departamentul Medicină Internă,
 USMF Nicolae Testemiţanu,
 Institutul de Cardiologie
 Tel.: 079976903
 E-mail: mariapashaly@gmail.com

AFECTAREA SISTEMULUI DIGESTIV LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Victoria SADOVICI-BOBEICĂ,
 USMF Nicolae Testemiţanu,
 Departamentul Medicină Internă

Summary

Involvement of the digestive system in patients with systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE), autoimmune inflammatory disease characterized by hyperproduction of autoantibodies, virtually can affect every system and organ. The reported incidence of gastrointestinal manifestations attributable to SLE in literature varies widely because of different populations and study designs. The objective of this study was to investigate the manifestations of digestive system involvement in patients with SLE. For this purpose, we conducted a cross-sectional study of 102 adult SLE patients, fulfilling SLICC, 2012 classification criteria. The female to male ratio was 16:1 and the mean age \pm SD was $42,4 \pm 13,3$ years, with a disease duration of $93,9 \pm 77,1$ months. The analysis of digestive system pathology showed that each segment of the digestive tract can be affected by SLE. Most common manifestations were found to be oral or nasal ulcers (46,1%), chronic gastritis (10,8%) and chronic pancreatitis (14,7%). Acute pancreatitis, autoimmune hepatitis and mesenteric thrombosis were less common (2% cases for each manifestation), but with a potential influence on the morbidity and mortality of SLE patients. It was noticed a strong correlation between oral or nasal ulcers with disease activity by SLEDAI and by SLAM ($r=0,78$ and $r=0,75$, respectively; $p<0,05$). Chronic gastritis was linked to corticosteroid use and mesenteric thrombosis was related to secondary antiphospholipidic syndrome.

Keywords: systemic lupus erythematosus, digestive system, gastrointestinal system

Резюме

Поражение органов пищеварения у больных с системной красной волчанкой

Системная красная волчанка (СКВ), воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией антител, гипотетически может поражать любой орган или систему. Эпидемиологические данные о заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при СКВ в литературе широко варьируют из-за гетерогенности исследуемых популяций и исследовательских проектов. Целью нашего исследования было выявление поражений пищеварительной системы у пациентов с СКВ. С этой целью мы провели перекрестное исследование 102 взрослых пациентов с диагнозом СКВ, установленным согласно критериям SLICC 2012. Мы выявили, что

соотношение женщин и мужчин было 16:1, средний возраст \pm SD был $42,4 \pm 13,3$ лет, с длительностью заболевания $93,9 \pm 77,1$ месяцев. Анализ патологий пищеварительной системы обнаружил, что любой сегмент ЖКТ может быть затронут при СКВ. Наиболее распространенными проявлениями были язвы носовой и ротовой полости (46,1%), хронический гастрит (10,8%) и хронический панкреатит (14,7%). Острый панкреатит, аутоиммунный гепатит и мезентериальный тромбоз были идентифицированы реже (в 2% случаев для каждого проявления), но с потенциальным влиянием на заболеваемость и смертность пациентов с СКВ. Мы заметили сильную корреляцию между язвами ротовой и носовой полости с активностью заболевания по SLEDAI и SLAM ($r=0,78$ и $r=0,75$, соответственно; $p<0,05$). Хронический гастрит был связан с употреблением противовоспалительных стероидных препаратов, а мезентериальный тромбоз был диагностирован у пациентов с вторичным антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: системная красная волчанка, пищеварительная система, желудочно-кишечный тракт

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor. Manifestarea clinică a maladiei este polimorfă, determinată de implicarea diverselor sisteme de organe pe parcursul etapelor de evoluție a lupusului [1].

Datele din literatură referitor la incidența și prevalența patologiei tractului gastrointestinal (TGI) la pacienții cu LES sunt eterogene și variază de la 25% la 40% din totalul pacienților cu LES [8]. Concomitent, tabloul clinic determinat de implicările sistemului digestiv poate mima alte patologii, ceea ce cauzează întârzierea recunoașterii și inițierii tratamentului de bază, determinând majorarea morbidității și a mortalității prin LES [7].

Având în vedere cele menționate, scopul studiului a fost cercetarea afectării tractului gastrointestinal la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului a fost efectuat un studiu descriptiv pe o cohortă de 102 pacienți cu LES. Cercetarea s-a desfășurat în Departamentul Medicină Internă, Facultatea Medicină Generală nr. 1 a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu din Republica Moldova, la baza Institutului de Cardiologie, în perioada noiembrie 2014 – martie 2015. Toți subiecții incluși în cercetare au întrunit criteriile de clasificare a LES, elaborate de Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra

Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) SLICC, 2012.

Pacienții înrolați în cercetări au fost examinați prin metode generale (chestionare, examen clinic pe sisteme, examenul paraclinic cu evaluarea funcției renale, hepatice, coagulograma, hemograma, markerii de inflamație, lipidograma, glicemia) și speciale (determinarea activității bolii prin SLAM și SLEDAI, determinarea indicelui de leziune SLICC/ACR DI, titrarea markerilor imunologici anti-ADN dc, ANA, C3, C4, anti-CL, anticoagulantul lupic, USG abdominală, fibrogastroscopie, TC abdominală). Datele obținute au fost prelucrate în programele Excel și MedCalc v. 1.2.

Rezultate obținute

În cercetare au fost incluși 102 pacienți cu lupus eritematos sistemic confirmat. În prima etapă a cercetării, am prezentat o caracteristică generală a lotului de studiu (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica generală a pacienților incluși în cercetare

Parametrii evaluați	Numărul absolut
Pacienți cu LES	102
Sex:	
• feminin	96
• masculin	6
Vârsta medie la momentul cercetării, ani (\pm SD)	$42,4 \pm 13,3$ (i-v 20-73)
Vârsta medie la debutul maladiei, ani (\pm SD)	$35,5 \pm 14,8$ (i-v 11-72)
Durata medie a maladiei, luni (\pm SD)	$93,9 \pm 77,1$ (i-v 0,1-228)
SLEDAI, puncte (\pm SD)	$9,6 \pm 7,3$
SLAM, puncte (\pm SD)	$10,3 \pm 6,0$

Analiza datelor din tabelul 1 denotă faptul că în cercetare au predominat femeile, raportul F:B fiind de 16:1, vârsta pacienților la momentul studiului a variat de la 20 la 73 de ani, valoarea medie constituind $42,4 \pm 13,3$ ani. Am constatat eterogenitate pentru debutul maladiei, vârsta medie la debut fiind cuprinsă între 11 și 72 de ani, pe când durata bolii a fost de 7,8 ani ($93,2$ luni), cu variații de la 0,1 la 228 de luni. Activitatea bolii, apreciată prin două instrumente validate – SLEDAI și SLAM, a înregistrat valori medii \pm SD de $9,6 \pm 7,3$ puncte pentru SLEDAI și $10,3 \pm 6,0$ puncte pentru SLAM, respectiv, constituind indici care denotă o activitate înaltă a LES prin ambele instrumente.

Toți pacienții cu LES au respectat criteriile de clasificare SLICC, 2012, în prezența a 4 sau mai multe criterii și au putut fi incluși în studiul realizat de noi. Analiza rezultatelor a permis constatarea unui număr mediu de criterii SLICC, 2012 de 6,4 puncte, cu intervale variaționale de la 4 la 11 criterii de clasificare.

Datele literaturii demonstrează că pe parcursul ultimelor două decenii asistăm la o majorare a supra-vieuirii pacienților cu LES, fapt datorat îmbunătățirii managementului bolnavilor și aplicării strategiilor terapeutice individualizate. Concomitent, medicația de bază în tratamentul LES este pasibilă de a induce modificări patologice la nivelul organelor și sistemelor, inclusiv al tractului gastrointestinal. În această ordine de idei, am orientat vectorul cercetării spre analiza regimului terapeutic la pacienții luați în studiu (tabelul 2).

Tabelul 2

Analiza regimului terapeutic la pacienții cu LES incluși în cercetare

Regimul terapeutic	Pacienți cu LES nr. (%)
Glucocorticosteroizi (GCS)	96 (95,2)
• Doze mici $\leq 7,5$ mg	26 (27,6)
• Doze medii 7,5–30 mg	54 (57,4)
• Doze mari >30 mg	16 (15,1)
• Puls-terapie ≥ 250 mg/zi (i/v) pe durata ultimelor 12 luni de evoluție a bolii	30 (29,4)
Hydroxiclorochină (HCQ)	42 (41,1)
• Doza de 200 mg/zi	18 (17,6)
• Doza de 400 mg/zi	22 (21,5)
Ciclofosfamidă (CYC)	14 (13,7)
Azatioprină (AZA) 100 mg/zi	6 (5,9)
Metotrexat 10 mg/săptămână (MTX)	4 (3,9)
Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	28 (27,4)
Anticoagulante	56 (54,9)
Antiagregante	88 (86,2)

Din tabelul 2 constatăm că 96 (95,2%) din pacienți au folosit glucocorticosteroizi la momentul cercetării. Dozele GCS au variat: doze medii – 57,4%, doze mici – 27,6% și doze mari – 15,1% subiecți. De asemenea, pacienții au fost interogați despre administrarea glucocorticosteroizilor în puls-terapie și am constatat că 30 (29,4%) din ei au beneficiat de această metodă terapeutică cel puțin o dată pe parcursul ultimelor 12 luni calendaristice. Un alt medicament de bază pentru tratamentul LES este hidroxiclorochina, administrată în doze de 200 sau 400 mg pe zi. În lotul nostru de cercetare, 42 (41,1%) subiecți foloseau HCQ, inclusiv 18 (17,6%) 200 mg pe zi și 22 (21,5%) – 400 mg pe zi. O altă abordare terapeutică a LES este administrarea imunosupresivelor: ciclofosfamidă – în 13,7% cazuri, azatioprina și metotrexatul – în 5,9% și 3,9% cazuri, respectiv. Tratamentul cu AINS a fost decelat la 28 (27,4%) bolnavi. Antiagregantele au constituit un component al regimului terapeutic pentru 88 de pacienți (54,9%), iar anticoagulantele directe sau indirecte – pentru 56 (54,9%).

Patologia tractului gastrointestinal la pacienții din cohortă a fost cercetată și cuantificată ținând cont de modificările patologice posibile la pacienții cu LES. Rezultatele sunt expuse în tabelul 3.

Tabelul 3

Patologia tractului gastrointestinal la pacienții cu LES (n=102)

Parametrii evaluați	Nr. absolut	Nr. relativ, %
Ulcere bucale și nazofaringiene	47	46,1
Afecarea esofagului (disfagie)	2	2
Afecare gastrică prin:		
• gastrită	11	10,8
• boală ulceroasă	3	2,9
Afectarea intestinului subțire/gros (constipație cronică)	3	2,9
Afectarea pancreasului (pancreatită autoimună):		
• acută	2	2
• cronică	15	14,7
Afectare hepatică:		
• hepatită autoimună	2	2
• hepatită toxică	1	1
Vasculita TGI (tromboză mezenterială)	2	2

Datele din tabelul 3 evidențiază faptul că ulcerațiile bucale și nazofaringiene au constituit un semn frecvent întâlnit pe parcursul evoluției lupusului, fiind prezente la 47 subiecți. Pancreatita cronică și gastritele au fost diagnosticate la 11 și 15 bolnavi, respectiv, în timp ce boala ulceroasă a fost diagnosticată mai rar, doar la 3. La 2 pacienți am depistat istoric de pancreatită acută pe fundal de activitate înaltă a LES.

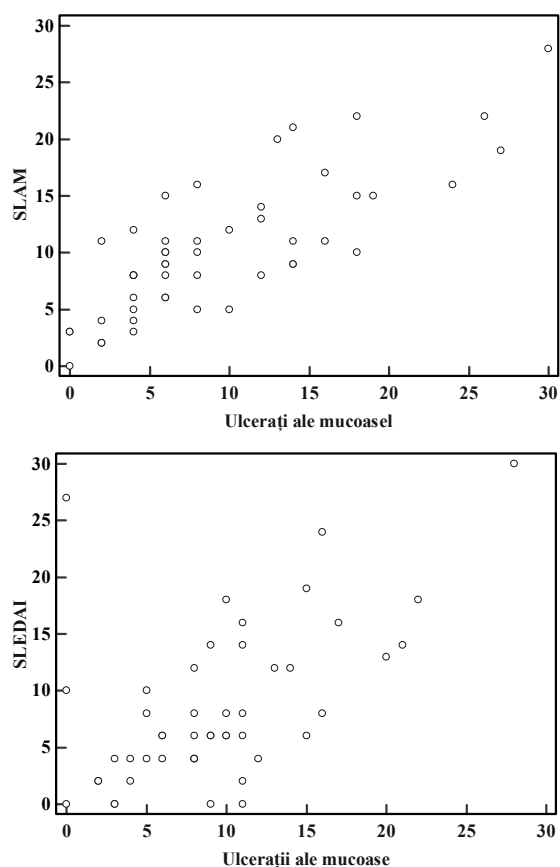
Patologia hepatică s-a prezentat prin hepatită autoimună la 2 subiecți cercetați, la care s-au constatat niveluri majorate ale enzimelor hepatice, însoțite de markeri serologici ai procesului autoimun hepatic (ANA și Ac anti-LKM). La un pacient care a primit tratament de fond cu AZA am depistat hepatită toxică, care s-a rezolvat după suspendarea tratamentului imunosupresiv. Tromboza mezenterială a fost constatată la 2 bolnavi cu LES.

Analiza patternului implicărilor digestive la pacienții cu LES a demonstrat o pondere mare a manifestărilor ulceroase, de aceea am fost motivați să evidențiem factorii ce contribuie la apariția și persistența acestor modificări patologice. În continuare am efectuat analiza corelativă a diferiților parametri ai LES cu ulcerațiile bucale și nazofaringiene și am constatat o corelație directă, statistic semnificativă, doar cu activitatea bolii prin SLAM și SLEDAI (vezi figura).

Datele prezentate în figură indică prezența unei corelații strânse pozitive între ulcerațiile mucoaselor bucale și nazofaringiene și activitatea LES ($r=0,78$ pentru SLEDAI și $r=0,75$ pentru SLAM; $p<0,05$), ceea ce demonstrează că evidențierea acestor leziuni prezintă interes clinic important în

evaluarea corectă a activității lupusului și în stabilirea tacticii terapeutice ulterioare. Valoarea clinică a leziunilor mucoaselor tractului digestiv superior a fost apreciată prin includerea criteriului de leziune bucală sau nazofaringiană în criteriile de activitate ale Lupusului eritematos sistemic prin indicii de activitate SLEDAI și SLAM.

Analiza corelației ulcerărilor bucale și nazofaringiene cu activitatea maladiei prin SLAM și SLEDAI



Patologia gastrică evidențiată la pacienții din lotul de cercetare a fost analizată în contextul administrării medicației de bază cu AINS și GCS. Astfel, am identificat corelații moderate între prezența gastritei sau bolii ulceroase și dozele de GCS administrate, însă fără semnificație statistică ($r=0,33$; $p>0,05$). Lipsa diferențelor statistice se poate explica prin numărul relativ mic de pacienți cu gastrite și boală ulceroasă; totodată, tendința de corelație între manifestările gastrice și folosirea dozelor mari de GCS nu este de neglijat.

Vasculita la nivelul TGI, manifestată prin tromboze mezenteriale diagnosticate la 2 pacienți, a constituit criteriu de determinare a leziunilor provocate de boală prin SLICC/ACR DI. De asemenea, menționăm că ambele cazuri de tromboză s-au instalat la pacienții cu LES și sindrom antifosfolipidic secundar, ce a fost substratul patogenetic pentru formarea trombilor în arterele mezenteriale.

Discuții

Bolile produse prin modificarea imunității au tendință de creștere la nivel global prin îmbunătățirea diagnosticului, suscitând interesul specialiștilor în domeniu. Un rol aparte le revine maladiilor autoimune, care interesează mai multe organe și sisteme necesită o abordare multidisciplinară [4]. În această ordine de idei, lupusul eritematos sistemic, maladie autoimună ce poate implica orice organ sau sistem de organe, reprezintă un domeniu de mare interes științific.

Datele literaturii cu referință la incidența și prevalența implicării TGI la pacienții cu LES sunt heterogene, fapt explicat prin lipsa omogenității criteriilor de includere și de excludere din cercetare pe populații diferite, abordarea variată a pacienților prin utilizarea diverselor metode de colectare și analiză a datelor. Astfel, datele bibliografice identifică o pondere de până la 40% a implicărilor digestive la pacienții cu LES [8].

Din motive lesne de înțeles, în lucrarea prezentată ne-am propus să evaluăm afecțarea TGI la pacienții din lotul de studiu. Prin examinarea clinică și paraclinică a TGI la acești pacienți, am constatat că implicarea digestivă a fost manifestată prin ulcerări bucale și nazofaringiene, gastrită și pancreatită în proporție de 46,1%, 10,8% și 14,7% cazuri, respectiv. Datele noastre sunt în concordanță cu datele afișate de Kole și coaut. în 2009, care au raportat o pondere de 56,5% cazuri pentru ulcerile mucoaselor bucale și nazofaringiene [3].

În ceea ce privește afectarea stomacului la pacienții cu LES, în literatura medicală sunt aduse proporții de 4-21% cazuri, ceea ce este similar rezultatele noastre [2]. Menționăm că majoritatea cazurilor de patologie gastrică au corelat cu administrarea remediilor AINS și a GCS în doze medii sau mari, fapt confirmat și de alți autori [7]. Comparativ cu studiul lui Deck [5], rata pancreatitei la pacienții noștri a fost semnificativ mai mare (14,7%) cazuri, ceea ce se explică, probabil, prin diagnosticul neîntit al acestei patologii la pacienții cu LES. În studiile sistematice asupra afectării TGI în LES, autorii au constatat că pancreatita s-a depistat în 23-30% cazuri, inclusiv la necropsie [8].

Manifestările digestive mai rar întâlnite, dar cu un potențial prognostic mai rezervat, au fost pancreatita acută, tromboza mezenterială și hepatita autoimună. Aceste patologii au constituit cazuri relevante prin tabloul clinic și prin intervenția terapeutică în timp oportun pentru prevenirea sechelelor pasibile. Așadar, am identificat câte două cazuri de pancreatită acută, hepatită autoimună și tromboză mezenterială. Conform datelor din literatura de specialitate, aceste manifestări, deși apar rar, sunt de temut din cauza

nivelului înalt de morbiditate și mortalitate pe care îl comportă pacientul cu LES [8].

Concluzii

Afectarea tractului gastrointestinal la pacienții cu lupus eritematos sistemic poate implica toate segmentele acestuia, cu o pondere mai mare a ulcerărilor bucale și nazale (46,1%), a pancreatitei (14,7%) și a gastritei cronice (10,8%). Manifestări mai rare, dar cu prognostic nefavorabil, au fost pancreatita acută, hepatita autoimună și tromboza mezenterială în câte 2% cazuri.

Asocierea patologiei tractului digestiv la bolnavii cu LES influențează conduita terapeutică și prognosticul în cazul acestor pacienți.

Bibliografie

1. Dall'Era M., Yazdany J. *Classification of lupus and lupus-related disorders*. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed., 2012, cap. 1, p. 1-3.
2. Hallegua D.S., Wallace D.J. *Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus*. In: Curr. Opin. Rheumatol., 2000, no. 12, p. 379-385.
3. Kole A.K., Ghosh A. *Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary referral center*. In: Indian Journal of Dermatology, no. 54, p. 132-136.
4. Mazur M. *Lupusul eritematos sistemic*. Chișinău: Prut Internațional, 2011, p. 10.
5. Nesher G., Breuer G.S., Temprano K. et al. *Lupus-associated pancreatitis*. In: Semin. Arthritis. Rheum., 2006, no. 35, p. 260-267.
6. Narum S., Westergren T., Klemp M. *Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. In: BMJ Open, 2014, no. 4, p. e004587.
7. Schulz S., Derk T. *The Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Survey of the Literature*. In: The Open Autoimmunity Journal, 2009, no. 1, p. 10-26.
8. Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A. *A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus*. In: Rheumatology (Oxford), 1999, no. 38, p. 917-930.

Victoria Sadovici-Bobeică, doctorandă,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Institutul de Cardiologie
Tel.: 060344394
Email: victoriasadovici@gmail.com

INCIDENȚA REFLUXULUI LARINGO-FARINGIAN PRINTRE PACIENȚII CU PATOLOGIE LARINGIANĂ HIPERPLAZICĂ

Lilia SCUTELNIC, Vasile CABAC,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

The incidence of laryngopharyngeal reflux among patients with hyperplastic 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. Aim: To evaluate the role of laryngopharyngeal reflux as a risk factor of the vocal cords benign lesions. The study included 120 patients with benign laryngeal pathology, who underwent diagnostic test for ambulatory 24-hour double probe pH monitoring. The patients filled out a standardized questionnaire and were examined laryngoscopically. Seventy percent (55/78) of patients undergoing pH testing had abnormal studies. Thus the highest incidence of reflux was found in patients with vocal cord neoplastic lesions (88%) and patients with muscle tension dysphonia (70%). LPR is a relatively common problem that appears to be common in patients with laryngeal pathology, either by maintaining and / or progression of the disease process.

Keywords: laryngopharyngeal reflux, vocal nodules, vocal polyps, Reinke's edema

Резюме

Частота ларингофарингеального рефлюкса у больных с гиперпластической патологией гортани

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) считается патологией с различными проявлениями, отличных от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Повреждение слизистой оболочки гортани может быть результатом рефлюкса gastroduodenального содержания, будь то хроническим или одним инцидентом. Наиболее частыми симптомами ЛФР являются: охриплость, боль в горле и хронический кашель. Цель исследования – оценить роль ларингофарингеального рефлюкса как фактор риска при доброкачественной патологии слизистой оболочки гортани. В исследование были включены 120 пациентов с доброкачественной патологией гортани, которые перенесли диагностический тест на амбулаторном измерении pH в течение 24 часов. Пациенты заполняли стандартную анкету и были исследованы ларингоскопически. У 70% (55/78) пациентов наблюдалось аномальное pH. Таким образом, самая высокая заболеваемость рефлюксом была продемонстрирована у пациентов с опухолевыми поражениями голосовых связок (88%) и у пациентов с дисфонией из-за напряжения

мышц (70%). Ларингофарингеальный рефлюкс является относительно распространенной проблемой, которая, кажется, встречается у пациентов с патологией гортани, либо путем поддержания и/или прогрессирования патологического процесса.

Ключевые слова: ларингофарингеальный рефлюкс, голосовые связки, полипы, отек Квинке

Introducere

Rolul refluxului laringofaringean (LPR) în patogeneza leziunilor laringiene benigne și maligne este, probabil, subiectul cel mai cercetat în ultimul deceniu în domeniul laringologiei, cu rezultate contradictorii. Deși există numeroase lucrări cu accent pe relația LPR cu un grup de simptome otorinolaringologice diferite [8, 9], sunt doar câteva studii concentrate pe un simptom izolat și posibilă relație cu refluxul.

Nodulii vocali, polipii vocali și edemul Reinke sunt clasificate ca leziuni benigne ale mucoasei corzilor vocale, ce implică modificări patologice în stratul superficial al laminei propria. Nodulii vocali sunt definiți ca o formațiune mică situată între treimea anterioară și cea mijlocie a corzilor vocale, sunt întotdeauna sesili, bilaterali, simetrici și de culoarea perlei, sunt, de obicei, immobili în timpul fonației. De regulă unilaterali, polipii vocali pot fi sesili sau pediculați. Acestea sunt situați în treimea anterioară a corzilor vocale, dar pot apărea și în alte zone. Edemul Reinke este caracterizat de corzi vocale cu aspect translucid, gelatinos, de obicei bilateral.

Aceste leziuni benigne ale mucoasei vocale pot rezulta din abuzul vocal, fumat, consumul excesiv de alcool sau refluxul laringofaringean.

Refluxul laringofaringean este una dintre manifestările extradigestive ale bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), care este produsă de fluxul retrograd al conținutului gastric (acizi, pepsină) sau al conținutului duodenal (săruri biliare, enzime pancreatice) spre laringe și faringe [1].

Conținutul refluxului gastric poate afecta organele și sistemele din vecinătatea sistemului digestiv, după cum s-a demonstrat prin descrieri ale unei asocieri puternice între valul de reflux și diverse patologii inflamatorii ale capului și gâtului. Laringele are un risc crescut privind contactul cu conținutul gastroesofagian datorită topografiei sale în apropierea sistemului digestiv. Acesta este motivul pentru care este logic să ne gândim că orice reflux care trece deasupra sfincterului esofagian superior poate afecta de asemenea și laringele. Chiar și așa, un alt mecanism a fost descris anterior, prin care refluxul produce leziuni laringiene, fără necesitatea contactului direct cu mucoasa acestuia. Este un reflex vagal, produs prin acidifierea esofagului distal, care ulterior conduce la exacerbarea tusei, hemajului și laringospasmului [2, 3].

LPR nu a fost recunoscut ca o entitate clinică până în 1968, când primele rezultate ale unor studii ce leagă LPR cu dezvoltarea granuloamelor procesului vocal (ulcer de contact) au apărut în literatura de specialitate ORL [4, 5]. Mai recent, rolul LPR în patogeneza tulburărilor laringiene este din ce în ce mai evident.

Din acel moment, LPR a fost raportat ca fiind asociat cu o serie de condiții laringiene, incluzând tensiunea musculară (funcțională) [6, 7], stenoza subglotică [8-11], laringospasmul [12, 13], pahidermia [10, 14], leucoplazia [10] și carcinomul corzilor vocale [10, 15-18].

Cele mai frecvente simptome asociate cu LPR sunt disfonia, disfagia, globus pharyngeus, hemaj, tuse și hipersecreție de mucus [18-23]. Constatările laringiene comune ale LPR sunt edemul laringian localizat sau difuz, opalescența și / sau hipertrofia comisurii posterioare, eritemul, granulația, și, uneori, formarea de granuloame. Laringita posterioară clasică (hiperemia aritenoidilor și hiperplazia mucoasei interaritenoidiene) nu este observată la majoritatea pacienților cu LPR. În schimb, edemul laringian, nu eritemul, este de departe cea mai frecventă constatare laringiană.

Primele rapoarte privind monitorizarea ambulatorie a pH-ului timp de 24 de ore la pacienții cu disfonie și alte simptome ORL au apărut în anul 1980 [19-23]. Wiener și colab. [20] au utilizat printre primii monitorizarea simultană a pH-ului în esofagul distal și în faringe prin plasarea celei de-a doua sonde în imediată apropiere a orificiului laringian. Această tehnică de diagnosticare a fost utilizată pentru a documenta prezența de reflux extraesofagian (adică LPR). Acest test este standardul de aur actual pentru diagnosticul LPR.

Scopul acestui studiu este de a evalua rolul refluxului laringofaringian în apariția leziunilor cronice hiperplazice ale mucoasei corzilor vocale.

Material și metode

Pe parcursul a 3 ani (2011-2014), într-un studiu prospectiv au fost incluși 120 de pacienți adulți cu tulburări laringiene și vocale. Fiecare pacient cu vreo problemă laringiană sau de voce, aflat sub observație în timpul perioadei de studiu, a completat un chestionar al scorului reflux-simptom și a fost supus unui examen otolaringologic complet, care a inclus videostroboscopia cu documentarea constatărilor laringiene. Bolnavii care au prezentat simptome de reflux gastroesofagian și constatări de LPR au fost supuși monitorizării ambulatorii a pH-ului timp de 24 de ore.

Înainte de a fi testați prin monitorizarea ambulatorie a pH-ului timp de 24 ore cu sondă dublă,

toți pacienții au fost supuși manometriei esofagiene, pentru a determina localizarea sfincterelor esofagiene superioare și inferioare. Cu ajutorul acestor factori determinanți, s-a plasat sonda de pH distal în esofag cu 4 cm deasupra sfincterului esofagian inferior.

Sonda pH-proximală a fost plasată în hipofaringe, în spatele orificiului laringian, cu 1 cm deasupra sfincterului esofagian superior. Sensorii pH integrați într-un singur cateter cu o varietate de lungimi intra sonde disponibile, astfel încât sondele pot fi poziționate cu precizie.

Interpretarea rezultatelor. Rezultatele testării pH-ului esofagian au fost evaluate prin criteriile stabilite. Parametrul clinic cel mai pe larg utilizat este procentul de timp în care pH-ul este mai mic de 4,0, atunci când pacientul este în poziție verticală sau culcat pe spate. Această valoare este de asemenea calculată pentru durata totală a testului. Valorile normale pentru procentul de timp când pH-ul este mai mic de 4 în sonda esofagiană au fost stabilite a fi de 8,1% în poziție verticală și 2,9% culcat.

Un singur eveniment faringian (pH<4,0) imediat precedat de o scădere bruscă a pH-ului prin sonda esofagiană în mărime egală este considerat a fi o constatare anormală.

Rezultate obținute

Dintre cei 120 de pacienți cercetați, 65% (78/120) au prezentat simptome atipice de reflux și modificări de LPR și au fost înaintați spre testarea privind prezența refluxului. Simptomele predominante la aceștia au fost următoarele: răgușeală – 88% (69/78); hemaj – 88% (69/78); tuse cronică – 55% (43/78); globus pharyngeus – 40% (31/78); disfagie – 37% (29/78); pirozis – 33% (26/78).

Dintre pacienții cu pirozis, doar jumătate (13/26) au avut arsuri zilnice la stomac, restul având mai rar. Studiul a inclus 69 de bărbați și 51 de femei, cu o vârstă medie de 42,2±7. 5 ani, ce prezentau simptome laringiene cronice.

Circa 70% (55/78) din subiecți au avut episoade de reflux anormale. Monitorizarea pH-ului prin sonda esofagiană: 60% au suportat reflux anormal în poziție verticală; 36% au avut reflux anormal în decubit dorsal, iar la 20% s-au observat ambele. Măsurarea pH-ului prin sonda faringiană instalată: 58% din bolnavi au prezentat reflux anormal în poziție verticală, 9% au avut reflux anormal în decubit dorsal, iar 6% – ambele.

Mai multe tipuri de leziune hiperplazică din studiu au avut o rată de 100% de testare anormală de reflux: laringită de reflux (18/18), polipi vocali (8/8), nodului vocali (4/4) și chisturi intracordale (3/3).

Pacienții cu disfonie datorată tensiunii musculare au constituit 78% (18/23), iar cei cu carcinom al

corzilor vocale – 67% (4/6), cu rezultate anormale de reflux.

Rezultatele testării pH-ului timp de 24 de ore

Patologia	Nr. pacienți	Nr. pacienți cu reflux +	%
Laringită de reflux	18	18	100
Polipi vocali	8	8	100
Noduli vocali	4	4	100
Chisturi intracordale	3	3	100
Disfonia datorată tensiunii musculare	18	23	78
Carcinomul corzii vocale	4	6	67

Discuții

Rezultatele acestui studiu demonstrează că LPR este o tulburare relativ comună, care a fost prezentă la jumătate din pacienții incluși în studiu.

De asemenea, s-a constatat că LPR adesea coexistă cu o altă patologie laringiană. În acest studiu, LPR s-a dovedit a fi frecvent la pacienții cu anumite afecțiuni neoplazice ale laringelui și mai puțin frecvente la bolnavii cu tulburări funcționale. Asocierea LPR cu alte afecțiuni laringiene a fost anunțată în mai multe rapoarte publicate.

Koufman și colab. au constatat o incidență mai mare a LPR dovedit prin pH-metrie cu sondă dublă la pacienții cu noduli vocali, comparativ cu subiecții de control. Morrison și colab. au găsit o asociere între reflux și disfonie datorată tensiunii musculare. Studiul nostru confirmă constatările acestora și ale altor cercetări care demonstrează coexistența LPR cu patologia cronică hiperplazică

Concluzii

LPR este o problemă relativ comună, care pare a fi frecventă la pacienții cu patologie laringiană.

Deși semnificația datelor rămâne controversată, este probabil ca LPR să fie implicat, cel puțin parțial, în menținerea și / sau progresarea multor leziuni și boli laringiene.

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

Bibliografie

1. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. *Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head Neck Surgery*. In: Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 2002; nr. 127, p. 32-35.

2. Poelmans J., Feenstra L., Demedts I. et al. *The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose and throat symptoms*. In: Am. J. Gastroenterol., 2004; nr. 99, p. 1419-1426.
3. Shaker R., Dodds W.J., Ren J. et al. *Esophagoglottal closure reflex: a mechanism of airway protection*. In: Gastroenterology, 1992; nr. 102(3), p. 857-861.
4. Cherry J., Margulies S.I. *Contact ulcer of the larynx*. In: Laryngoscope, 1968; nr. 78, p. 1937-1940.
5. Delahunty J.E., Cherry J. *Experimentally produced vocal cord granulomas*. In: Laryngoscope, 1968; nr. 78, p. 1941-1947.
6. Morrison M.D., Nichol H., Rammage L.A. *Diagnostic criteria in functional dysphonia*. In: Laryngoscope, 1988; nr. 94, p. 1-8.
7. Koufman J.A. *Medicine in the vocal arts*. In: N. C. Med. J., 1993; nr. 54, p. 79-85.
8. Bain W.M., Harington J.W., Thomas L.E. et al. *Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux*. In: Laryngoscope, 1983; nr. 93, p. 175-179.
9. Little F.B., Koufman J.A., Kohut R.I. et al. *Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis*. In: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1985; nr. 94, p. 516-519.
10. Koufman J.A. *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease*. In: Laryngoscope, 1991; nr. 101 (Suppl 53), p. 1-78.
11. Jindal J.R., Milbrath M.M., Hogan W.J. et al. *Gastroesophageal reflux disease as a likely cause of "idiopathic" subglottic stenosis*. In: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1994; nr. 103, p. 186-191.
12. Chodosh P. *Gastro-esophageal-pharyngeal reflux*. In: Laryngoscope, 1977; nr. 87, p. 1418-1427.
13. Bortolotti M. *Laryngospasm and reflex central apnea caused by aspiration of refluxed gastric contents in adults*. In: Gut, 1989; nr. 30, p. 233-238.
14. Delahunty J.E. *Acid laryngitis*. In: J. Laryngol. Otol., 1972; nr. 86, p. 335-342.
15. Glanz H., Kleinsasser O. *Chronische laryngitis und carcinom [with English abstract]*. In: Arch. Otorhinolaryngol., 1976; nr. 212, p. 57-75.
16. Ward P.H., Hanson D.G. *Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx*. In: Laryngoscope, 1988; nr. 98, p. 1195-1199.
17. Morrison M.D. *Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma?* In: Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1988; nr. 99, p. 370-373.
18. Oson N.R. *Effects of stomach acid on the larynx*. In: Proc. Am. Laryngol. Assoc., 1983; nr. 104, p. 108-112.
19. Wiener G.J., Cooper J.B., Wu W.C. et al. *Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux (GER)? An ambulatory 24-hour pH study [abstract]*. In: Gastroenterology, 1986; nr. 90A, p. 1691.
20. Wiener G.J., Koufman J.A., Wu W.C. et al. *The pharyngo-esophageal dual ambulatory pH probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux (GER)*. In: Gastroenterology, 1987; nr. 92, p. 1694.

Lilia Scutelnic,

Catedra Otorinolaringologie,

USMF Nicolae Testemițanu,

Mob.: 079708534,

E-mail: scutelnic_lilia@yahoo.com

AFECTĂRILE ASOCIATE CU BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Svetlana ȚURCAN¹, Alina JUCOV¹,

Vitalie ȚURCAN¹, Silvia BÂRCA², Raisa TANASE²,

¹USMF Nicolae Testemițanu, Disciplina Gastroenterologie,

²Spitalul Clinic Republican

Summary

Extraintestinal pathology in inflammatory bowel diseases

The aim of the study was to investigate the frequency and spectrum of extraintestinal pathology associated with inflammatory bowel diseases (IBD) in Moldova – the region with very high incidence of liver and articular disorders. The study was open prospective and included 126 patients with IBD. Diagnosis was confirmed endoscopically and histologically. The most frequent extraintestinal pathology was liver diseases, diagnosed in 30 (23,8%) patients. Arthropathy was diagnosed in 18 (14,3%), skin and mucosal affectations – in 6 (4,8%), ocular affectation – in 4 (3,2%) cases. Extraintestinal manifestations were more frequent in association than as mono extraintestinal disorder – 22 (17,5%) and 12 (9,5%) patients respectively, and the common associations were liver-articular, skin-articular.

It was not revealed significant interrelation between activity/ extention/localization of IBD and severity of extraintestinal manifestation. Exception have made nonspecific reactive hepatitis, peritheral oligoarthritis, and pyoderma gangrenosum which was characteristic for a severe debut of IBD. An essential number of IBD patients have associated extraintestinal pathology (27%). Liver diseases were diagnosed more often and skin and ocular lesions less frequent in comparison with literature data.

Keywords: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestation

Резюме

Поражения, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника

Целью исследования было изучить частоту и спектр экстраинтестинальной патологии, ассоциированной с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Молдове – регионе с очень высоким уровнем распространенности патологии печени и суставов. Исследование было проспективным, открытым и включало 126 больных с диагнозом ВЗК, подтвержденным эндоскопически и гистологически. Наиболее частой ассоциированной патологией были заболевания печени, диагностированные у 30 (23,8%) больных. Различные формы артропатий выявлены у 18 (14,3%), поражений кожи и слизистых оболочек – у 6 (4,8%), глаз – у 4 (3,2%) пациентов. Внекишечная

патология чаще диагностировалась в различных комбинациях, чем в виде монозаболевания, и наиболее частыми комбинациями были заболевания печени и суставов, суставов и кожи.

Значимой корреляции между активностью / распространенностью / локализацией ВЗК и тяжестью внекишечной патологии выявлено не было. Исключение составили реактивный гепатит, периферический олигоартрит и гангренозная пиодермия, характерные для острого тяжелого дебюта заболевания. В заключение: значительное число пациентов с ВЗК имеют ассоциированную внекишечную патологию (27%). Заболевания печени диагностированы чаще, а заболевания кожи и глаз реже, по сравнению с данными литературы.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, внекишечные проявления

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) sunt patologii cu un spectru larg de manifestări clinice intestinale și extraintestinale. În majoritatea cazurilor de BII, în special cu grad sever al activității, sunt posibile manifestări extraintestinale și asociate: artropatii centrale și periferice, afectări oculare, cutanate, leziuni ale mucoasei cavității bucale etc. [5]. Unele manifestări extraintestinale sunt caracteristice pentru debutul bolii (oligoartrite periferice, leziuni cutanate), altele apar mai frecvent după evoluția îndelungată (poliartrite periferice, afectări hepatice). În general, nu se înregistrează o creștere a numărului de pacienți cu manifestări extraintestinale în evoluția BII [12]. Apariția unei manifestări extraintestinale este factor de risc pentru dezvoltarea altor simptome extraintestinale [1].

Artropatiile centrale includ sacroileita și spondililita anchilozantă, a căror evoluție, de obicei, nu este în legătură directă și evidentă cu evoluția BII [3]. Până la 50% din formele asimptomatice sau ușoare de sacroileită se depistează ocazional, prin examenul radiologic la pacienții cu BII [8]. Artropatiile periferice în BII sunt de două tipuri:

- *oligoartrite* – afectează, în special, articulațiile mari; activitatea lor corelează cu activitatea procesului inflamator din intestin;
- *poliartrite* – afectează, de regulă, articulațiile mici; activitatea lor nu este în corelație cu activitatea inflamației intestinale și se menține și după colonectomia totală [2].

Dintre manifestările cutanate, cel mai frecvent este diagnosticat (la 2-4%) eritemul nodos, caracterizat prin noduli subcutanați, roșii, ușor proeminenți, elastici, cu diametrul de 1-5 cm. Piodermia gangrenoasă este o complicație rară (la 1-2% bolnavi), inițial sub formă de papule eritematoase sau pustule, care

se transformă rapid în ulcere profunde excuamatoase cu conținut pionicrotic. Însămânțarea materialului necrotizat poate fi lipsită de creștere (conținut steril), iar în cazurile când se depistează un agent infecțios prin metoda bacteriologică, acesta reprezintă o infecție secundară, dar nu și factor etiologic al piodermiei. Apariția eritemului nodos, precum și a piodermiei gangrenoase, este asociată perioadelor de activitate a BII și, de obicei, corespunde recidivelor severe [11].

Uveita și episclerita sunt manifestări extraintestinale frecvente la pacienții cu BII, documentate la 4-10% din bolnavi [9]. Ambele afecțiuni apar în legătură cu activitatea procesului inflamator intestinal.

Bolile inflamatorii intestinale se pot asocia și cu afecțiunile hepatice: colangita sclerozantă primară și hepatita reactivă. La persoanele cu BII, mai frecvent decât în populația generală, se atestă: steatoza hepatică, hepatite cronice și ciroze hepatice de diferite etiologii, fapt, posibil, condiționat atât de boala intestinală, dar mai probabil de efectele terapiei imunosupresoare de durată și ale altor tratamente medicamentoase. Au fost descrise și alte asocieri caracteristice BII, a căror prevalență la acest grup de pacienți este superioară celei din populația generală: astm bronșic, traheobronșite, afecțiuni renale, inclusiv litiază renală, tulburări neurologice etc. [4, 10, 13].

Scopul studiului a fost de a investiga frecvența și spectrul de patologii asociate cu BII în Moldova – regiune cu nivel foarte înalt de boli hepatice și articulare.

Material și metode

În studiul deschis prospectiv au fost incluși 126 de pacienți cu colită ulcerativă (CU) și boala Crohn (BC), tratați în clinica de gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican, în anul 2015.

Examinarea pacienților s-a efectuat conform protocolului standardizat, care a inclus: datele generale (indicele masei corporale, temperatura, tensiunea arterială, starea generală a pacientului etc.); simptomele clinice: acuzele și semnele obiective; indicii 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, imunologice etc.) și datele instrumentale (endoscopice, radiologice, USG etc.).

Diagnosticul BII la toți pacienții a fost confirmat după criteriile recomandate de ECCO [6, 7], prin complexul datelor anamnestic, clinice și paraclinice,

inclusiv prin evaluarea obligatorie a tabloului endoscopic și histologic.

Materialul acumulat a fost analizat statistic, prin metodele de analiză descriptivă și corelațională, utilizând coeficientul de corelare Pearson, cu evaluarea veridicității conform scorului Chedoc.

Rezultate și discuții

Cei 126 de pacienți (56% femei, vârsta 18-67 ani) cu boli inflamatorii intestinale au fost tratați ambulatoriu și staționar în Clinica de gastroenterologie, în anul 2015: 114 pacienți (90,5%) cu colită ulcerativă, 11 (8,7%) cu boala Crohn și 1 (0,8%) cu colită nediferențiată. Astfel, raportul CU:BC în studiul nostru a constituit 9:1.

Afectări extraintestinale au fost diagnosticate la 44 (27%) din pacienți, de regulă, la cei tineri: 26 din 44 de pacienți (59,1%) – la vârsta de până la 30 de ani și 14 (31,8%) – de la 31 până la 40 de ani, pe când în grupa de vârstă mai mare de 51 de ani, manifestările sistemice s-au înregistrat numai la 4 bolnavi (9,1%).

Cea mai frecventă afectare extraintestinală a fost patologia hepatică, diagnosticată la 30 (23,8%) pacienți. Spectrul bolilor hepatice a fost larg și a inclus: hepatita cronică virală B și C – 12 (9,5%), steatoza hepatică – 9 (7,1%), hepatita reactivă – 5 (4,0%), hepatita medicamentoasă – 2 (1,6%), ciroza biliară primară – 1 (0,8%), colangita primară sclerozantă – 1 (0,8%) cazuri.

Artropatiile au fost diagnosticate la 18 (14,3%) pacienți, mai des cele periferice decât cele centrale: oligoartrita periferică – 5 (4,0%), poliartrita – 7 (5,6%), comparativ cu sacroileita – 5 (4,0%) și spondilita anchilozantă – 1 (0,8%).

Afectări cutanate și ale mucoasei au fost observate la 6 (4,8%) pacienți: stomatita aftoasă – 3 (2,4%), piodermia gangrenoasă – 1 (0,8%), eritemul nodular – 1 (0,8%) și sindromul Sweet – 1 (0,8%). Leziuni oculare au fost diagnosticate la 4 (3,2%) pacienți.

Manifestările extraintestinale combinate au fost mai frecvente decât mono-afectarea extraintestinală – 22 (17,5%) și 12 (9,5%) respectiv, cele mai frecvente fiind hepatice-articulare, articulare-cutanate.

Relația semnificativă dintre activitatea/extinderea/localizarea BII și severitatea leziunilor extraintestinale nu a fost demonstrată ($r < 0,5$), cu excepția hepatitelor reactive ($r = 0,7$), a oligoartritei periferice ($r = 0,8$) și a piodermiei gangrenoase, caracteristice pentru debutul sever al BII.

Concluzie

Afectările extraintestinale au fost depistate la un număr semnificativ de pacienți cu BII (27%). Bolile hepatice au fost diagnosticate mai frecvent, iar cele cutanate și oculare mai rar, în comparație cu datele literaturii.

Bibliografie

- Bernstein C. et al. *The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study*. In: Am. J. Gastroenterol., 2001, nr. 96, p. 1116-1122.
- Biancone L., Michetti P., Travis S. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations*. In: J. Crohn's and Colitis, 2008, nr. 2(1), p. 63-92.
- Brakenhoff L. et al. *The joint-gut axis in inflammatory bowel disease*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, nr. 4(3), p. 257-268.
- Casella G. et al. *Pulmonary disease associated with inflammatory bowel disease*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, nr. 4(4), p. 384-389.
- Danese S. et al. *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. In: World J. Gastroenterol., 2005, nr. 11, p. 7227-7236.
- Dignass A. et al. *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, nr. 4(1), p. 28-62.
- Dignass A. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: definitions and diagnosis*. In: J. Crohn's Colitis, 2012, nr. 6(10), p. 965-990.
- Heuft-Dorenbosch L. et al. *Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain*. In: Ann. Rheum. Dis., 2006, nr. 65, p. 804-808.
- Mintz R. et al. *Ocular manifestations of inflammatory bowel disease*. *Inflamm.* In: Bowel. Dis., 2004, nr. 10, p. 135-139.
- Torio M. et al. *Nephrolithiasis as an extra-intestinal presentation of pediatric inflammatory bowel disease unclassified*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, nr. 4(6), p. 674-678.
- Trost L., Mc Donnell J. *Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease*. In: Postgrad. Med. J., 2005, nr. 81, p. 580-585.
- Țurcan S. *Colita ulcerativă*. Chișinău: CEP Medicina, 2012, 192 p.
- Zois C. et al. *Neurologic manifestation in inflammatory bowel disease: Current knowledge and novel insights*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, nr. 4(2), p. 115-124.

Svetlana Țurcan, dr. hab. șt. med, conf. univ.,
Departamentul Medicina Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 403519, 205539; mob.: 079436554
E-mail: svetlana.turcan@usmf.md

METODE NEINVAZIVE DE EVALUARE A FIBROZEI HEPATICE

Elina BERLIBA, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Angela PELTEC, Diana GHERCAVI, Victoria RUSANOVSCI,
disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Non-invasive tests for evaluation on liver fibrosis

Chronic liver diseases are at the moment an important public health issue, both in our country and worldwide. Management and prognosis of chronic liver disease are strongly influenced by the staging/severity of liver fibrosis. Liver biopsy is still considered the „gold standard” in current medical practice, but this method is subject to a series of disadvantages: low acceptability, morbidity, a minimal rate of mortality, price, and even the possibility of errors. This is why the occurrence of new methods to evaluate fibrosis is completely justified, and this article’s scope is to discuss, based on literature and personal data, the most important of them: Fibrotest, Fibroscan, APRI, FIB-4 scores. The purpose of this ongoing research is to study correlation of biological tests for assessing liver fibrosis and elastography (Fibroscan) results in patients with chronic diffuse liver disease. The combination of these approaches as first-line assessment of liver fibrosis could avoid the performance of liver biopsy in the majority of patients with chronic liver disease of different aetiology.

Keywords: hepatic fibrosis, liver biopsy, transient elastography, Fibrotest, APRI, noninvasive methods for hepatic assessment

Резюме

Неинвазивные методы оценки фиброза печени

Хронические заболевания печени являются сегодня важной проблемой общественного здравоохранения, как в нашей стране, так и во всем мире. Менеджмент и прогноз хронических заболеваний печени в значительной степени зависят от степени и тяжести фиброза печени. Биопсия печени по-прежнему считается „золотым стандартом” в современной медицинской практике, но отмечен ряд недостатков этого метода: высокий уровень отказа со стороны пациента, побочные эффекты и минимальный уровень смертности, затраты и даже возможность ошибок. В связи с этим, появление новых, неинвазивных методов оценки степени фиброза печени вполне оправдано, и эта статья призвана обсудить на основе научных данных и собственном опыте наиболее важные из них: Fibromest, Фиброскан, APRI и FIB-4. Целью исследования было проанализировать согласованность между биологическими тестами для оценки фиброза печени и результатами эластографии (Fibroscan) у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Сочетание этих методов может избежать

выполнения биопсии печени как метод оценки фиброза у большинства больных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии.

Ключевые слова: фиброз печени, биопсия печени, эластография, Fibromest, APRI, неинвазивные методы для оценки фиброза печени

Introducere

Bolile hepatice cronice reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Cele mai importante etiologii sunt infecțiile cronice cu virusurile hepatitice B (VHB) și C (VHC), dar și bolile hepatice alcoolice și nealcoolice. Agentul cauzal, fie el viral, toxic, metabolic sau de altă natură, acționând asupra țesutului hepatic, produce fibroză, ceea ce duce la diverse modificări morfologice, hemodinamice și funcționale la nivelul ficatului. În practica curentă, în afecțiunile cronice hepatice evaluarea severității afectării se face prin aprecierea gradului fibrozei hepatice. Definirea precisă a stadiului de fibroză hepatică este de o importanță majoră, atât pentru evaluarea prognosticului și urmărirea bolii hepatice, cât și pentru a decide necesitatea tratamentului și monitorizarea răspunsului la tratament.

Cea mai bună metodă de diagnostic pentru a confirma leziunile necroinflamatorii și elementele histopatologice care vor sugera etiologia rămâne puncția-biopsia hepatică (PBH) [4, 7]. Efectuarea acesteia permite confirmarea etiologiei bolii hepatice de bază, colectarea informațiilor referitoare la severitatea celorlalte fenomene histologice (steatoza, activitatea necroinflamatorie, încărcarea cu fier etc.), identificarea unor eventuale cauze oculte asociate, predicția ritmului de progresare a bolii și a răspunsului la terapiile specifice [7].

Deși PBH este o manevră sigură, ea este marcată și de anumite dezavantaje: acceptabilitate redusă din partea pacientului, complicații, costuri și chiar o rată mica de mortalitate. Aspectul negativ major este posibilitatea de eroare a PBH, creat de erorile de recoltare și de examinare. Astfel, la nivel mondial, cea mai mare parte a cercetărilor moderne a fost direcționată spre implementarea unor metode de diagnostic de alternativă, neinvazive, care să asigure o cuantificare cât mai exactă a steatozei și a fibrozei hepatice și care să aibă o suficientă acuratețe, pentru a permite atât un diagnostic precis, cât și posibilitatea monitorizării evoluției hepatopatiei prin repetabilitate și reproductivitate [1, 2].

Metodele neinvazive pentru detectarea fibrozei hepatice pot fi împărțite în două grupe principale: *markeri biologici* măsurați în sângele periferic, care pot fi parametri unici sau scoruri ce combină mai mulți parametri, și *tehnicile imagistice* care măsoară rigiditatea hepatică, în principal elastografice (Fibroscan, ARFI sau RMN).

Biomarkerii serici ai fibrozei hepatice pot fi împărțiți în:

- *markeri indirecti*, ce reflectă alterări în funcția hepatică (indicii coagulării, nivelul transaminazelor serice, GGT, numărul trombocitelor) [1, 6];
- *markeri direcți*, ce reflectă metabolismul matrixului extracelular hepatic (metaloproteineze, acid hialuronic, citokine proinflamatoare și/sau profibrotice TNF- α , TGF- β , PDGF) [5].

De multe ori, diverși markeri de fibroză sunt combinați în cadrul unor **scoruri neinvazive** de fibroză, care incorporează adesea și variabile clinice cu valoare de factori de risc pentru fibroza hepatică (vârsta, sexul, prezența/absența diabetului zaharat) [1, 4]. Scopul acestor algoritmi este creșterea sensibilității și specificității de depistare a fibrozei hepatice față de fiecare din markerii respectivi, luați separat. Cele mai utilizate și validate sunt scorurile APRI (index liber, nebrevetat) și Fibrotest (patentat, care nu este pe scară largă disponibil), în principal confirmate în hepatita virală C [7]. O analiză sistematică recentă ce a inclus 172 de studii efectuate în hepatita C [5] a raportat o mediană AUROC (aria de sub curba receptor operare caracteristică, care este o reprezentare grafică a sensibilității (adevărat pozitiv) în funcție de rata de fals pozitiv – specificitate) de 0,79 și 0,86 pentru Fibrotest și de 0,77 și 0,84 pentru APRI, respectiv pentru fibroza semnificativă și ciroză.

Fibrotest (Fibrosure) sunt denumirile comerciale diferite sub care același algoritm – ce include GGT, bilirubina totală, haptoglobina, α 2-macroglobulina, apolipoproteina A1, vârsta și sexul – este comercializat în Europa și respectiv în Statele Unite ale Americii; este unul dintre algoritmii universali ce aduce o estimare cantitativă a fibrozei hepatice în cele mai frecvente boli hepatice: hepatită virală de etiologie C și B, boală hepatică alcoolică, NAFLD și coinfecție VHC/HIV [1, 4].

Acuratețea de diagnostic a acestui test este limitată de hemoliză (scade haptoglobina), sindromul Gilbert (crește bilirubina) și infecțiile recente (crește alfa-2-macroglobulina și haptoglobina), colestaza extrahepatică, sindromul inflamator acut (pe moment este necesară amânarea prelevării serului) [4, 6]. Sensibilitatea și specificitatea Fibrotestului de a detecta fibroza semnificativă ($\geq F2$) este de 75%, respectiv 85% [5]. Fibrotestul a fost, de asemenea, evaluat împreună cu Fibroscanul, atunci când acestea au avut aceleași rezultate; biopsia hepatică a confirmat rezultatul în 84% cazuri pentru F2, 95% pentru F3 și 94% pentru F4 [4, 6].

Indexul de fibroză denumit **APRI** (*Aspartateaminotransferase to Platelet Ratio Index*) a fost inițial propus pentru estimarea neinvazivă a fibrozei

hepatice la pacienți cu hepatită cronică cu virus C, publicându-se ulterior date care susțin valoarea lui de diagnostic și la pacienții cu HBV, NAFLD, boală hepatică alcoolică [10].

Scorul **Fib-4** a fost inițial cercetat pentru estimarea neinvazivă a fibrozei hepatice la pacienți cu coinfecție HIV-virus C [10], publicându-se ulterior date care îi atestă utilitatea de diagnostic și la pacienții cu monoinfecție HCV, cu hepatită cronică cu virus B sau cu NAFLD [1, 7]. Fib-4 este caracterizat doar de două valori *cut-off* – 1,45 și 3,25. Semnificația valorii sale inferioare este excluderea cu o suficientă precizie a fibrozei semnificative, în timp ce valoarea superioară confirmă cu o mare probabilitate prezența fibrozei semnificative. Și în cazul Fib-4, valorile situate între 1,45 și 3,25 sunt considerate valori neinterpretabile („valori nedeterminate”) pentru fibroza semnificativă [10].

Elastografia tranzitorie este măsurată prin intermediul unui dispozitiv care se numește Fibroscan (*Echosens*, Paris), care este compus dintr-un transductor de ultrasunete montat pe axa unui vibrator. Vibrațiile de amplitudine medie și de joasă frecvență induc o undă care se propagă prin țesuturile subiacente. Viteza de propagare a undei este direct legată de rigiditatea țesutului: cu cât țesutul este mai rigid, cu atât mai repede se propagă unda [9]. Rezultatul Fibroscanului este dat în conformitate cu valori *cut-off* exprimate în kilo-pascali (kPa). Valorile rigidității hepatice variază între 1,5 și 75 kPa, cu valoarea normală de 5 kPa [7]. Conform diferitelor studii, prezența fibrozei semnificative este definită pentru o valoare *cut-off* de 7,1-8,7 kPa, iar ciroza este diagnosticată printr-o valoare *cut-off* de 12,5-14,5 kPa [1, 9]. Valorile *cut-off* folosite pentru transformarea elastografiei din kPa în scor Metavir au fost: F1 > 5.5 kPa, F2 > 7.1 kPa, F3 > 9.5 kPa, F4 > 12.5 kPa [2, 4].

În diverse studii, acuratețea rezultatelor Fibroscanului au fost similare cu cele ale markerilor serici neinvazivi pentru diagnosticul de fibroză semnificativă. Măsurarea rigidității hepatice poate fi dificilă la obezi sau la cei cu spațiu intercostal îngust și imposibilă la pacienții cu ascită; de asemenea, rezultatul poate fi influențat de transaminazele crescute, colestaza extrahepatică, insuficiența cardiacă congestivă, excesul de alcool și de alimentație [7]. Factorii asociați cu variabilitatea inter- și intraobservator au fost: BMI > 25, steatoză hepatică grad ridicat și fibroza ușoară (F0-F1 de METAVIR) [1].

Elastografia RMN arată rezultate comparabile cu elastografia tranzitorie (Fibroscan), însă costurile sunt mai ridicate [2, 7].

pSWE/ARFI (Point Shear Wave Elastography using Acoustic Radiation Force Impulse quantification), o tehnică elastografică în timp real disponibilă pe

unele ecografe (*Hitachi, Siemens*), arată rezultate promițătoare în evaluarea rigidității hepatice, cu o acuratețe mai înaltă în detectarea cirozei (AUROC 0.81-0.99) decât a fibrozei avansate (AUROC 0.77-0.94) [7, 8].

Având în vedere aceste considerente teoretice, am încercat în studiul de față urmărirea concordanței dintre rezultatele unor teste biologice și cele ale elastografiei în evaluarea fibrozei hepatice.

Scopul studiului a fost cuantificarea neinvazivă a gradului de fibroză la pacienții cu boală hepatică de etiologie virală și estimarea relației dintre parametrii biologici ai fibrozei și severitatea bolii hepatice evaluată prin elastografie tranzitorie (Fibroscan).

Material și metode

Am inițiat o cercetare pentru evaluarea gradului de fibroză hepatică prin metode neinvazive, utilizând date clinice și markeri serici la 39 de pacienți cu hepatopatie cronică difuză de etiologie virală C. Am utilizat 4 metode de calcul neinvaziv al gradului de fibroză hepatică, și anume: raportul ASAT/ALAT, scorurile de fibroză APRI, FIB 4 și evaluarea Fibroscan.

Rezultatele scorurilor biochimice au fost calculate conform formulelor:

APRI = $(AST/limita\ superioară\ a\ AST) \times 100 / \text{numărul\ trombocitelor}$ [10].

FIB-4 = $[Vârsta\ (ani) \times AST\ (U/l)] / [\text{număr\ trombocite}\ (10^9/l) \times ALT\ (U/l) / 2]$ [10].

Interpretarea acestor 2 scoruri a fost efectuată conform recomandărilor autoriiilor:

APRI: sub 0.5 = fără fibroză semnificativă, 0.5-1.5 = fibroză avansată F2/F3, peste 1.5 = F4 [5];

FIB-4: sub 1.45 = fără fibroză semnificativă, 1.45-3.25 = F2/F3, peste 3.25 = F4 [10].

Am evaluat concordanța dintre aceste 2 scoruri și rezultatele elastografiei tranzitorii.

Rezultate și discuții

În studiu au fost evaluați 39 de pacienți cu hepatopatie cronică virală, care conform rezultatelor elastografiei tranzitorie au fost divizați după gradul de fibroză F0–F4. Deoarece suntem la început de cercetare și lotul de studiu nu este prea relevant, pacienții au fost divizați în 4 grupuri: primul grup fără fibroză (F0-1) – 10 pacienți; al II-lea grup cu grad mediu F2 – 5 pacienți; al III-lea grup cu grad avansat de fibroză F3 – 12 pacienți, al IV-lea grup cu ciroză hepatică F4 – 12 pacienți (vezi tabelul).

Rezultatele evaluării neinvazive a fibrozei hepatice la pacienții cu patologie cronică hepatică virală

	F0-1 (10 pacienți)	F2 (5 pacienți)	F3 (12 pacienți)	F4 (12 pacienți)
Raportul AST/ALT > 1	1 (10%)	1 (20%)	1 (8,3%)	6 (50%)
APRI < 0,5	7 (70%)	2 (40%)	3 (25%)	1 (8,3%)
APRI 0,5-1,5	2 (20%)	3 (60%)	6 (50%)	3 (25%)
APRI > 1,5	1 (10%)		3 (25%)	8 (66,7%)
APRI media	0,46±0,22	0,69±0,15	1,39±0,43	2,18±0,4
FIB-4 gr. I	9 (90%)	2 (40%)	4 (33,3%)	0
FIB-4 gr. II	1 (10%)	3 (60%)	4 (33,3%)	3 (25%)
FIB-4 gr. III	0	0	4 (33,3%)	9 (75%)
FIB-4 media	1,25±0,4	1,74±0,47	2,47±0,59	1,74±0,47

Raportul AST/ALT (AAR) a fost unul dintre primii markeri neinvazivi propus. Valorile raportului > 1 sunt sugestive de ciroză hepatică. Aceste valori se datorează eliberării crescute de AST mitocondrial, scăderii clearance-ului AST și/sau afectării sintezei ALT în boala hepatică avansată. Raportul AST/ALT este ușor de obținut, fără costuri suplimentare, dar a arătat o performanță extrem de variabilă în studiile efectuate pe pacienții infectați cu VHC: sensibilitatea a fost între 31,5% și 81,3%, specificitatea – între 55,3% și 97% [1]. O altă îngrijorare cu privire la acest test ar putea fi faptul că nu identifică fibroza semnificativă, ci numai ciroza. În studiul nostru, raportul AST/ALT > 1 de asemenea nu a fost înregistrat frecvent la pacienții cu hepatită cronică, practic câte un pacient în fiecare grup, totodată și în grupul celor cu ciroză acest raport a fost depistat numai la jumătate dintre pacienți, ceea ce sugerează o specificitate joasă a testului.

Scorul APRI < 0,5, ceea ce ar indica lipsa fibrozei, a fost identificat la 70% (7) pacienți evaluați după elastografie ca fiind fără fibroză și totodată un raport mai mare ca 1,5 a fost găsit la 66,7% pacienți cu fibroză F4 și la 25% din pacienții cu F3. După cercetările efectuate putem observa că acest test are o semnificație deosebită în excluderea fibrozei, precum și în cuantificarea fibrozei avansate și a cirozei hepatice.

Raportul AST/trombocite (APRI) este disponibil în practica clinică uzuală, necostisitor și destul de util în cuantificarea fibrozei avansate. Conform surselor bibliografice, el clasifică fibroza semnificativă și ciroza, dar

aproximativ 50% dintre cazuri rămân neclasificate [1, 2]. Performanța APRI este variabilă printre studiile privind hepatita C: sensibilitatea variază între 41% și 91%, specificitatea – între 47% și 95% pentru fibroza semnificativă; pentru ciroză, sensibilitatea variază între 38,4% și 65,8%, specificitatea – între 86,7% și 93% [1, 10].

Sursele științifice relatează că testul FIB-4 a permis identificarea corectă a pacienților cu fibroză severă (F3-F4) și cu ciroză [10]. Un index <1.45 a avut o valoare predictivă negativă de 94,7% în excluderea fibrozei severe, cu o sensibilitate de 74,3%, pe când un scor mai mare de 3,25 a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 82,1% în a confirma fibroza semnificativă (F3-F4), cu o specificitate de 98,2% [7, 10]. De asemenea, Fib-4 a fost corelat strans cu rezultatele Fibrotestului pentru scoruri <1,45 sau >3,25 ($\kappa = 0.561$, $P < 0.01$) [4, 10].

Calculând scorul FIB-4 la pacienții din studiul nostru, am constatat că 90% cazuri din primul grup (F0-F1) au valori <1,45, ceea ce sugerează absența fibrozei severe, și invers, toți pacienții din grupul F4 au un scor mai mare de 1,45, corespunzător fibrozei avansate, 75% din ei au prezentat FIB-4 >3,25 caracteristic pentru ciroza hepatică (vezi tabelul). Totodată, se observă o discordanță între gradul de fibroză F2-F3 determinat prin Fibroscan și valoarea scorului FIB-4, care este mai mic de 1,45 și exclude fibroza. Astfel, putem să spunem că acesta a arătat o bună performanță pentru excluderea fibrozei semnificative și detectarea fibrozei severe și chiar mai înaltă pentru diagnosticul de ciroză, dar este mai puțin concludent pentru stadiile intermediare de fibroză. Așadar, pentru valori în afara intervalului 1,45-3,25, FIB-4 este un scor simplu, sigur și ieftin de evaluare a fibrozei hepatice, dovedindu-se concordanța lui cu rezultatele obținute prin Fibrotest.

Concluzii

Un număr crescut de metode neinvazive certe sunt acum disponibile, validate la pacienții cu hepatopatii cronice. Scorul APRI și testul FIB-4 sunt metode neinvazive promițătoare pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu boli hepatice cronice, cu performanțe de diagnostic foarte bune pentru fibroza severă și ciroza hepatică. La bolnavii cu hepatopatie cronică difuză, evaluarea neinvazivă a gradului de fibroză hepatică prin metodele descrise poate fi un prim pas în algoritmul de diagnostic, fiind teste de rutină, necostisitoare și ușor aplicabile.

Bibliografie

- Bach Francisc Iohann, Diana Laura Lupu, Dan Olteanu. *Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice*. În: Revista Medicală Română, vol. LIX, nr. 3, 2012.
- Bonder A., Tapper E.B., Afdhal N.H. *Contemporary assessment of hepatic fibrosis*. În: Clin. Liver Dis., 2015; nr. 19, p. 123-134.
- Castera L., Forns X., Alberti A. *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. În: J. Hepatol., 2008; nr. 48, p. 835-847.
- Castéra L., Vergniol J., Foucher J. et al. *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C*. În: Gastroenterology, 2005 Feb; nr. 128(2), p. 343-350.
- Chou R., Wasson N. *Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review*. În: Ann. Intern. Med., 2013; nr. 158, p. 807-820.
- Daciana Dascălu, M. Deac. *Determinarea non-invazivă a gradului de fibroză hepatică*. În: Arta Medica Transilvanica, septembrie, 2010; nr. 2(3), p. 84-86.
- EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: *Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis*. În: Journal of Hepatology, 2015, vol. 63, p. 237-264.
- Fierbinteanu Braticivici C., Sporea I., Panaitescu E., Tribus L. *Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease*. În: Ultrasound Med. Biol., 2013; nr. 39, p. 1942-1950.
- Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G. et al. *Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease*. În: Gut, 2007; nr. 56, p. 968-973.
- Sterling R. K., Lissen E., Clumeck and Nelson M. *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HVC coinfection*. În: Hepatology, 2006, nr. 43, p. 1317-1325.

Elina Berliba, conf. univ.,
disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel. +37379689636
E-mail: elina.berliba@usmf.md

DISFUNȚIA HEPATICĂ LA PACIENȚII CU TETRALOGIA FALLOT SUPUȘI CORECȚIEI CHIRURGICALE

Alexandru BOTIZATU, Victor COJOCARU, Doriană COJOCARU, Sergiu URSUL,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,
Spitalul Clinic Republican

Summary

Liver dysfunction after surgical correction of tetralogy of Fallot

A reduction in liver function is common after cardiac operations, particularly in children with preexisting cardiac failure. The etiology is multifactorial, but the redistribution of organ blood flow that occurs during cardiopulmonary

bypass implicates ischemia as one of the principal causes of injury. Tetralogy of Fallot is the most common cyanotic congenital heart disease, with an incidence of three per 10,000 live births, and represents about 5-7% of all congenital heart disease [4].

Objective: incidence of development, identifying trigger factors and characteristic of hepatic dysfunction in patients undergoing surgical correction of TF in conditions of extracorporeal circulation.

Subjects and methods. Retrospectively we reviewed all patients who have undergone surgical correction TOF at our institution from June 2010 to December 2015. Were analyzed demographic and morphological data during pre-operative, intraoperative and postoperative periods. Liver dysfunction criteria were considered total bilirubinemia level ≥ 25 micromol/L, prothrombin index $\leq 80\%$ and ALT levels ≥ 40 IU/l.

Results. During the study were subjected to surgical correction 45 patients diagnosed with TOF. The average age of the group was 38.2 ± 5.3 months, average weight 13.4 ± 1.7 kg. The duration of extracorporeal circulation was 142.6 ± 13.02 minutes. Hypoprothrombinemia was detected in 41 (91.1%), hyperbilirubinemia 21 (46.6%) and transaminasemia 24 (53.3%) patients.

Conclusion: hepatic dysfunction is frequently encountered in patients undergoing extracorporeal circulation, the main factors are increased during surgery, ino-vasotrop support in the perioperative period.

Keywords: hepatic dysfunction, pediatric cardiac surgery, tetralogy of Fallot, extracorporeal circulation

Резюме

Дисфункция печени у пациентов с тетрадой Фалло после хирургической коррекции

Снижение функции печени частое явление после сердечно-сосудистой хирургии, особенно у детей с ранее существовавшей сердечной недостаточностью. Этиология дисфункций многофакторно, но перераспределение кровотока в органах во время искусственного кровообращения остается одной из основных ее причин. Тетрада Фалло является наиболее распространенным синюшным врожденным пороком сердца, с частотой три на 10000 родившихся живыми, и составляет около 5-7% от всех врожденных пороков сердца.

Цель: частота развития и признаки нарушения функции печени у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции тетрады Фалло с искусственным кровообращением. Выявление предикторных факторов в возникновении дисфункции печени.

Материалы и методы: ретроспективный обзор всех пациентов, которые подверглись хирургической коррекции ТФ в нашем учреждении с июня 2010 года по декабрь 2015 года. Были проанализированы демографические и морфологические данные во время предоперационного, интраоперационного и в послеоперационного периодах. В качестве критерия дисфункции печени рассматривались общий уровень билирубина ≥ 25 мкмоль/л, протром-

биновый индекс $\leq 80\%$ и АЛТ уровень ≥ 40 МЕ/л.

Результаты. В ходе исследования подверглись хирургической коррекции 45 больных с диагнозом ТФ. Средний возраст группы составил $38,2 \pm 5,3$ мес., средний вес – $13,4 \pm 1,7$ кг. Продолжительность искусственного кровообращения была $142,6 \pm 13,02$ минуты. Гипопротромбинемия была обнаружена у 41 (91,1%) больных, гипербилирубинемия – у 21 (46,6%), высокий трансаминаз – у 24 (53,3%) пациентов.

Вывод: печеночная дисфункция часто встречается у пациентов, перенесших искусственное кровообращение. Основными факторами развития являются продолжительное время операции, необходимость использования вазоактивных препаратов в периоперационном периоде.

Ключевые слова: нарушение функции печени, детская кардиохирургия, тетрада Фалло, искусственное кровообращение

Introducere

Insuficiența cardiacă cauzată de vicii cardiace congenitale, inclusiv tetralogia Fallot (TF), se caracterizează prin incapacitatea de perfuzie sistemică pentru a satisface cerințele metabolice ale organismului, este, de obicei, cauzată de disfuncția pompei cardiace și poate prezenta simptome ale unor tulburări noncardiace, cum ar fi disfuncția hepatică.

Fiziopatologia primară implicată în disfuncția hepatică la pacienții cu TF este congestia pasivă la presiunea de umplere crescută sau a debitului cardiac scăzut și consecințele perfuziei deficitare. Congestia hepatică pasivă, datorită creșterii presiunii venoase centrale, poate determina creșterea enzimelor hepatice și a bilirubinei serice, atât în mod direct, cât și indirect. Hipoperfuzia cauzată de debitul cardiac scăzut poate fi asociată cu necroză hepatocelulară acută, cu creșteri marcate ale aminotransferazelor serice [6].

Disfuncția hepatică (DH) după circulația extracorporeală este un fenomen de etiologie multifactorială bine cunoscut, deși ischemia este, de obicei, principalul factor implicat [1, 2]. Hipotensiunea care a avut loc în timpul operației a fost tratată de vasopresoarele catecolaminice și prezintă un alt factor important [10].

DH stabilită în perioada postoperatorie se manifestă prin hiperbilirubinemie, hiperamoniemie, creșterea enzimelor hepatice și prelungirea timpului de protrombină, cu afectarea hemostazei [5].

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv în cadrul Clinicii ATI a IMSP Spitalul Clinic Republican. În studiu au fost incluși toți pacienții cu TF care au suportat corecție chirurgicală în condiții de circulație extracorporeală (CEC) în perioada iunie 2010 – de-

cembrie 2015. Au fost analizate datele demografice și morfologice în perioadele preoperatorie, intraoperatorie și postoperatorie.

Factorii studiați au fost: vârsta, sexul, masa corporală, prezența acceselor hipoxice, prezența șuntului intersistemic (anastomoza dintre artera subclaviculară și ramura arterei pulmonare), nivelul hipoxemiei (SaO_2), gradul de stenoză a valvei arterei pulmonare (scorul Z), nivelul gradientului de presiune al AP, durata CEC, durata clampării aortei, gradientul de presiune al AP după corecția chirurgicală, administrarea preparatelor vasoactive (indecele ino-vasotrop), durata aflării în terapie intensivă, durata ventilației pulmonare postoperatorii, gradul de disfuncție multiplă de organe (scorul pMODS), nivelul lactatului. Criteriile disfuncției hepatice au fost considerate nivelul bilirubinemiei totale $\geq 25 \mu\text{mol/l}$, indicele protrombinc $\leq 80\%$ și nivelul ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$.

Rezultate obținute

În studiu au fost incluși 45 de pacienți supuși intervenției chirurgicale de corecție a tetralogiei Fallot în condiții de circulație extracorporală.

Vârsta medie în lotul de studiu a constituit $38,2 \pm 5,3$ luni; greutatea medie – $13,4 \pm 1,7$ kg. Conform sexului, din grupul de cercetare au făcut parte 14 fete și 31 de băieți. Accese hipoxice au fost prezente la 15 pacienți (33%). Corecția chirurgicală primară s-a efectuat la 14 copii (31%), alții 31 (69%) s-au aflat la etapa a doua de intervenție chirurgicală după instalarea șuntului intersistemic Blalock–Tausig. Nivelul mediu de SaO_2 a fost de $83,9 \pm 1,2\%$, cu rata dispersiei foarte joasă – 16,9. Scorul Z mediu la nivelul AP s-a înregistrat $-1,22 \pm 0,4$ puncte. Nivelul gradientului presiunii a constituit $81,6 \pm 3,8$ mmHg.

În perioada intraoperatorie au fost studiați factorii care au inclus durata CEC, media grupului fiind de $142,6 \pm 13,02$ minute, durata clampării aortei $107,3 \pm 11,6$ minute, nivelul mediu al gradientului presiunii al AP $20,06 \pm 2,5$ mmHg, indicele ino-vasotrop mediu a constituit $12,4 \pm 2,3$ puncte.

În perioada postoperatorie, parametri analizați au fost durata ventilației postoperatorii $42,8 \pm 10,3$ ore, durata șederii în UTI $5,6 \pm 0,9$ zile. Disfuncția multiplă de organe s-a dezvoltat la 19 pacienți, scorul pMODS fiind de $8,6 \pm 1,9$ puncte. Letalitatea în lotul de cercetare a constituit 6,6%.

Criteriile disfuncției hepatice au fost considerate nivelul bilirubinemiei totale $\geq 25 \mu\text{mol/l}$, indicele protrombinc $\leq 80\%$ și nivelul ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$ [7-9].

Astfel, conform criteriilor stabilite, structura disfuncției hepatice a fost următoarea: hiperbilirubinemie s-a determinat la 21 (46,6%) de pacienți (figura 1) [9].

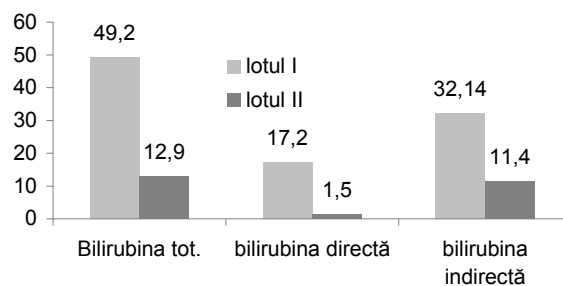


Figura 1. Nivelul fracțiilor de bilirubină în loturile de studiu: lotul I – $\geq 25 \mu\text{mol/l}$ și lotul II (de control) – $< 25 \mu\text{mol/l}$

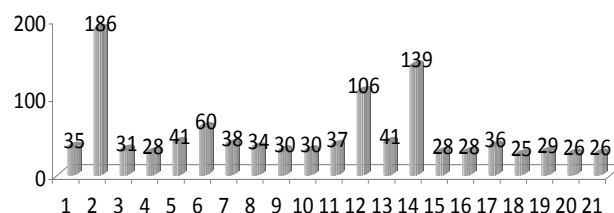


Figura 2. Nivelul bilirubinemiei totale la pacienții care au dezvoltat DH

Un alt criteriu al disfuncției hepatice a fost considerat creșterea nivelului alaninaminotransferazei (ALAT) $\geq 40 \text{ UI/l}$ [7]. ASAT nu a fost luat în considerație, deoarece este o enzimă hepatică nespecifică, frecvent crescută în leziune de miocard, inclusiv în operațiile pe cord.

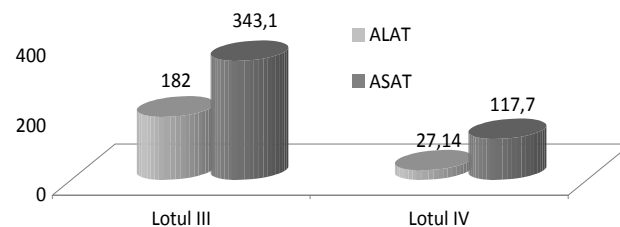


Figura 3. Nivelul ALAT și ASAT la pacienții din studiu: ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$ în lotul III vs cei la care ALAT $< 40 \text{ UI/l}$ (lotul IV control)

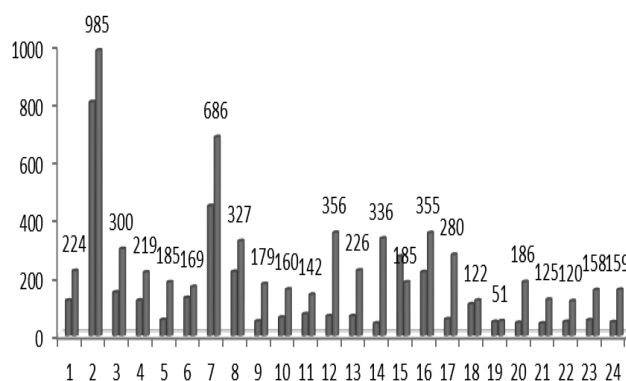


Figura 4. Nivelul ALAT/ASAT la pacienții care au dezvoltat DH

Nivelul indexului protrombinc în studiul efectuat pentru a considera disfuncție hepatică a fost apreciat $\leq 80\%$ [7].

Astfel, în eșantionul de cercetare, 41 (91,1%) pacienți au dezvoltat diferit grad de hipoprotrombinemie.

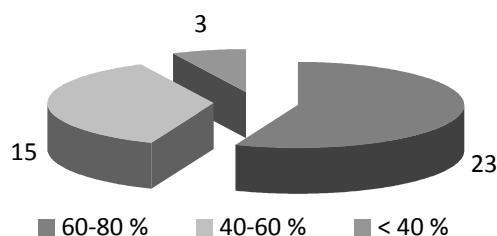


Figura 5. Structura eșantionului de studiu conform nivelului de protrombină serică (lotul V=60-80%, lotul VI <60%)

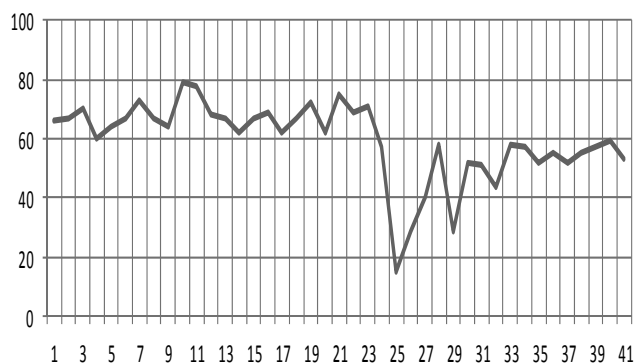


Figura 6. Nivelul indexului protrombinic la pacienții care au dezvoltat DH

Pacienții care au întrunit toate criteriile pentru disfuncție hepatică au fost în număr de 15 (33,3%).

Pentru a determina factorii implicați în dezvoltarea disfuncției hepatice, a fost calculat coeficientul de corelare statistică "t-test"

Tabelul 1

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat hiperbilirubinemie postoperatorie: lotul I – bilirubinemia $\geq 25 \mu\text{mol/l}$; lotul II – bilirubinemia $< 25 \mu\text{mol/l}$

Factorul implicat	Lotul I	Lotul II	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	40,1 \pm 15,9	36,5 \pm 15,2	t-test = 0,34
Masa corporală (kg)	13,2 \pm 2,8	13,1 \pm 2,3	t-test = 0,04
SaO ₂ (%)	83,4 \pm 2,1	84,4 \pm 1,5	t-test = 0,8
Z scor AP	-1,46 \pm 0,6	-1,05 \pm 0,5	t-test = 1,1
Gradient AP (mmHg)	82,9 \pm 6,7	80,4 \pm 4,2	t-test = 0,6
CEC (minute)	134,6 \pm 18,7	149,6 \pm 18,2	t-test = 1,2
Clamparea aortei	102,2 \pm 16,7	111,7 \pm 16,4	t-test = 0,8
Indice ino-vasotrop	12,9 \pm 4,2	11,9 \pm 2,5	t-test = 0,4
Durata în UTI (zile)	5,6 \pm 1,4	5,6 \pm 1,3	t-test = 0,04
Durata VAP	47,6 \pm 18,6	38,5 \pm 10,7	t-test = 0,9
Nivelul Lactatului (mmol/l)	3,35 \pm 1,26	2,1 \pm 0,3	t-test = 1,97
Hb liberă (mmol/l)	16,2 \pm 6,1	6,3 \pm 2,9	t-test = 3,0

Tabelul 2

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat transaminazemie postoperatorie: lotul III – ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$; lotul IV – ALAT $< 40 \text{ UI/l}$

Factorul implicat	Lotul III	Lotul IV	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	43,7 \pm 14,1	31,8 \pm 16,8	t-test = 1,2
Masa corporală (kg)	14,1 \pm 2,2	11,9 \pm 2,8	t-test = 1,3
SaO ₂ (%)	83,4 \pm 1,9	84,4 \pm 1,6	t-test = 0,8
Z scor AP	-1,2 \pm 0,6	-1,2 \pm 0,5	t-test = 0,04
Gradient AP (mmHg)	82,3 \pm 5,8	80,8 \pm 4,8	t-test = 0,4
CEC (minute)	137,4 \pm 14,5	148,5 \pm 22,8	t-test = 0,8
Clamparea aortei	101,4 \pm 13,2	114 \pm 19,9	t-test = 1,09
Indice ino-vasotrop	12,1 \pm 3,4	12,8 \pm 3,3	t-test = 0,2
Durata în UTI (zile)	6,3 \pm 1,4	4,7 \pm 1,2	t-test = 1,9
Durata VAP	56,1 \pm 16,5	27,6 \pm 7,7	t-test = 3,3
Nivelul lactatului (mmol/l)	2,9 \pm 1,1	2,4 \pm 0,4	t-test = 0,9
Hb liberă (mmol/l)	11,08 \pm 5,9	7,3 \pm 3,9	t-test = 1,1

Tabelul 3

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat hipoprotrombinemie în perioada postoperatorie: lotul V – Pt 60-80%; lotul VI – Pt < 60%

Factorul implicat	Lotul V	Lotul VI	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	45,5 \pm 19,1	32,3 \pm 10,8	t-test = 1,25
Masa corporală (kg)	14,4 \pm 3,1	11,6 \pm 1,7	t-test = 1,6
SaO ₂ (%)	83,8 \pm 2,0	84,7 \pm 1,7	t-test = 0,7
Z scor AP	-1,16 \pm 0,5	-1,19 \pm 0,7	t-test = 0,04
Gradient AP (mmHg)	82,9 \pm 6,6	79,5 \pm 4,2	t-test = 0,9
CEC (minute)	154,7 \pm 22,9	131,8 \pm 11,7	t-test = 1,9
Clamparea aortei	118,1 \pm 19,8	97,7 \pm 11,9	t-test = 1,8
Indice ino-vasotrop	12,8 \pm 3,6	12,3 \pm 3,2	t-test = 0,2
Durata în UTI (zile)	4,6 \pm 1,09	6,2 \pm 1,1	t-test = 2,1
Durata VAP	32,4 \pm 8,3	55,1 \pm 22,08	t-test = 2,02
Nivelul lactatului (mmol/l)	2,4 \pm 0,4	3,3 \pm 1,5	t-test = 1,2
Hb liberă (mmol/l)	8,2 \pm 4,3	12,4 \pm 6,9	t-test = 1,07

Tabelul 4

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat toate criteriile pentru disfuncție hepatică bilirubinemia totală $\geq 25 \mu\text{mol/l}$; indicele protrombinic $\leq 80\%$; nivelul ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$

Factorul implicat	Fără DH, 30 pacienți	DH, 15 pacienți	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	39,7 \pm 15,7	35,07 \pm 8,5	t-test = 0,5
Masa corporală (kg)	13,5 \pm 2,5	12,5 \pm 1,3	t-test = 0,7
Accese hipoxice preoperatorii	36,6%	26,6%	
Șunt BT	66,6%	73,3%	
SaO ₂ (%)	84 \pm 1,4	83,8 \pm 2,6	t-test = 0,14
Z scor AP	-1,2 \pm 0,5	-1,18 \pm 0,7	t-test = 0,16
Gradient AP (mmHg)	81,1 \pm 3,8	82,6 \pm 8,9	t-test = 0,3
CEC (minute)	145 \pm 16,5	137,7 \pm 21,7	t-test = 0,6
Clamparea aortei	108,6 \pm 14,7	104,7 \pm 19,8	t-test = 0,3

Gradient AP p/o (mmHg)	18,8±2,4	22,4±6,04	t-test = 1,2
Indice ino-vasotrop	12,5±2,5	12,1±5,2	t-test = 0,17
Durata în UTI (zile)	5,5±1,3	5,8±1,3	t-test = 0,3
Durata VAP	35,2±7,8	58,1±26,4	t-test = 1,8
Nivelul lactatului (mmol/l)	2,2±0,3	3,6±1,8	t-test = 1,65
Hb liberă (mmol/l)	6,7±3,02	15,1±8,6	t-test = 1,96
pMODS	3,7±0,8	8±2,8	t-test = 3,05

Concluzii

1. Incidența disfuncției hepatice la pacienții supuși corecției chirurgicale pentru tetralogia Fallot în condiții de circulație extracorporală este foarte înaltă.

2. Managementul anestezic și conduita post-operatorie corectă a permis în ultimii ani reducerea marcată a letalității în acest grup de pacienți.

3. În același timp, se determină o creștere a numărului și a gradului de severitate a disfuncției multiple de organe la această categorie de bolnavi.

4. Criteriile disfuncției hepatice aplicate în studiul nostru ne-au permis identificarea tuturor pacienților care au dezvoltat diferit grad de leziune hepatică.

5. Factorii perioperatorii implicați în declanșarea și evoluția disfuncției hepatice au avut un caracter nespecific.

6. Astfel, nivelul lactatului seric și al hemoglobinei libere au avut o semnificație statistică înaltă în lotul de pacienți cu nivel crescut al bilirubinemiei și în lotul de bolnavi cu hipoprotrombinemie, identificându-se ca factori predictorii puternici statistic în dezvoltarea disfuncției hepatice.

7. Durata crescută a ventilației pulmonare artificiale și a aflării în unitatea de terapie intensivă s-au identificat ca factori predictorii cu înaltă semnificație statistică în dezvoltarea disfuncției hepatice în toate loturile de pacienți supuși cercetării.

8. A fost de așteptat ca durata crescută a CEC și a clampării aortei să fie un factor în declanșarea disfuncției de organe, inclusiv hepatice. Paradoxal, s-a înregistrat o durată redusă a CEC și a clampării aortei în lotul de pacienți cu hipoprotrombinemie. Acest fapt impune studii mai ample de elucidare a acestui subiect.

9. Ceilalți parametri studiați nu au avut semnificație statistică în declanșarea și în evoluția disfuncției hepatice la pacienții operați pe cord deschis pentru corecția chirurgicală a TF.

Bibliografie

1. Jenkins J.G., Lynn A.M., Wood A.E., Trusler G.A., Barker G.A. *Acute hepatic failure following cardiac operation in children*. In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., nr. 84, 1982, p. 865-871.

- Desai J.B., Mathie R.T., Taylor K.M. *Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass in the dog: the effect of temperature, flow rate and pulsatility*. In: Perfusion, nr. 8, 1993, p. 149-158.
- Mitchell Ian M., James CS Pollock, Morgan P.G. Jamieson. *Effects of dopamine on liver blood flow in children with congenital heart disease*. In: The Annals of thoracic surgery, nr. 60(6), 1995, p. 1741-1744.
- Hoffman Julien I.E., Samuel Kaplan. *The incidence of congenital heart disease*. In: Journal of the American college of cardiology, nr. 39(12), 2002, p. 1890-1900.
- Sivan Yakov et al. *Acute hepatic failure after open-heart surgery in children*. In: Pediatric cardiology, nr. 8(2), 1987, p. 127-130.
- Alvarez Alicia M., Debabrata Mukherjee. *Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure*. In: Int. J. Angiol., nr. 20(3), 2011, p. 135-142.
- Tazawa Y. et al. *Serum alanine aminotransferase activity in obese children*. In: Acta paediatrica, nr. 86(3), 1997, p. 238-241.
- Manno Catherine S. et al. *Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children*. In: Blood, nr. 77(5), 1991, p. 930-936.
- Zucker Stephen D., Paul S. Horn, Kenneth E. Sherman. *Serum bilirubin levels in the US population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer*. In: Hepatology, nr. 40(4), 2004, p. 827-835.
- Olsson Rolf et al. *Hepatic dysfunction after open-heart surgery*. In: Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery, nr. 18(3), 1984, p. 217-222.

Alexandru Botizatu, doctorand,
asistent universitar,
USMF Nicolae Testemițanu;
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2
Mob.: 069979555,
E-mail: alexandru.botizatu@usmf.md

ANESTEZIA PENTRU UN PACIENT CU BOALA WILSON. CAZ CLINIC

**Doriana COJOCARU, Alexandru BOTIZATU,
Victor COJOCARU, Corina GUTIU,**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Spitalul Clinic Republican

Summary

Anaesthesia for a patient with Wilson's disease. Case report

Wilson's disease is a clinical biologically entity related to disorders of copper metabolism, affecting biliary excretion, with accumulation mostly in the liver and other tissues and organs (nervous system, cornea, kidneys, heart, skeletal system), pathogenetic subsequent expression of a genetic defect with autosomal recessive transmission. There are very

limited reports of administration of anesthesia in patients with Wilson's disease, only cases of regional anesthesia for limb surgery and general anesthesia for tooth extraction.

Keywords: Wilson's disease, general anesthesia, hepatic dysfunction, brain dysfunction

Резюме

Анестезия для пациента с болезнью Вильсона. Клинический случай

Болезнь Вильсона является клиничко-биологическим состоянием, обусловленным расстройством метаболизма меди с нарушением желчной экскреции с последующим накоплением в печени и в других тканях и органах (нервной системе, роговице, почках, сердце, скелетной системе), выражением генетического дефекта, переданного аутосомно-рецессивно.

Есть очень мало сведений о введении анестезии у пациентов с болезнью Вильсона, в частности случаи региональной анестезии для хирургии конечностей и общей анестезии для удаления зуба.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, общая анестезия, нарушение функции печени, дисфункция мозга

Introducere

Boala Wilson, constituind o degenerescență hepatolenticulară, reprezintă o entitate patologică relativ rară, fiind o tulburare autozomal recesivă, caracterizată printr-o degenerescență progresivă a nucleilor cenușii centrali, îndeosebi a nucleului lenticular, asociată cu ciroză hepatică, cu un defect genetic identificat, ce conduce la diminuarea excreției biliare a cuprului, în condițiile unei absorbții intestinale și transportului spre hepatocit neafectate.

Gena responsabilă de dezvoltarea proceselor patologice ale metabolismului cuprului – gena ATP7B – este localizată la nivelul cromozomului 13q14-q21, implicată în sinteza ATP-azei tip P metal-transportoare. Exprimată în particular la nivel hepatocitar, operează în transportul transmembranar al cuprului, favorizând eliminarea biliară.

Suplimentar, se apreciază afectarea încorporării cuprului în sistemele enzimatice (lysyl-oxidaza, cytochrom-oxidaza, superoxid-dismutaza, dopamin-beta-hydroxylaza) și în ceruloplasmină, cu reducerea nivelului seric al acesteia. Rata acumulărilor tisulare a Cu este variabilă, într-o secvență imuabilă, cu precedență determinărilor hepatice oricăror altor localizări. Din această perspectivă, desfășurarea clinică comportă, ca domenii de exprimare simptomatică prioritare, manifestările hepatice, neurologice și psihice.

Implicarea hepatică după depunerea cuprului în exces duce la boli hepatice cronice și la ciroză, care pot altera metabolismul și excreția de agenți anestezici. Efectul neurologic este o tulburare de circulație, cu tulburări de mișcare (tremurături, mișcări involuntare), disartrie, distonie rigidă, sindrom

pseudobulbar, convulsii, cefalee migrenoasă, tulburări de somn.

Acțiunea debutează în tinerețe, cu tulburări astenonevrotice, tremor și leziune hepatică. Tremurăturile se accentuează în poziții fixe și sunt însoțite de grimase. Tardiv, apar tulburări de afectivitate, fonație, deglutiție, manifestări neurologice dischinetice și distonice (spasm de torsiune), cu exacerbarea tulburărilor psihointelectuale. Constant și caracteristic este inelul Kayser-Fleischer. Afectarea hepatică este gravă, chiar și în formele cu tablou clinic moderat.

Caz clinic

Pacientă, în vârstă de 38 de ani, din raionul Râșcani. A fost internată în mod programat la IMSP Institutul Oncologic, în secția de microchirurgie, cu diagnosticul: *adenomatoza glandei tiroide, ambii lobi, malignizare*, pentru tratament chirurgical: *tiroidectomie totală*. Concomitent, pacienta suferă de boala Wilson, cu afectare neurologică ce include ataxie cerebeloasă, disartrie, insuficiență piramidală pe dreapta, crize epileptice de tip parțial. Tremurăturile se accentuează în poziții fixe și sunt însoțite de grimase.

Pe parcursul ultimelor 30 de zile, pacienta a efectuat multiple investigații, consultații ale specialiștilor pentru pregătirea preoperatorie. S-a determinat patologie neurologică în faza decompensată și o disfuncție hepatică cu sindrom colestatic. În aceste condiții, anestezia generală a fost contraindicată.

A fost organizat un consiliu medical multidisciplinar, la care s-a luat decizia de a efectua intervenția chirurgicală în condiții de anestezie generală totală intravenoasă, cu excluderea preparatelor miorelaxante.

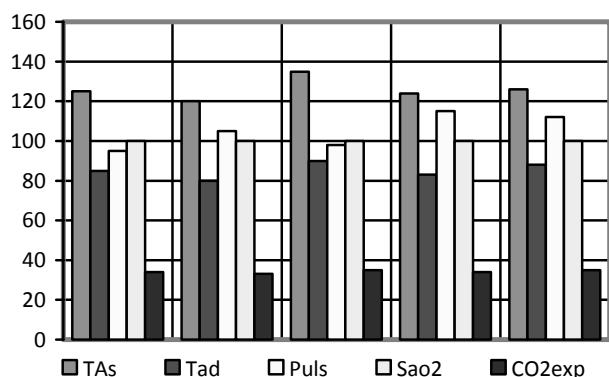
La momentul examinării, starea generală era relativ satisfăcătoare, rezultatele investigațiilor de laborator erau în limitele normei.

S-a efectuat anestezia generală intravenoasă, cu intubarea oro-traheală cu tub de diametrul 7,5 mm, care a inclus administrarea de soluție ketamin la inducție 2 mg/kg, ulterior 3 mg/kg/oră; soluție midasolam 0,1 mg/kg la inducție, ulterior 0,15 mg/kg/oră; cu scop analgezic soluție fentanyl 3 μg/kg pentru inducție, după care 6 μg/kg/oră. Regim ventilator în control de presiune cu parametri adaptați la statutul constituțional al pacientei. Pe parcursul perioadei operatorii, pacienta a manifestat o stabilitate hemodinamică bună, parametri homeostazici satisfăcători (*vezi figura*).

La sfârșitul intervenției chirurgicale, pacienta a fost transferată în secția de terapie intensivă. Recuperarea postanestezică a evoluat fără particularități, restabilirea cunoștinței, a tonusului muscular și a

reflexelor neuromusculare a avut loc la 2 ore după sfârșitul intervenției chirurgicale.

Parametrii hemodinamici și respiratori pe parcursul anesteziei



Discuții

La persoanele cu boala Wilson, inițial cuprul se acumulează în ficat, imediat după naștere, dar semnele și simptomele clinice se dezvoltă în prima decadă de viață.

Manifestările clinice variază în rândul pacienților, cel mai frecvent sunt întâlnite cele neurologice (69%), hepatice (15%), comportamental-psihoice (2%) și musculo-scheletice (2%).

Demersul investigațional de probare de diagnostic a bolii Wilson sumează examinări care atestă afectarea funcțională hepatică și neurologică, consecințele umoral-biochimice specifice metabolismului Cu, care includ Cu urinar, ceruloplasmina în sânge, inelul Keyser-Fleischer – o banda pericorneană de culoare galben-brun-verzuie.

Determinarea conținutului de Cu în țesutul hepatic uscat este valoarea de diagnostic majoră, justificată în cazurile indecis încadrabile și la pacienții tineri. Cifrele > 250 ug/l au valoare de diagnostic, iar cele < 40 ug/l, la subiecții netratați, exclud diagnosticul de boală Wilson.

În prezent există patru grupe de medicamente folosite ca agenți anticupru: zincul blochează absorbția intestinală a cuprului, D-penicilamina și trietine sunt chelatori în sânge, care ajută la excreția urinară, și tetrathiomolybdate, care formează complexe de cupru și proteine și blochează absorbția din intestin.

Tanaka K. ș.a. au raportat că nu a existat nicio prelungire a efectului vecuroniumului în timpul anesteziei generale, utilizând monitorizarea neuromusculară. De Souza Hobaika A.B. și El Dawlatly A.A. și colab. au raportat o anestezie regională la acești pacienți fără prelungirea efectelor anestezicelor. Baykal M., Karapolat S. et al. au raportat anestezia generală în condiții de siguranță, cu utilizarea de droguri care nu afectează funcția hepatică la acești pacienți.

Anestezia generală poate fi dezavantajoasă, deoarece poate agrava funcția hepatică, cu afectarea metabolismului și eliminarea medicamentelor folosite, hipnoticele și sedativele interferează semnificativ cu sistemul nervos central și pot exacerba problemele neurologice și psihiatrice în perioada post-operatorie, dar în cazul dat, intervenția chirurgicală necesită protecția anesteziei generale.

Pentru o acțiune mai puțin toxică și evitarea complicațiilor postanestezice, alegem utilizarea unui număr mai mic de medicamente, de preferat cele cu efect minim asupra organelor vitale.

Un avantaj a fost posibilitatea de a exclude utilizarea miorelaxantelor, deoarece acești pacienți pot fi mai sensibili la acțiunea relaxantelor musculare datorită funcției musculare reduse, fie de boala în sine, fie de utilizarea D-penicilaminei.

Concluzie

Niciun pacient nu are contraindicații pentru anestezie și chirurgie, cu condiția să modificăm tehnicile. Pacienții cu boala Wilson vor avea implicare hepatică și neurologică majoră. Prin urmare, potrivit indicației de chirurgie și gradului bolii, trebuie să alegem tehnicile cu o evaluare atentă și o monitorizare perioperatorie complexă.

Anestezia generală poate fi realizată cu succes într-un caz simptomatic de boala Wilson, utilizând medicamentele cel mai puțin toxice pentru ficat. Măsurile preventive și de observare meticuloasă, cu urmărirea în perioadele preoperatorie și postoperatorie reduc la minimum ratele de complicații și asigură un rezultat bun.

Bibliografie

1. Hobaika Adriano Bechara De Souza. *Anesthesia for a patient with wilson's disease*. In: Middle East journal of anaesthesiology, February 2008, nr. 19(4), p. 905-908.
2. Taly Arun B. et al. *Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades*. In: Medicine, nr. 86.2, 2007, p. 112-121.
3. Longás Valián J. et al. *Anesthesia in Wilson's disease*. In: Revista espanola de anestesiologia y reanimacion, nr. 52.4, 2005, p. 247-248.
4. Maharjan S. K. *Anaesthesia for a patient with Wilson's Disease: A case report*. In: Journal of Kathmandu Medical College, nr. 2.1, 2014, p. 31-32.
5. Bălan Gheorghe, Florea Voinea. *Boala Wilson*. Site oficial: www.umfiasi.ro

Doriana Cojocaru, dr. med, conf. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu; Catedra de
Anesteziologie și Reanimatologie V. Gherec
Tel. mob.: 06977870;
E-mail: doriana.cojocaru@usmf.md

INSUFICIENȚA HEPATICĂ FULMINANTĂ
TOXICO-ALERGICĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE,
REZOLVATĂ PRIN TRANSPLANT HEPATIC.
CAZ CLINIC

Doriana COJOCARU^{1,2}, Victor COJOCARU^{1,2},
Virgiliu GUȚAN^{1,2}, Sergiu URSUL^{1,2},
Alexandru BOTIZATU^{1,2}, Nadejda DIMA¹,
¹USMF Nicolae Testemițanu,
²Spitalul Clinic Republican

Summary

Acute drug-induced toxic-allergic hepatic failure solved by liver transplant. Case report

Acute hepatic failure is a result of toxic effects of used medication, viral hepatic infections, autoimmune hepatitis, but also there are unknown underlining causes. Hereby we present a case of violent acute, toxic-allergic, drug induced (sulfasalazin, metilprednisolon) hepatic failure, addressed by liver transplantation.

Keywords: acute hepatic failure, liver transplant

Резюме

Молниеносная печеночная недостаточность медикаментозного, токсико-аллергического генеза, разрешенная пересадкой печени. Клинический случай

Наиболее распространенные причины молниеносной печеночной недостаточности являются токсические эффекты препаратов, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, а также неизвестные или неопределенные причины. Мы представляем клинический случай молниеносной печеночной недостаточности токсико-аллергического, медикаментозного (сульфасалазин, метилпреднизолон) генеза, которая была решена путем трансплантации печени.

Ключевые слова: молниеносная печеночная недостаточность, пересадка печени

Introducere

Insuficiența hepatică fulminantă este o afectare rapidă a stării generale la pacienți fără antecedente hepatice, cu instalarea encefalopatiei și cu un potențial de evoluție rapidă spre comă hepatică, sindrom de CID, icter sclero-tegumentar, secundar necrozei acute hepatocelulare, în timp relativ scurt de la debutul maladiei hepatice sau în absența unei hepatopatii preexistente [7].

Cele mai frecvente cauze ale insuficienței hepatice fulminante sunt efectele toxice ale medicamentelor, hepatitele virale, hepatitele autoimune, dar sunt și cauze necunoscute sau nedeterminate. Până la apariția transplantologiei hepatice, rata supraviețuirii atinge cifra de 15%, însă odată cu introducerea

în practică a transplantării supraviețuirea pe termen scurt este de 65% [2, 5, 7].

Actualmente este demonstrată hepatotoxicitatea mai multor medicamente. Toxicitatea paracetamolului este prima cauză a insuficienței hepatice acute în țările dezvoltate. Utilizarea de lungă durată a unor medicamente sau polipragmazia poate induce o sinteză masivă de mediatori, ca urmare a declanșării unui șir de fenomene patologice, care se desfășoară în lanț, concomitent sau succesiv, inducând o reactivitate imună policlonală a limfocitelor, cu pierderea specificității față de antigen și apariția unei specificități largi, inclusiv față de propriile celule, declanșând astfel procese autoimune cu urmări grave patologice, inclusiv insuficiență hepatică acută [5, 7].

Caz clinic

Bolnava M., 22 de ani, internată la 18.03.2016 în Clinica *Anestezie și Terapie Intensivă*, din cadrul IMSP SCR, cu diagnosticul: sindrom Stevens-Johnson, dermatită toxică-alergică de etiologie medicamentoasă (posibil infecțioasă).

Acuze: prezența erupțiilor maculopapuloase difuze, confluențe pe toată suprafața corpului, erupții hemoragice în regiunea membrelor superioare și mărirea ganglionilor limfatici axilari și cervicali, slăbiciune generală, greață și vomă.

Anamneza bolii: pacienta se află în evidența medicului-reumatolog din 2014 cu sindromul articular asimetric, cu debut în membrele inferioare. A suportat amigdalectomie în ianuarie 2015. A fost supusă tratamentului cu leflunomid, diprosan intra-articular, AINS, doxiciclină, ofloxacină. La 20.02.2016 se inițiază tratamentul artritei reumatoide, pentru prevenirea deteriorării articulare și reducerea umflăturilor și a rigidității acestora, cu sulfasalazină și aferon, după care apar erupții cutanate maculopapuloase roșii pe peretele abdominal, febră.

A fost suspectată mononucleoza infecțioasă și s-a administrat dexametazon, antihistaminice. Pacienta este spitalizată în Clinica de toxicologie, ulterior în Clinica de boli infecțioase. Terapia efectuată în aceste clinici – fără efect pozitiv. Cu diagnosticul sindromul Stevens-Johnson, este transferată la noi în clinică.

Examenul obiectiv: la momentul internării, prezintă stare generală satisfăcătoare, afebrilitate, subicter sclero-tegumentar și sublingval, sindrom hemoragipar, ficat nedureros la palpare, la 1 cm sub rebord, cu margine rotundă; TA 120/70 mmHg, AV 76 bătăi/minut. Datele paraclinice la internare: analiza generală a sângelui – hemoglobina 107g/l, eritrocite $3,6 \times 10^{12}/l$, hematocritul 0,35; trombocite $224 \times 10^9/l$, leucocite $13,1 \times 10^9/l$, mielocite 4%, nesegmentate

10%, segmentate 52%, limfocite 20%, monocite 9%, euzinofile 5%, VSH 10 mm/oră; anizocitoză++, hipocromie+; proteinele sangvine 58g/l; bilirubina generală 58 mcmmol/l, directă 0, indirectă 19 mcmmol/l; ALAT 112 mmol/l, ASAT 355 mmol/l; ureea 3,8 mmol/l; creatinina 68 mmol/l, amilaza sângelui 23 g/l/oră. Coagulograma: INR 1,2; protrombina 80%, fibrinogenul 2,7 g/l, timpul de trombină 32 sec., APTT 24 sec, activitatea fibrinolitica 380 min, timpul de trombină 20 sec. Echilibrul gazos și acido-bazic: sânge venos pH 7,43, PCO₂ 4 mmHg, PO₂ 28 mmHg, BB 53 mmol/l, BE + 2,3 mmol/l, SB 26 mmol/l, AB 27 mmol/l, acidul lactic 2,4. Sânge arterial: pH 7,42, PCO₂ 34 mmHg, BB 46 mmol/l, BE -1,8, SB 23 mmol/l, AB 24 mmol/l, CO₂ 25 mmHg, PO₂ 93 mmHg. Echilibrul ionic: Na 141 mmol/l, K 3,6 mmol/l, Ca 1,8 mmol/l, Cl 95 mmol/l. Analiza generală a urinei: culoare galbenă, slab turbure, reacție alcalină, densitatea 1015, proteine absente.

S-a efectuat *ecografie abdominală* de urgență, care a arătat ficat în limite normale, fără obstrucție litiazică sau dilatații ale căilor biliare, semne minore de hipertensiune portală, lichid liber în cavitatea peritoneală. Vena cavă internă și venele hepatice moderat dilatate. Nu se exclude sindromul Budd-Chiari.

La *tomografia computerizată* abdominală s-a depistat hepato-splenomegalie ușoară, hipertensiune portală, colecistită cronică, pancreatită acută, ascită.

Prin consiliu (intensivist, alergolog, hepatolog, hematolog, infecționist) se concretizează diagnosticul: SIRS, dermatită toxico-alergică de etiologie mixtă (medicamentoasă), hepatită toxico-medicamentoasă cu activitate maximă, complicată cu disfuncție hepatică cu sindroamele citolitic și colestatic, limfadenopatie reactivă, poliartrită, eczemă cronică recidivantă (din copilărie). Intoxicație endogenă avansată.

S-a instalat monitoringul: Tas, Tad, Tam (invaziv și neinvaziv), ECG, PVC (cateter în vena subclaviculară), SpO₂, diureza orară, metabolismul gazos și acido-bazic, coagulograma, analizele biologice (sânge, urina restantă).

Tratament: dieta pentru pacient cu statut alergic agravat, semipulsterapia cu sol. metilprednisolon 500 mg i.v, desensibilizante, gastroprotectoare, enterosorbenti, terapia infuzională cu cristalizi. S-au efectuat două ședințe de plasmafereză izovolemică, în volum de 600 ml fiecare, volumul restituit prin administrarea de soluție fiziologică.

La a 4-5 zi de la spitalizare au regresat manifestările cutanate, dar a apărut cefalee chinuitoare. Parametrii clinici și paraclinici ai statusului hepatic s-au agravat, încadrându-se în criteriile insuficienței hepatice acute. Sindromul citolitic a evoluat

fulminant, transaminazele crescând: ALAT de la 112 mmol/l la 1440 mmol/l și ASAT de la 355 mmol/l la 2505 mmol/l.

Sindromul colestatic s-a manifestat prin creșterea bilirubinei generale de la 20 mmol/l la 205 mmol/l. A suferit modificări esențiale și procesul de ureogeneză, ureea serică atingând valori de 2,4 mmol/l, fenomen care argumentează cefalea chinuitoare. Sindromul hepatopriv s-a evidențiat prin hipoprotrombinemie, hipofibrinogenemie, hipoalbuminemie.

Au fost efectuate teste pentru determinarea prezenței altor virusuri cu tropism hepatic: testul la HIV prin metoda ELISA – negativ; helmintioză – negativ; antitoxoplasma IgM – negativ, antitoxoplasma IgG – pozitiv; markeri virali CMV IgM – negativ; CMV IgG – pozitiv. EBV VCA IgM – negativ; EBV VCA IgG – pozitiv; EBC EA-D IgG – negativ; EBV EBNA IgG – pozitiv; markeri infecțioși: citomegalovirus – anticorpi IgM (negativ), citomegalovirus – anticorpi IgG (pozitiv), virus Epștein-Bar (EBV) anticorpi VCA IgM (negativ), virus Epștein-Bar (EBV) anticorpi EBNA IgM (negativ), virus Epștein-Bar (EBV) anticorpi EBNA IgG (pozitiv), Yersinia enterocolitica IgG (pozitiv). Valorile crioglobulinelor de 2 ori mai mari față de normă au presupus depozitarea de complexe imune circulante, în principal a crioglobulinelor, cu dezvoltarea vasculitei crioglobulinemice secundare și a șuntului arteriovenos.

Efectuarea testului Latex (alergograma) la peste 20 de preparate a indicat acțiune toxică hemolitică a mai multor medicamente: metilprednisolon, alergostop și sulfasalazină. În continuare a fost sistată terapia cu metilprednisolon și substituită cu doze analogice de dexametazonă. Administrarea tuturor remediilor medicamentoase s-a efectuat doar sub controlul acestui test. Oftalmoscopia – fără modificări patologice vizibile. La tomografia computerizată cerebrală: encefalopatie discirculatorie incipientă. Dopplerografia sistemului portal: semne de dilatare a căilor biliare intrahepatice și de hipertensiune portală nu au fost depistate.

Echilibrul acido-bazic: în sângele venos – pH 7,44, SvO₂ 96%, PvCO₂ 44 mmHg, BB 52 mmol/l; BE +1,4 mmol/l; SB 26 mmol/l; AB 26 mmol/l; PvO₂ 82 mmHg; în sângele arterial – pH 7,5; SaO₂ 99%; PaCO₂ 31 mmHg; BB 50 mmol/l; BE +2,8 mmol/l; SB 26 mmol/l; AB 24 mmol/l; PaO₂ 142 mmHg. Calculul aprovizionării tisulare cu O₂ a constatat un aport mic de O₂ (DO₂ 406,8 ml/min), cu un coeficient de extracție critic (ERO₂ 4,29%), fenomene care au determinat un consum de O₂ (VO₂ 17,5 ml/min) foarte deminuat.

Ținând cont de starea extrem de gravă a pacientei, manifestată prin progresarea insuficienței

hepatice severe, s-a inițiat terapia de restituire a factorilor de coagulare (plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat, albumină umană). Reacții alergice la terapia cu componente și preparate sangvine nu s-au înregistrat. S-au efectuat 4 ședințe de plasmafereză izovolemă-izooncotică (cu restituirea volumului exfuzat cu plasmă proaspăt congelată).

Starea generală – în continuare cu agravare: la insuficiența hepatică fulminantă s-a asociat sindromul de CID, sindromul anemic, alterarea cunoștinței, manifestată prin anxietate, ulterior evoluând în obnubilare. Toate sindroamele hepatice prezente, cu evoluție negativă: transaminazele (ALT, AST) au început brusc să se diminueze (sindrom citolitic); în același timp, bilirubina creștea, atingând valori peste 300 mcml/l (sindrom colestatic); protrombina a atins valori de 17%, iar fibrinogenul – 1,1 g/l (pe fundalul administrării crioprecipitatului și plasmei proaspăt congelate în doze mari).

Sindromul anemic a fost corijat prin administrarea de eritrocite spălate. Ținând cont de scăderea drastică a protrombinei, de icterul persistent, ascita și scăderea în dimensiune a ficatului, s-a indicat dializa hepatică și s-au inițiat pregătirile pentru un eventual transplant hepatic. Pacienta a fost transportată urgent în România pentru efectuarea dializei hepatice și a unui eventual transplant hepatic

Discuții

Majoritatea cazurilor de hepatită acută virală se vindecă după 1-2 luni, cazurile care evoluează către insuficiență hepatică fulminantă având o frecvență joasă. Insuficiența hepatică fulminantă apare la 1-2% din pacienții cu hepatită acută simptomatică, în special la cei cu hepatită cauzată de virusurile B și D, și mai rar la cei cu virusul C [2].

Insuficiența hepatică fulminantă alcoolică este cazuistică, se instalează la persoane cu antecedente de consum de alcool pe fundalul hepatitei alcoolice cronice [3].

Suspiciunea de toxicitate medicamentoasă o pot trezi reacțiile alergice cutanate, forme atipice de coleastăz și hepatită, administrarea unui medicament cu hepatotoxicitate cunoscută cu 5 până la 90 de zile anterior apariției simptomatologiei. Alte cauze foarte rare confundate cu hepatita virală sunt mononucleoza infecțioasă, citomegalovirusul, herpesul simplex, virusurile coxackie, toxoplasma, leptospira, candida, brucella, mycobacteria și pneumocystis, dar aceasta nu generează insuficiență hepatică fulminantă [2, 3].

La pacienții plasați în unitatea de terapie intensivă cu status alergic agravat este necesar de investigat statusul imun și de efectuat testul LAI (modificarea membranei celulare a eritrocitelor și trombocitelor) la toate medicamentele care vor fi administrate [1].

Concluzii

Polipragmazia, prezența mai multor comorbidități, astenuarea pacientului pot declanșa situații patologice și diverse fenomene cu caracteristici ultraagresive, finalul fiind insuficiența hepatică fulminantă. Deseori, unica soluție este dializa hepatică sau transplantul de ficat.

Un rol deosebit, determinant în evoluția severă, deseori greu prognosticabilă, îl au dereglările imune, manifestate prin hiperreactivitate, reactivitate autoimună paradoxală, dezechilibrul componentelor sistemului sau paralizie imunitară. Aceste fenomene argumentează efectuarea unui spectru larg de cercetări ale statutului imunitar la pacienții critici cu cauze nedeterminate ale evoluției severe a procesului patologic, deoarece determinarea doar a parametrilor statusului imun de primă linie nu poate explica profunzimea carenței imune și perturbările patologice urmate de acest fenomen.

Bibliografie

1. Beers M., Porter R., Jones T, Kaplan M. *Hepatic and biliary disorders*. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18-th ed., Merck Research Laboratories, 2006; p. 212-226.
2. Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher. *Acute viral hepatitis*. In: Harrison's principles of Internal Medicine, 16-th ed., McGraw Hill, 2005; p. 1831-1835.
3. Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell. *Alcoholic liver disease*. In: Harrison's principles of Internal Medicine, 16-th ed., McGraw Hill, 2005; p. 1855-1857.
4. Frank V. Schiødt, William M. Lee. *Toxic and Drug-induced liver disease*. In: Cecil Textbook of Medicine, 22-nd ed, Saunders 2004; p. 911.
5. Jacquelyn J. Maher. *Inherited, infiltrative, and metabolic disorders involving the liver*. In: Cecil Textbook of Medicine, 22-nd ed, Saunders 2004; p. 931.
6. Schiødt F.V., Rochiling F.J., Casey D.L., Lee W.M. *Acetaminophen toxicity in an urban county hospital*. In: N. Engl. J. Med., 1997; nr. 337, p. 1112-1117.

Doriana Cojocaru, dr. med., conf. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu;
Catedra de Anestezologie și Reanimatologie
V. Gherec
Mob.: 06977870;
E-mail: doriana.cojocaru@usmf.md

ASPECTE NUTRIȚIONALE ÎN ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Inna VENGER, Ludmila CONDRĂȚCHI,
Iulianna LUPAȘCO, Daniella LUPAȘCO,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu,

Summary

Nutritional aspects in hepatic encephalopathy

Management of hepatic encephalopathy (HE) should include actions to normalization of nitrogen metabolism. The assessment of nutritional status in patients with cirrhosis is problematic but patients with HE should undergo nutritional assessment because many patients are malnourished. Optimization of nutritional status could improve management of HE. Dietary protein restriction should be avoided, except for very short periods in patients with gastrointestinal bleeding. The latest guidelines recommend energy and protein intake to be 35-40 kcal/kg and 1.2-1.5 g/kg ideal body weight; small meals evenly distributed throughout the day and a late-night snack of complex carbohydrate should be encouraged; dietary nitrogen sources are preferable to be from vegetable and dairy protein. Oral branched-chain amino acids (BCAAs) supplementation may benefit patients who are intolerant of dietary protein. Fiber-enriched diets (25-45 g) may benefit patients with cirrhosis and HE. For malnourished patients or those with decompensated cirrhosis could be justified multivitamins preparation. Hyponatremia should always be corrected slowly.

Keywords: hepatic encephalopathy, nutritional status, energy intake, protein intake

Резюме

Аспекты питания при печеночной энцефалопатии

Нормализация азотного баланса в организме является обязательной составляющей комплекса лечебных мероприятий при печеночной энцефалопатии (ПЭ). Существуют сложности в оценке нутриционального статуса больных с циррозом, но такая оценка необходима для проведения коррекции питания. Следует избегать назначения безбелковой диеты, кроме коротких периодов после кровотечения из ЖКТ. Гиды последних лет рекомендуют поступление с пищей 35-40 ккал/кг и 1,2-1,5 г белка/кг в день, частый прием пищи в небольшом количестве, в том числе и перед сном, отдается предпочтение белкам растительного и молочного происхождения. Аминокислоты с разветвленной боковой цепью могут назначаться пациентам с непереносимостью цельного белка. Приветствуется диета богатая клетчаткой (25-45 г/день). При декомпенсированном циррозе и пониженном питании целесообразно назначение поливитаминных препаратов. Необходима коррекция гипонатриемии.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, нутрициональный статус, энергетическая потребность, потребность в белке

Introducere

Encefalopatia hepatică (EH) este o complicație frecventă și una dintre cele mai grave manifestări ale bolilor hepatice avansate. Patogeneza EH este complexă și până în prezent încă nu a fost pe deplin elucidată. Dificultatea problemei derivă și din lipsa standardelor universale pentru definiție, clasificare, diagnostic și tratament al EH, în special, din cauza studiilor clinice și definițiilor standardizate insuficiente.

În versiunea Ghidului Practic, elaborat în comun de EASL (European Association for the Study of the Liver) și AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), se propune următoarea definiție a EH (2014) [1]: **Encefalopatia hepatică este o disfuncție cerebrală, cauzată de insuficiența hepatică și/sau de șuntul portosistemic; se manifestă prin spectru larg de tulburări neuropsihice: de la manifestări subclinice până la comă.**

Clasificarea EH după patru factori principali este reflectată în tabelul 1 [1, 2, 3].

Tabelul 1

Clasificarea encefalopatiei hepatice și descrierea clinică

Tipul (în funcție de boala de bază)	Gradul (Criteriile West Haven – WHC)		Durata în timp	Spontană sau precipitată
Tip A (cauzată de insuficiența hepatică acută) Tip B (cauzată de șuntul portosistemic) Tip C (în insuf. hepatică cronică, asociată cu CH cu sau fără șunt portosistemic)	EH min.	EHN (nemanifestă) EHM (manifestă)	Episodică Recurentă (episoade recurente la ≤6 luni) Persistentă	Spontană (lipsa factorilor precipitanți) Precipitată (de specificat factorul precipitant)
	Gradul I			
	Gradul II			
	Gradul III			
Gradul IV				

Gradarea EH unanim folosită se efectuează după Criteriile West Haven (WHC); în baza acestor criterii a fost posibilă și diferențierea formelor de EH: manifestă (gradele II-IV) și nemanifestă (EH minimală și gradul I).

Factorii declanșatori / precipitanți ai EH. În majoritatea cazurilor, apariția sau progresia EH, în special în bolile hepatice cronice, este cauzată de diverși factori exogeni – factori precipitanți / declanșatori ai EH: hemoragie gastrointestinală, infecții, tratament diuretic agresiv/hiponatremie, consum de alcool, administrare de preparate sedative, abuz de proteine,

paracenteză masivă, constipații, intervenții chirurgicale, operația de anastomoză port-cavală [1, 2, 5].

Diagnosticul EH manifeste se face în baza examenului clinic și a deciziei clinice. EH nemanifestă poate fi diagnosticată prin teste psihometrice și neurofiziologice. Recunoașterea factorilor precipitanți ai EH favorizează diagnosticul de EH. Encefalopatia hepatică este un *diagnostic de exclude* [1, 2, 3] și necesită excluderea altor cauze de afectare neuropsihică. Până în prezent nu există semne clinice și de laborator specifice doar pentru EH. Se folosesc un șir de metode care ajută la identificarea bolii hepatice și a severității acesteia, este valoroasă hiperamoniemia. Simptomele neuropsihice care corespund criteriilor West Haven, testele neuropsihice ajută la depistarea EH nemanifeste / minimale.

Tratamentul EH este dificil, mai ales în stadiile avansate. În cele mai multe cazuri, EH este un proces potențial reversibil; după o dietă specială și tratament adecvat, semnele EH pot să dispară. Este important de înlăturat factorii precipitanți, se aplică terapia nutrițională și tratamentul medicamentos.

Metabolismul azotului joacă un rol important în dezvoltarea EH la pacienții cu CH. Corecția / echilibrarea acestor interrelații este punctul-cheie în managementul EH. Realizarea acestui obiectiv include, în primul rând, măsuri de *terapie nutrițională*, care trebuie inițiată fără întârziere și monitorizată.

Recent, Societatea Internațională pentru Encefalopatia Hepatică și Metabolism Azotat (ISHEN, 2013) a publicat un ghid detaliat consacrat nutriției în EH [4]. Scopul acestei publicații este de a prezenta principiile evaluării statutului nutrițional la pacienții cu ciroză hepatică (CH) și recomandările de ultimă oră referitor la alimentația acestui contingent de bolnavi [4].

Evaluarea statutului nutrițional

Malnutriția și EH sunt două complicații majore ale CH. Deseori, malnutriția rămâne subdiagnosticată și aproximativ 75% din pacienții cu EH suferă de carență protein-calorică moderată sau severă, cu insuficiență de masă musculară și epuizarea depozitelor energetice.

Țesutul muscular joacă un rol important în utilizarea amoniacului circulant, astfel pierderea masei musculare poate afecta statutul neuropsihic [5]. Rezultă că optimizarea statutului nutrițional ar putea preveni dezvoltarea EH și ar ameliora managementul acesteia. Totodată, manipulările dietetice pot fi aplicate luând în considerațiile necesitățile „statutului cirotic” [4].

Toți pacienții cu EH trebuie să fie evaluați din punctul de vedere al statutului nutrițional, al datelor antropometrice și forței musculare. Evaluarea statu-

tului nutrițional la pacienții cu ciroză este complicată, din cauza alterării homeostazei hidrosaline, proteice, remineralizării osoase. În plus, există diferențe semnificative între femei și bărbați (compoziția corporală, caracteristicile pierderii tisulare), care limitează utilitatea tehnicilor bazate pe măsurarea masei / funcției musculare la femei. Sunt recomandate tehnici care combină variabilele subiective și obiective.

Unele variabile obiective, ca masa corporală ideală sau albuminemia, nu pot fi utilizate la acești pacienți, din cauza confundării efectelor de retenție hidrică cu dereglările de metabolism proteic [6]. Dificultățile apar și la utilizarea tehnicilor obiective ca: antropometria, impedance-analiza bioelectrică, absorptiometria dublu-energetică cu raze X (apreciază țesuturi cu și fără grăsime). Dinamometria manuală este un marker sensibil la pacienții cu ciroză și este un predictor al decompensării bolii hepatice și apariției EH [4]. Totuși, aceste interrelații au fost documentate în special la bărbați [7].

Recent, interesul s-a axat pe tehnicile imagistice (TC, RMN). La candidații pentru transplantul de ficat, sarcopenia este asociată cu mortalitatea post-transplant [4]. A fost stabilit că sarcopenia la bărbați corelează mai bine cu severitatea maladiei hepatice decât la femei [7]. Date mai precise despre compoziția corpului pot fi obținute cu ajutorul tehnicilor complexe și mai puțin accesibile: densitometria, diluția izotopică, DXA, analiza activării neutronice in vivo [4].

În mod ideal, schema globală trebuie să includă variabilele subiective și obiective. Un asemenea instrument este RFH-GA (the Royal Free Hospital-Global Assessment) [8]. În această schemă, măsurarea indexului de masă corporală (IMC) se calculează prin construct algoritmic semistructurat, cu estimarea masei corporale uscate și a circumferinței brațului, detalii despre dietă. RFH-GA a fost validată potrivit modelului multicomponent al corpului. Recent a fost elaborat un instrument simplu de evaluare a statutului nutrițional, cu managementul nutrițional la pacienții cu ciroză hepatică – RFH-NPT (The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool) [9].

În acest sens, inspecția pacientului trebuie să includă aprecierea structurii musculare în zona centurii scapulare și a mușchilor glutei, circumferința brațului, gambei. Edemele și obezitatea pot induce în eroare și indicele masei corporale nu este util în toate cazurile, dar poate fi mai util indicele înălțime – creatinină sau tehnica de bioimpedanță.

Necesități energetice și proteice

Consumul energetic de repaus (CER) la pacienții cu ciroză este crescut, comparativ cu masa musculară [4-9]. La aceste persoane, utilizarea macronutrimen-

ților este afectată de insuficiența utilizării glucozei la nivel postreceptor, cauzată de reducerea sintezei și stocării glicogenului hepatic [10]. În consecință, răspunsul la foame este unul similar cu al persoanelor fătămânde sănătoase: activare excesivă și timpurie a lipolizei, cu utilizarea depourilor lipidice și trecerea de la glicogenoliză la gluconeogeneză. Gluconeogeneza necesită cheltuieli energetice și această trecere explică creșterea RCE în ciroza hepatică. Această majorare de cheltuieli energetice trebuie să fie compensată prin aport energetic suplimentar.

Ghidurile Societății Europene de Nutriție Enterală și Parenterală (ESPEN – European Society for Enteral and Parenteral Nutrition) sugerează un consum de 35-40 kcal/kg/zi [11, 12]. Cea mai sigură se consideră luarea în calcul a masei ideale. Necesitățile energetice ale pacienților cu dereglări neuropsihiatrice nu s-au deosebit substanțial de cele ale pacienților cu ciroză per se [4]. Aminoacizii proveniți din proteoliză mențin gluconeogeneza [4]. Aceasta, la rândul său, duce la pierderi suplimentare de aminoacizi și producere de amoniac. Ghidurile ESPEN recomandă un **consum zilnic de proteine de 1,2-1,5 g/kg** pentru menținerea echilibrului azotat [11, 12]; necesarul proteic corelează cu masa corporală ideală.

Există unanimitate că în EH *alimentația hipoproteică trebuie evitată*, cu excepția perioadei foarte scurte la pacienții cu hemoragii gastrointestinale până la stabilizare. După ameliorarea simptomatologiei, la fiecare 3 zile se adaugă câte 10 g proteine, până la nivelul de 1,2-1,5 g proteine/kg masă corp sau până la nivelul permis de toleranța individuală. Sunt de preferat proteinele vegetale și din lactate. Există suficiente date că pacienții cu EH tolerează bine și beneficiază de dieta normoproteică [1, 4].

În ultimii ani se documentează creșterea numărului de persoane cu *ciroză hepatică supraponderale* [13]. Această situație creează dificultăți de management, deoarece ei, în pofida masei corporale și circumferințelor excesive, pot fi apreciați ca subnutriți. Nu există informații referitor la necesitățile energetice și proteice pentru acești pacienți, nu sunt prevăzute limitări speciale în ghidurile ESPEN și se vor aplica recomandările generale [11, 12]. Cu toate acestea, este dificil de a asigura aporturi energetice și proteice dorite la acești bolnavi; de asemenea, încercările de optimizare a masei corporale prin restricție energetică vor duce la atrofie musculară, indiferent de aportul de proteine.

Pacienții *obezi cu CH* bine compensată vor fi încurajați să slăbească în greutate. Aceasta se va realiza prin reducere blândă, monitorizată și proporțională a aportului de energie și prin creșterea activității fizice. În ciroza decompensată, încercările de scă-

dere în greutate trebuie monitorizate foarte atent. Se propune scăderea consumului de carbohidrați și grăsimi în alimentație, cu menținerea aportului de proteine, pentru a evita carența proteică. Acest lucru este realizabil, deoarece retenția proteinelor dietetice rămâne eficientă cu aportul zilnic de *până la 2 g/kg, fără precipitarea sau exacerbară EH* [4].

Totuși, ca *regulă generală* pentru pacienții cu ciroză, inclusiv cu EH, se recomandă *dieta cu aport suficient de energie și proteine* [1, 4, 11, 12] pentru menținerea statutului nutrițional. Necesitățile pot crește în situații de stres sau când se dorește sporirea masei corporale. Deci, la modul general, necesitățile energetice și azotate la pacienții cu EH nu diferă substanțial de recomandările nutriționale în ciroza per se: **35-45 kcal/g și 1,2-1,5 g/kg de proteine pe zi** [1, 4, 11, 12].

Managementul nutrițional al pacienților cu EH va lua în considerație încă două aspecte suplimentare: *orarul alimentar și sursa azotului alimentar*.

Orarul alimentației

Orarul alimentației este important pentru modificarea utilizării substratului și evitarea suprautilizării gluconeogenezei. Aceasta este important din cauza utilizării în EH a aminoacizilor pentru producerea glucozei și reducerii ulterioare a depozitelor proteice, cu hiperproducție de amoniac [1, 4, 5, 10]. Terapia constă în *hiperalimentație moderată*. Pacienții trebuie să evite foamea de zi mai îndelungată de 3-6 ore. Mesele vor fi distribuite uniform pe parcursul zilei, în cantități mici, iar *gustarea înainte de somn* este binevenită [1, 4, 11, 12]. A fost arătat că această gustare: a) contribuie la normalizarea patternului aberant de utilizare a substratului; b) posedă efect benefic asupra utilizării substratului și retenției azotate mai bun decât suplimentările energetice de zi; c) poate ameliora calitatea vieții și supraviețuirea; d) poate reduce frecvența și severitatea EH.

Există sugestii că această masă trebuie să conțină cel puțin 50 g de glucide [14]. *Glucida* trebuie să fie cea mai accesibilă sursă de calorii, dar nu ar trebui utilizată ca singura nutriție. Hiperimentația se va administra oral la pacienții cooperanți, prin sondă nazogastrică, la cei care nu pot consuma volumul necesar, și parenterală, în cazuri severe.

Sursele de azot alimentar

La pacienții cu ciroză, toleranța proteinelor alimentare variază în funcție de sursa acestora. Proteinele lactate și vegetale sunt tolerate mai bine decât cele din surse mixte și provenite din carne [15, 16].

Proteinele vegetale conțin o cantitate mai mare de fibre, în comparație cu proteinele cărnii. Fibrele posedă proprietăți prebiotice (reduc timpul de

tranzit intestinal, scad pH-ul intraluminal, sporesc excreția amoniacului cu fecalele). Ingestia proteinelor vegetale poate avea beneficii asupra microbiotei intestinale [17]. În plus, proteinele vegetale sunt sărace în aminoacizi sulfați, metionină și cisteină, care servesc ca precursori ai mercaptanelor și compușilor indolici / oxindolici, implicați în patogeneză EH. Totodată, proteinele vegetale sunt bogate în ornitină și arginină, care pot ameliora metabolizarea amoniacului prin ciclul ureei [4]. Astfel, în EH recurentă sau persistentă se recomandă dieta bogată în proteine vegetale și lactate, în defavoarea celor provenite din carne sau pește.

Tolerabilitatea și calitățile gustative ale dietei bazate pe proteine vegetale variază în funcție de conținutul de fibre. În general, pacienții trebuie încurajați să consume proteine vegetale în proporția posibilă, de obicei 30-40 g/zi. De asemenea, nu este necesară restricția de sare. Dieta cu proteine vegetale este benefică și pacienților supraponderali cu ciroză, care tind să slăbească în greutate.

Suplimentele nutriționale cu *aminoacizi cu lanț ramificat (AALR)* provoacă dezbateri considerabile în ultimele două decenii. Totuși, este posibilă suplimentarea cu AALR pentru a reduce aportul total de proteine. Concentrația plasmatică de AALR este redusă la pacienții cu CH, pe când concentrația aminoacizilor aromatici (AAA), fenilalanina și/sau tirozina, este crescută, împreună cu metionina [1, 4]. Aceste modificări rezultă din combinarea scăderii funcției hepatice, șunturilor portosistemice, hiperinsulinemiei, hiperglucagonemiei și hiperamonemiei.

AALR pe cale orală pot fi folosiți în tratamentul EH, deoarece ameliorează statutul nutrițional la pacienții cu ciroză hepatică [18]. Dar AALR administrați intravenos în episodul de EH sunt ineficienți [1, 4]. Studiile asupra AALR perorali au fost mai încurajatoare și confirmate prin metaanaliza recentă a 11 trialuri [19]. AALR sunt mai eficienți pentru menținerea și sporirea masei musculare decât efectul direct asupra EH. Beneficiile suplimentelor cu AALR: 1) facilitează detoxificarea amoniacului prin suportul sintezei glutamatului în mușchii scheletici și în creier; 2) reduc aportul excesului de AAA spre creier prin mecanisme de concurență a transportului prin BHE.

Unele cercetări arată că suplimentarea de durată cu AALR poate oferi un beneficiu nutrițional și poate ameliora supraviețuirea pacienților cu ciroză [20]. Aceste efecte favorabile sunt cel mai bine atribuite *leucinei*, care: 1) stimulează secreția factorului de creștere hepatocitar (hepatocyte growth factor) de către celulele hepatice stelate, astfel favorizând regenerarea hepatică; 2) stimulează sinteza proteinelor musculare prin alterarea patternului translațional al mesagerului specific ARN; 3) sporește secreția de

insulină, poate avea beneficii terapeutice pentru ameliorarea utilizării glucozei și la reducerea catabolismului în mușchi. Beneficiile leucinei per se necesită studii nutriționale de durată, pentru a fi confirmate.

Așadar, unele ajustări referitor la orarul meselor și sursele azotate în alimentație pot fi benefice la pacienții cu CH și EH și sunt expuse în recomandările din *tabelul 2*.

Micronutrimentele. Vitamine. Folosirea *multivitaminelor* este, în general, recomandată, deși lipsesc dovezi certe despre beneficiul suplimentelor vitaminice și minerale. Suplimentarea specifică cu micronutrienți se administrează atunci când există confirmarea și calcularea pierderilor. Carența vitaminelor hidrosolubile, în special a tiaminei (B_1), este asociată cu un spectru larg de simptome neuropsihice [21]. Pacienții cu CH de genă alcoolică sau nealcoolică pot avea deficit de vitamine [22] și la autopsie se poate evidenția encefalopatia Wernicke (EW) sau degenrescență cerebrală, nemanifestată clinic în timpul vieții [23]. Ataxia, confuzia, deficitul memoriei sunt manifestări ale ambelor tipuri de encefalopatii: EH și EW. Dacă există suspecție la Wernicke, doze mari de tiamină ar trebui administrate parenteral și înainte de orice administrare de glucoză.

Evaluarea statutului vitaminic este dificilă, iar suplimentarea multivitaminică nu este costisitoare și este, în general, lipsită de efecte secundare. Astfel, folosirea suplimentelor vitaminice pe cale orală ar putea fi justificată la pacienții cu ciroză decompensată. Odată ce a fost suspectată encefalopatia Wernicke, este obligatorie suplimentarea viguroasă parenterală cu tiamină.

Minerale. Modificările nivelului circulant al calciului, magneziului, fierului, chiar dacă nu sunt direct implicate în patogeneză EH, pot produce tulburări ale funcției mentale (de la confuzie până la demență secundară) [24] și să producă erori de diagnostic.

Hipercalcemia și *hipomagnezemia* trebuie excluse sau corectate la pacienții cu ciroză în stare de confuzie sau comă. Nivelul magneziului trebuie monitorizat în perioada post-transplant, deoarece ciclosporina și tacrolimusul pot induce hipomagnezemie [25]. Carența *fierului* necesită excludere sau corecție la pacienții cu disfuncție cognitivă moderată persistentă neexplicată [26].

Deficitul de *zinc* a fost implicat în dezvoltarea EH prin intermediul ornitin-transcarbamilazei, care participă la detoxificarea amoniacului la nivelul mușchilor și ficatului. Mecanismul Zn în tratamentul EH se explică prin capacitatea lui de a inhiba activitatea POL și prin participarea lui în metabolism în calitate de coenzimă, inclusiv la sinteza ureei. În CH este scăzută concentrația de Zn tisular, însă efectele

asupra funcțiilor cognitive în EH a suplimentării cu zinc provoacă dezbateri [27]. Un trial mare dublu-orb a arătat lipsa efectului asupra performanțelor neuropsihiatrice a suplimentelor cu Zn [28]. Totuși, Zn (220 mg/zi) poate fi utilizat ca supliment în tratamentul de bază al EH.

Manganul este un component important al multor enzime cerebrale, în particular, al glutamin-sitetazei. A fost documentată acumularea în creier a manganului și dezvoltarea parkinsonismului la persoanele anterior sănătoase după expunerea profesională la Mn. Creșterea conținutului de mangan în CH este cauzată de combinația de factori: insuficiența hepatică, dereglarea excreției biliare, prezența șunturilor portosistemice. În aceste situații este posibilă acumularea selectivă a Mn în globus palidus, nucleul caudat, putamen și zonele adiacente ale ganglionilor bazali, manifestată prin hiperintensitatea acestor zone cerebrale la RMN-T1 [29]. Totuși, încă nu este clarificată legătura dintre prezența, extinderea și durata acumulării de Mn și dezvoltarea EH, iar administrarea suplimentelor cu conținut de Mn la acești pacienți ar trebui evitată. Sumarul recomandărilor referitor la suplimentele cu micronutrienți sunt incluse în tabelul 3.

Echilibrarea hidrosalină. De obicei, pacienții cu ascită au o dietă hiposodată, pentru a combate retenția hidrică, cu toate acestea, tactica dietei hiposodate de durată este controversată [30]. Hiponatremia poate afecta funcția cerebrală pe cale directă și indirect; astfel, hiponatremia este un factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea EH [1-4]. Aportul de sodiu nu trebuie să fie mai scăzut de 60 mmol/zi, pentru a se păstra calitățile gustative ale bucatelor [4]. Apariția hiponatremiei este mai probabilă la ingestii scăzute de sodiu și crescute de apă [31]. Dacă se administrează lichide nesaline, se va lua în considerație posibilitatea hiponatremiei, care trebuie evitată, în special la bolnavii cu ciroză avansată. Se propune consumul lichidelor în cantitatea egală cu diureza zilei precedente. Hiponatremia trebuie corijată atent, în special la pacienții cu EH [4].

Prebioticele, probioticele și sinbioticele sunt componente alimentare funcționale, care modulează microflora intestinală pentru a menține buna stare și sănătatea gazdei. *Prebioticele* reprezintă ingrediente fermentabile care permit modificări specifice în componența și/sau activitatea microflorei intestinale. *Probioticele* sunt microorganisme vii, care în cantități adecvate influențează flora intestinală, sunt prezente în produsele lactate fermentate și în alimentele îmbogățite. De asemenea, sunt disponibile în tablete, capsule, pulberi, plicuri de bacterii liofilizate. *Sinbioticele* sunt suplimente combinate din pro- și prebiotice.

Microbiota intestinală joacă un rol important în generarea amoniacului, astfel utilizarea prebioticelelor, probioticelelor și sinbioticelelor a fost evaluată ca opțiune terapeutică la pacienții cu EH în câteva studii mici.

Lactuloza este clasificată de unii ca prebiotic și eficacitatea acesteia în tratamentul EH a fost dovedită [32, 33]. Ea este folosită pe larg ca tratament inițial al EH manifeste. O metaanaliză largă a rezultatelor trialurilor nu susține complet lactuloza ca agent terapeutic pentru tratamentul EHM. Totuși, lactuloza continuă să fie utilizată pe larg [34]. *Lipsa efectului la lactuloză necesită o căutare clinică a factorilor precipitanți nerecunoscuți și a altor cauze de afectare cerebrală.* Se presupune că beneficiul lactulozei se datorează nu doar efectului laxativ, ci și efectelor prebiotic și de acidulare, însă nu există confirmarea lor prin studii de cultură independente [34]. Considerentele de cost completează argumentele în suportul lactulozei [35]. Doza este individuală, de la 30 până la 120 ml/zi. Se consideră optimă acea doză la care se obține scaun moale de 2-3 ori/zi. Se atenționează asupra pericolelor suprautilizării lactulozei, care poate duce la complicații ca aspirația, deshidratarea, hipernatremia, iritarea perianală și chiar precipitarea EH [4].

Fibrele solubile (de ex., guma din leguminoase și pectina din fructe) sunt în general fermentabile și posedă proprietăți prebiotice. Există unele informații despre acțiunea fibrelor asupra statutului neuropsihic la pacienții cu ciroză [36]. Totuși, studiile diferă după tipul și cantitatea de fibre administrate, ceea ce face dificilă evaluarea efectelor specifice ale fibrelor. Cu toate acestea, în baza studiilor se sugerează efectul benefic al fibrelor fermentabile sau prebiotice asupra performanțelor neuropsihice la acest contingent de pacienți [4].

Așadar, dieta îmbogățită cu fibre (care include proteine predominant vegetale) este benefică pacienților cu ciroză și EH. Se atenționează despre posibilitatea inducerii diareei, în special la bolnavii care au administrat în prealabil lactuloza.

Tabelul 2

Sumarul recomandărilor referitor la aportul energetic și proteic la pacienții cu ciroză hepatică și encefalopatie hepatică (conform ghidurilor EASL, AASLD-2014, ISHEN-2013) [1, 4]

<i>Necesitățile energetice și proteice</i>	
Aportul energetic zilnic optim trebuie să fie 35-40 kcal/kg masă corporală ideală.	1A
Aportul proteic zilnic optim trebuie să fie 1,2-1,5 g/kg masă corporală ideală.	1A
Mesele în volum mic, distribuite pe parcursul zilei, și o gustare înainte de somn cu hidrocarburi complexe vor minimiza utilizarea proteinelor.	1A
Se va încuraja dieta bogată în proteine vegetale și lactate.	2B
Suplimentarea cu AALR ar putea asigura aportul de azot necesar la pacienții cu intoleranță la proteine.	2B

Tabelul 3

Sumarul recomandărilor referitor la administrarea fibrelor și micronutrienților la pacienții cu ciroză și encefalopatie hepatică (conform ghidului ISHEN–2013) [4]

<i>Prebiotice</i>	
Dieta cu conținut zilnic de fibre 25-45 g trebuie încurajată.	2B
<i>Micronutrienți</i>	
Cure de 2 săptămâni cu preparate multivitaminice pot fi justificate la pacienții cu CH decompensată sau care au un risc crescut pentru malnutriție. Carențele vitaminice manifestate clinic trebuie tratate specific.	2A
Hiponatremia trebuie întotdeauna corectată.	1A
Tratamentul de durată cu formule nutriționale care conțin mangan trebuie evitate.	2B

Există relatări despre eficacitatea administrării probioticelor pe cale orală. Acestea intervin în patogeniza EH prin normalizarea florei intestinale, astfel favorizând rezultatele tratamentului EH.

A fost arătat că lactuloza și probioticele sunt la fel de eficiente ca profilaxie secundară la pacienții cu istoric de EH, în comparație cu lipsa tratamentului. Rezultatele unui studiu recent asupra pacienților cu CH și EH au demonstrat un număr mai mic al episoadelor de EH la folosirea lactulozei sau a probioticelor, comparativ cu placebo, dar fără diferențe semnificative între grupele cu lactuloză sau probiotice [37]. Totuși, o analiză recentă care vizează utilizarea probioticelor în tratamentul EH nu este la fel de încurajatoare [38]. A fost arătat că probioticele pot fi opțiuni terapeutice bune în EH [38].

Concluzii

Terapia nutrițională trebuie inițiată fără întârziere și monitorizată. Ea contribuie la echilibrarea metabolismului azotului, care este factorul patogenetic crucial în dezvoltarea EH. Dieta hipoproteică îndelungată trebuie evitată.

Aportul energetic și azotat recomandat pacienților cu EH este: 35-45 kcal/g și 1,2-1,5 g/kg de proteine pe zi. Se preferă proteinele de origine vegetală. Suplimentarea cu AALR per os poate micșora necesarul proteic în caz de intoleranță la proteine și poate ameliora statutul neuropsihic.

Se recomandă un orar al meselor uniform reparate pe parcursul zilei și o gustare bazată pe glucide înainte de somn. Este benefică suplimentarea cu pro- și prebiotice (fibre, lactuloză). Suplimentele vitaminice sunt cele mai recomandate la pacienții cu EH cu subnutriție și în CH alcoolică (tiamina). Dieta hiposodată trebuie evitată, din cauza riscului de hiponatremie.

Bibliografie

1. *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline* by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. In: J. Hepatol., 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
2. Dumbrava V., Țurcan S., Condrațchi L. ș.a. *Encefalopatia hepatică la adult*. Protocol Clinic Național, Chișinău, 2010, p. 34.
3. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al. *Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification*. Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. In: Hepatology, 2002; nr. 35, p. 716-721.
4. Amodio P., Bemeur C., Butterworth R. et al. *The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. ISHEN practice guidelines. In: Hepatology, 2013; nr. 58, p. 325-336.
5. Montano-Loza A.J., Meza-Junco J., Prado C.M. et al. *Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2012; nr. 10, p. 166-173.
6. Morgan M.Y., Madden A.M. *The assessment of body composition in patients with cirrhosis*. In: Eur. J. Nucl. Med., 1996; nr. 23, p. 213-225.
7. Madden A.M., Morgan M.Y. *Hand-grip strength in cirrhosis – its relationship to nutritional status and severity of liver disease*. In: Hepatology, 1998; nr. 28(Suppl), p. 1788.
8. Morgan M.Y., Madden A.M., Soulsby C.T., Morris R.W. *Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis*. In: Hepatology, 2006; 44: 823-835.
9. Arora S., Mattina C., McAnenny C., O'Sullivan N. et al. *The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease*. In: J. Hepatol., 2012; nr. 56(Suppl 2), p. S241.
10. Krahenbuhl L., Lang C., Ludes S. et al. *Reduced hepatic glycogen stores in patients with liver cirrhosis*. In: Liver Int., 2003; nr. 23, p. 101-109.
11. Plauth M., Cabré E., Riggio O. et al. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease*. In: Clin. Nutr., 2006; nr. 25, p. 285-294.
12. Plauth M., Cabré E., Campillo B. et al. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology*. In: Clin Nutr., 2009; nr. 28, p. 436-444.
13. Marchesini G., Moscatiello S., Di D.S., Forlani G. *Obesity-associated liver disease*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008; nr. 93 (11 Suppl 1), p. S74-S80.
14. Plank L.D., Gane E.J., Peng S. et al. *Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial*. In: Hepatology, 2008; nr. 48, p. 557-566.
15. Greenberger N.J., Carley J., Schenker S. et al. *Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy*. In: Am J. Dig. Dis., 1977; nr. 22, p. 845-855.
16. Weber F.L. Jr., Minco D., Fresard K.M., Banwell J.G. *Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects*. In: Gastroenterology, 1985; nr. 89, p. 538-544.
17. Bosscher D., Breynaert A., Pieters L., Hermans N. *Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects*. In: J. Physiol. Pharmacol., 2009; nr. 60 (Suppl 6), p. 5-11.

18. Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M. *The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition*. In: Acta Med. Indones., 2011; nr. 43, p. 18-22.
19. Gluud L.L., Dam G., Borre M. et al. *Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials*. In: J. Nutr. 2013; nr. 143, p. 1263-1268.
20. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H. et al. *Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005; nr. 3, p. 705-713.
21. Wexberg E. *Diseases of the nervous system caused by nutritional deficiency*. In: Southern Med. J., 1937; nr. 30, p. 334-341.
22. Majumdar S.K., Shaw G.K., O'Gorman P. et al. *Blood vitamin status (B1, B2, B6, folic acid and B12) in patients with alcoholic liver disease*. In: Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1982; nr. 52, p. 266-271.
23. Victor M., Adams R.D., Collins G.H. *The Wernike-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*, 2nd ed. Philadelphia, PA: PA Davis; 1989.
24. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. *The influence of micronutrients on cognitive function and performance*. In: J. Int. Med. Res., 2007; nr. 35, p. 1-19.
25. McDiarmid S.V., Colonna J.O. 2nd, Shaked A. et al. *A comparison of renal function in cyclosporine and FK-506-treated patients after primary orthotopic liver transplantation*. In: Transplantation, 1993; nr. 56, p. 847-853.
26. Yavuz B.B., Cankurtaran M., Haznedaroglu I.C. et al. *Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients*. In: J. Nutr. Health. Aging, 2012; nr. 16, p. 220-224.
27. Takuma Y., Nouse K., Makino Y. et al. *Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2010; nr. 32, p. 1080-1090.
28. Bresci G., Parisi G., Banti S. *Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment*. In: Eur. J. Med., 1993; nr. 2, p. 414-416.
29. Inoue E., Hori S., Narumi Y., Fujita M. et al. *Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images*. In: Radiology, 1991; nr. 179, p. 551-555.
30. Gu X.B., Yang X.J., Zhu H.Y., Xu B.Y. *Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis*. In: Gut. Liver., 2012; nr. 6, p. 355-361.
31. Cosgray R.E., Hanna V., Davidhizar R.E., Smith J. *The water-intoxicated patient*. In: Arch. Psychiatr. Nurs., 1990; nr. 4, p. 308-312.
32. Shukla S., Shukla A., Mehboob S., Guha S. *Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2011; nr. 33, p. 662-671.
33. Riggio O., Varriale M., Testore G.P. et al. *Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients*. In: J. Clin. Gastroenterol., 1990; nr. 12, p. 433-436.
34. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. *Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials*. In: B.M.J., 2004; nr. 328, p. 1046.
35. Huang E., Esrailian E., Spiegel B.M. *The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy – a decision analysis*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2007; nr. 26, p. 1147-1161.
36. Vester Boler B.M., Rossoni Sero M.C., Bauer L.L. et al. *Digestive physiological outcomes related to polydextrose and soluble maize fibre consumption by healthy adult men*. In: Br. J. Nutr., 2011; nr. 31, p. 1-8.
37. Agrawal A., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. *Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy*. In: Am. J. Gastroenterol., 2012; nr. 107, p. 1043-1050.
38. Holte K., Krag A., Gluud L.L. *Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy*. In: Hepatol. Res., 2012; nr. 42, p. 1008-1015.

Inna Vengher,

Laboratorul Gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu

Tel.: 022 205539; mob. 069 053013

E-mail: inna.vengher@gmail.com

ABORDAREA TRANSDISCIPLINARĂ ȘI MANAGEMENTUL CURATIV ÎN PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ DEZVOLTĂTĂ, ÎN CIROZA HEPATICĂ

Marina IONAȘCU, IULIANA LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Vladimir CAZACOV,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

The transdisciplinary approach and management of medical measures for spontaneous bacterial peritonitis developed in liver cirrhosis

Bacterial infections are very common in patients with decompensated cirrhosis, representing the leading cause of death. In patients with cirrhosis develop bacterial infection in 30% of cases. The most common bacterial infections represented a spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and urinary tract infections, followed by deaths due to bacterial complications up to 38%. Spontaneous bacterial peritonitis is one of the main factors that significantly affect the prognosis and quality of life in patients with decompensated liver cirrhosis. Differential diagnosis between spontaneous and secondary bacterial peritonitis is paramount and essential. Diagnosis SBP in daily practice present difficulties in the timely diagnosis and, consequently, deferred adequate therapeutic and/or surgical interventions. Late referral of patients with complicated liver cirrhosis can serve as a negative prognostic factor for increased mortality in patients

with cirrhosis of the liver in a hospital. The new criteria for early diagnosis of SBP as well as patient education for the rapid initiation of therapeutic measures of SBP, with the development of new methods for the possible development of SBP in patients with decompensated cirrhosis are necessary.

Keywords: liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis

Резюме

Трансдисциплинарный подход и менеджмент лечебных мероприятий при спонтанном бактериальном перитоните, развившемся при циррозе печени

Бактериальные инфекции очень распространены у пациентов с декомпенсированным циррозом, представляя основную причину смертности. У больных с циррозом печени бактериальные инфекции развиваются в 30% случаев. Наиболее распространенные бактериальные инфекции представлены спонтанным бактериальным перитонитом (СБП) и инфекциями мочевых путей с последующим смертельным исходом из-за бактериальных осложнений до 38%. Спонтанный бактериальный перитонит является одним из основных факторов, существенно влияющих на прогноз и качество жизни больных с декомпенсированным циррозом печени. Дифференциальный диагноз между спонтанным и вторичным бактериальным перитонитом остается первостепенным и основным. Диагностика СБП в ежедневной практике состоит в трудности своевременной диагностики и, как следствие, отсроченных адекватных терапевтических и / или хирургических мероприятий. Позднее обращение пациентов с осложнившимся циррозом печени может стать отрицательным прогностическим фактором увеличения смертности больных с циррозом печени в стационаре. Требуются новые критерии для ранней диагностики и обучения пациентов для быстрого инициирования лечебных мероприятий спонтанного бактериального перитонита, с развитием новых методов вероятного развития СБП у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит

Introducere

Infecțiile bacteriene sunt foarte frecvente la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, reprezentând prima cauză de exitus [2, 4, 13]. Pacienții cu ciroza hepatică dezvoltă infecții bacteriene în aproximativ 30% cazuri, din care 60% sunt comunitare, iar 40% sunt nosocomiale [5, 7]. Cele mai frecvente infecții bacteriene sunt peritonita bacteriană spontană (PBS) și infecțiile urinare. Rata mortalității la pacienți cirofici cu complicații bacteriene ajunge la 38% [9, 19], care în majoritatea cazurilor este pe fundal de stări septice, ce se dezvoltă la pacienți cu ciroză hepatică decompensată. Datele din literatură

arată prezența SIRS (sindromul de răspuns inflamator sistemic) la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată care dezvoltă infecții bacteriene [8, 12]. SIRS reprezintă o formă de debut a sepsisului, cu evoluție către șocul septic și disfuncție organică multiplă și decesul pacientului în final. Mortalitatea intraspitalicească cauzată de ciroza hepatică (CH), indusă de șocul toxicoseptic, poate ajunge la 70% [12].

Conform ultimelor conferințe internaționale, sepsisul este definit ca SIRS, în cazul în care infecția este dovedită. SIRS este definit în prezența a cel puțin două din următoarele criterii: temperatura < 36°C sau > 38°C, frecvența cardiacă > 90 b/min, leucocite < 4000/mm³ sau > 12000/mm³, sau peste 10% elemente imature, frecvența respiratorie > 20 resp/min sau pCO₂ < 32 mmHg [3]. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că în ciroza hepatică se observă sindromul circulației hiperdinamice, care cuprinde procesul de activare excesivă a sistemului vasodilatator, iar compensator în ser cresc elementele sistemului vasoconstrictor, astfel are lor vasodilatația arteriolelor, scăderea rezistenței periferice totale și consecutiv scade tensiunea arterială, crește frecvența contracțiilor cardiace, se majorează debitul cardiac [1, 17]. Indicarea la pacienți cirofici a beta blocantelor duce la scăderea frecvenței cardiace.

Având în vedere faptul că ciroza hepatică în stadiul final reprezintă o patologie poliorganică, odată cu instalarea tulburărilor neuropsihice pe fundalul șuntului portosistemic, se dezvoltă encefalopatia, pe când hipertensiunea portopulmonară cu presiune înaltă în artera pulmonară > 25 mmHg în repaus și > 30 mmHg la efort provoacă creșterea rezistenței vasculare pulmonare (> 240 dyn/sec/cm), ce induce tahipnee [14]. În plus, în ciroza hepatică cu evoluție progresivă se observă splenomegalie cu hipersplenism, ce se manifestă prin distrugerea excesivă sau sechestrarea leucocitelor; ca urmare, în sângele periferic apare leucopenie, mai ales neutropenie < 2000 x 10⁶/L [10]. Fenomenele patognomonice expuse fac dificilă diagnosticarea SIRS în stadii inițiale la pacienții cu ciroza hepatică decompensată. Aceste criterii sugerează că SIRS nu reprezintă markerul perfect al inflamației la cirofici, totuși rămâne un parametru util de pronostic pentru dezvoltarea complicațiilor bacteriene la pacienți cu CH.

Peritonita bacteriană spontană reprezintă o problemă cu impact major asupra prognosticului vital al pacientului cu CH. Diagnosticul diferențiat între PB secundară și PBS rămâne primordial și indispensabil [2, 6, 7]. În situații în care la pacienți cu ciroză ascitogenă frecvența PB secundară este joasă (5-10% vs 25%), mortalitatea este mult mai mare, în comparație cu PBS (66% vs 10%) [10]. Astfel, pentru diagnosticul diferențiat este important examenul biochimic al lichidului ascitic. Aceste criterii au o

specificitate de 90%, sensibilitate de 67% (tabelul 1) [2, 7].

Tabelul 1

Diagnosticul diferențiat dintre PBS și PB secundară (criteriile lui Runyon) [7, 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 din sânge)	<225 Mu/L	>225 Mu/L

La pacienții cu CH care dezvoltă peritonită bacteriană secundară prin perforarea unui organ cavită, este necesar de analizat amilaza și bilirubina în LA, fiind prezente nivele crescute ale acestor indici. Intervenția chirurgicală rapidă reprezintă „cheia” managementului corect al pacientului cirotic cu peritonită secundară.

Tratamentul empiric antibacterian trebuie să includă toate potențialele microorganisme provocatoare de infecție, cu penetrare bună în LA și toxicitate redusă. Datele din literatură, pe parcursul anilor, demonstrează că cefalosporinele de generația III rămân a fi „standardul de aur” în tratamentul empiric al multor infecții la pacienții cu CH, fiind bine tolerate [9, 16, 19]. Totodată, aminoglicozidele sunt contraindicate ciroticilor, deoarece induc insuficiența renală [9, 12, 16].

În practica reală de diagnosticare a PBS există dificultăți de diagnostic timpuriu, având drept rezultat întârzierea intervenției terapeutice și/sau chirurgicale adecvate.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe un număr de 30 de pacienți (p.) cu CH cu PBS diagnosticat, dintre care 14 femei (46,6%) cu vârsta medie 55,5 ani și 16 bărbați (53,3%) cu vârsta medie de 49,5 ani. Clinica manifestată prin: febră – 30%, dureri abdominale – 46,6%, encefalopatie hepatică – 33,3%, vomă – 13,3%, diaree – 10%, iar 6,6% au fost asimptomatici. Hemoleucograma relevă leucocitoză $11.6 \times 10^9/l$, neutrofile nesegmentate – 14,1%, segmentate – 65,9%, VSH – 41,1 mm/h, anemie – Hb = 98,1 g/l. Evaluarea lichidului ascitic (LA) denotă reacția Rivalta pozitivă la 22 p. (73,3%), densitatea relativă a LA – 1010 g/l, concentrația totală a proteinelor – 5,4 g/l, glucoza – 6,1 mmol/l, GAS-ALA (gradientul seric ascitic al albuminei) – 6,6 g/l.

Examenul citologic al LA-PNM în mm^3 – 984, dintre care neutrofile – 61,8%. În 50% cazuri au fost depistate microorganisme provocatoare de PBS. Examenul bacteriologic al LA evidențiază la 6 p. (40%) *Escherichia coli*, la 4 p. (26,6%) – coci grampozitivi, la 3 p. (20%) – *Klebsiella pneumonia*, 1 p. (6,6%) – *Pseu-*

domonas aerogenosa și la 1 p. (6,6%) – *Acinetobacter baumannii*.

Pe fundal de tratament specific combinat cu antibiotice din grupul cefalosporinelor de generația II și din grupul chinolonelor, efect pozitiv a fost obținut în 80% cazuri. Evolutiv au survenit complicații: hemoragie digestivă superioară (3 cazuri), encefalopatie hepatică (10 cazuri), sindrom hepatorenal (5 cazuri). Rata de mortalitate spitalicească a fost estimată la 20% (6 pacienți).

Caz clinic

Pacienta M.S., 43 de ani, a fost internată în mod urgent în secția de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican (SCR) la data de 13.12.2015. La internare se atestau următoarele sindroame (sm.): *dolor abdominal* – dureri înțepătoare, intermitente în regiunea hipocondriilor drept și stâng, epigastriu; *dyspeptic* – inapetență, greață, meteorism abdominal, constipații; *astenic* – astenie fizică marcată; *de hipertensiune portală* – mărirea abdomenului în volum pe contul ascitei; *icteric* – icter sclerotegeantar.

Datele anamnestice: în august 2012 a fost diagnosticată cu ciroză hepatică (CH) de etiologie virală HBV+HDV, faza activă, evoluție progresivă, subcompensată, stadiu Child Pugh B, reactivarea virusului Delta – ARN HDV cantitativ 168.732 UI/ml. Starea s-a agravat în timp de 3 săptămâni cu clinica de dureri abdominale, febră de 37,1-38 °C, icter sclerotegeantar, ascită (din spusele pacientei, pentru prima dată). Pacienta a încălcat regimul igienico-alimentar – dietă neadecvată, ridicarea greutăților, stres psihoemoțional (divorț); pe acest fundal posibil s-a instalat o **criză portală**. În această perioadă se afla în Federația Rusă la feciori. Timp de 5 zile a urmat tratament cu spasmolitice, diuretice, IPP; starea fără ameliorare. La 13.12.2015, direct de la aeroport este adusă la IMSP SCR în stare gravă, apatică, în conștiință, dar cu lentoare în vorbire. Tegumentele și sclerele evident icterice, calde, t-37°C. Edeme pe talpă, gambă, coapsă bilateral, moi, ce lasă godeu; la nivelul gambei drepte – hiperemie și bule unice. *Sistemul respirator:* percutor – submatitate bazal pe dreapta, auscultativ – respirație atenuată bazal pe dreapta, raluri unice buloase mici bazal pe dreapta. FR-15 respirații/min. *Sistemul cardiovascular:* matitatea relativă a cordului nedeplasată percutor, zgomotele cardiace ritmice sonore în toate punctele de auscultatie. TA – 120/70 mmHg, FCC – 90 b/min. *Sistemul digestiv:* limba – zmeurie uscată. Abdomenul mărit în volum din contul lichidului ascitic, „cap de meduză”, dolor în etajul superior. Ficatul proiemină cu 4-5 cm de la rebordul costal drept din contul ambilor lobi, consistența dură, marginea ascuțită, suprafața boselată. Splina proiemină sub rebordul costal stâng cu 5-6 cm, dură la palpate. **Semne pe-**

ritoneale negative. Scaun absent de 2 zile. *Sistemul urogenital:* semnul Jordani slab pozitiv bilateral. Micții libere în cantități mici și rare.

Examenul paraclinic (modificări). 1. *Analiza generală a sângelui* relevă sindrom anemic: Hb 106 g/l, eritrocite – $3,2 \times 10^{12}/l$, hematocrit – 0,32; sindrom imunoinflamator: leucocitoză – $9,6 \times 10^9/l$, nesegmentate – 10%, segmentate – 72%, VSH – 42 mm/h; hipersplenism: trombocite – $100 \times 10^9/l$, eritrocite – $3,2 \times 10^{12}/l$. 2. *Explorări biochimice:* sm. colestatic: bilirubina totală – 460 mmol/l, cea conjugată – 250 mmol/l; sm. hepatopriv: protrombina – 56%, INR – 1,8, fibrinogen – 2,9 g/l, proteina totală – 54,4 g/l, albumina – 18,6 g/l, colesterol – 1,1 mmol/l, ionograma: K^+ – 2,4 mmol/l, Na^+ – 136 mmol/l (nivele scăzute). 3. *Analiza generală a urinei:* acidă, turbure, proteina – 0,25 g/l, leucocite – 5-7 c/v, amilaza – 780 (N<321). 4. *Radiografia cutiei toracice:* pneumonie bazală pe dreapta. În sinusurile pleurale lichid la minim. 5. *USG abdominală:* ficatul: LD – 16,5 cm, LS – 9,4 cm, vena portă – 1,2 cm, vena lienală – 1,1 cm; splina – 16,1x6,4 cm. Pancreasul: cap – 3,4 cm, corp – 1,6 cm, ecogenitate difuz crescută. Rinichiul drept – 10,9x5,9 cm, parenchimul – 1,9 cm, deformația SCB. Rinichiul stâng – 10,9x6,3 cm, parenchimul – 1,8 cm, deformația SCB. *Concluzie:* hepatosplenomegalie, ascită, schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului, deformarea sistemului calice bazinet bilateral. 6. *Radioscopia stomacului:* varice esofagiene gr. II, gastroduodenită, reflux duodenogastral, duodenostază, semne indirecte de pancreatită. 7. *Consultația chirurgului:* s-a exclus patologia chirurgicală acută. *Diagnostic:* erizipel forma buloasă membrul inferior drept. *Recomandări:* pansament aseptice zilnic cu sol. levomecol, antibioticoterapie – sol. ceftriaxon 1 g x 2 ori i/v.

A fost evaluat stadiul Child Pugh, conform parametrilor: ascita – 3 puncte, encefalopatie – 2 p., protrombina 56% – 2 p., albumina 18,6 g/l – 3 p., bilirubina 460 mmol/l – 3 p. **Stadiul Child Pugh C (13 p.).**

Astfel, în baza datelor anamnestice, clinice și paraclinice s-a stabilit **diagnosticul prezumtiv** la data de 13.12.2015: *ciroză hepatică de etiologie virală mixtă HBV + HDV, faza activă, evoluție progresivă decompensată, st. Child-Pugh C (13 p.). Hipersplenism gr. II SIRS? Tromboza venei porte? Erizipel forma buloasă membrul inferior drept pe fundal de insuficiență limfovenoză cronică. Pancreatită cronică recidivantă cu dereglarea funcției exocrine, puseu acut. Pneumonie bazală comunitară din dreapta. Pielonefrită cronică bilaterală faza inflamatorie, latentă.* S-a inițiat tratamentul de bază cu diuretice, preparate de potasiu, amionoacizi, ademetionină i/v, IPP i/v, spasmolitice, analgetice, PPC izogrupă, inclusiv antibioticoterapie combinată cu sol. ciprofloxacina 200 mg x 2 ori pe

zi perfuzie, sol. ceftriaxon 1 gx2 ori i/v, sol. metronidazol 100 mg x 2 ori perfuzie.

La 14.12.2015, *la ecografie Doppler a sistemului portal:* în lumenul venei splenice, la confluență cu vena hepatică se vizualizează conținut hiperecogen care nu obturează lumenul. Vena portă la confluență 2,09 cm, trombusul 1,2 cm. Pe traiectul venei porte spre hil se vizualizează coada trombusului până la nivelul bifurcației. S-a efectuat *coagulograma desfășurată:* protrombina după Quick – 57% (N – 70-100%), INR – 1,6 (N – 07-1,3), TTPA – 34 (N – 20-30 sec.), fibrinogen – 2,6 (N – 2-4 g/l) **d dimeri pozitivi** 1:800 (N – 200 mg/ml). Având în vedere prezența **trombozei în sistemul splenoportal**, la tratament s-a adăugat anticoagulant – fraxiparină 0,3 x 2 ori s/c; antiagregant – pentoxifilină în perfuzie pe fundal de perfuzie de plasmă.

În pofida tratamentului adecvat, tabloul clinic s-a menținut cu subfebrilitate: dureri abdominale, grețuri, oligurie. S-a evidențiat o dinamică negativă a parametrilor paraclinici: cu **progresarea sm. anemic** – Hb 106-84-74 g/l, eritrocite – $3,2-2,5-2,3 \times 10^{12}/l$, hematocrit – 0,32-0,20-0,19; *sm. imunoinflamator:* leucocitoză – $9,6 \times 10^9/l$, s-a schimbat în leucopenie – $3,0-2,3 \times 10^9/l$, nesegmentate – 10-15-18%, segmentate – 72-65-70%, VSH – 42-35-48 mm/h. La pacientă s-a dezvoltat *sm. hepatorenal:* ureea – 5,0-10,6-17,4-19,6-36,8 mmol/l, creatinina – 58-83,2-124-155-124,4 mmol/l; *sm. hepatopriv:* protrombina – 56-55-47-41%, INR – 1,8-1,8-2,1-2,2, fibrinogen – 2,9-2,6-2,2 g/l, albumina – 18,6-21-17,3 g/l.

La 21.12.2015, pacienta a vomitat cu conținut biliou, starea s-a agravat cu anurie, durerile abdominale au devenit mai accentuate, difuze, febră 38°C, abdomenul mai tensionat, edeme periferice mai profunde. S-au efectuat investigații instrumentale de urgență: *la USG abdominală* s-a observat creșterea diametrului capului pancreasului 3,4-4 cm, corpului pancreasului 1,6-2,3 cm. *La radiografia abdomenului* – pneumatoza stomacului, anselor intestinale, nivele hidroaerice și aer liber absent. A fost suspectată **pancreatita acută (?), peritonită bacteriană spontană (?)** În mod urgent a fost solicitată *consultația chirurgului*, care a efectuat **laparocenteza de diagnostic:** a fost evaluat *lichidul ascitic (LA)* – aspect serocitrin, reacția Rivalta – pozitivă; examenul biochimic al LA: concentrația totală a proteinelor – 6 g/l, albumina – 4,7 g/l, amilaza – 219,3 U/l (N=28-100), GAS-ALA – 3,6 g/l; examenul citologic al LA-PNM în mm^3 – 5500, dintre care neutrofile – 92%, limfocite – 8%, celule mezoteliale unice, celule atipice nu s-au depistat.

Pacientei i s-a aplicat sondă nazogastrică cu scop de decompresie gastrică, s-a efectuat lavaj gastric, eliminând 500 ml suc gastric și bilă, ulterior s-au introdus prin sondă spasmolitice, IPP, antibiotice. După efectuarea procedurilor enumerate,

starea pacientei s-a ameliorat nesemnificativ. A fost schimbată terapia antibacteriană cu sol. merepenem 1 g x 2 ori/zi i/v, având în vedere că la examenul bacteriologic al LA s-a evidențiat *Klebsiella pneumoniae*, sensibilă doar la imipenem, merepenem și amikacină. În aceste condiții, s-a observat dinamică negativă atât clinică, cât și paraclinică. În analiza LA de la 30.12.2015 – **amilaza 1111 U/l** (N=28-100); amilaza serică fiind normală – 31,3 mmol/l (N=100), creșterea neutrofilelor – 92-98%; în sângele periferic din nou apare leucocitoză – $10,6 \times 10^9/l$, metamilocite – 6%, nesegmentate – 64%, segmentate – 20%, VSH – 22 mm/h; morfologic: schimbări degenerative ale nucleelor neutrofilelor, **granulație toxică +++**.

La **radiografia cutiei toracice** – atelectazii disco-ideale mari pe stânga, **aer liber sub diafragmă, perforația unui organ cavităar**. **Radiografia abdomenului: aer liber în abdomen**. A fost introdusă sonda nazogastrică, prin sondă s-a eliminat lichid gastric stazat cu resturi de alimente. Sindromul algic abdominal nu a putut fi jugulat medicamentos. Având toate datele pentru **peritonită bacteriană secundară prin perforarea unui viscer**, pacientei i s-a efectuat **laparotomie**: în cavitatea abdominală, 10 litri de lichid ascitic cu miros fetid, tulbure, cu fibrină (figura 1), ficatul macronodular, atrofiat (figura 2), vena ombilicală recanalizată, multiple anastomoze portocavale tip „cap de meduză”.



Figura 1. Lichid ascitic, tulbure, cu fibrină, evacuat din cavitatea abdominală



Figura 2. Ficatul pacientei macronodular, atrofiat

Pe peretele anterior al cecului și colonului ascendent s-au depistat ulcere acute hepatogene, perforate, cu dm 0,6-0,8 cm, care au fost suturate (figura 3).



Figura 3. Ulcere acute hepatogene, perforate, cu dm 0,6-0,8 cm, localizate pe peretele anterior al cecului și colonului ascendent

Revizia a permis evidențierea multiplelor abcese interintestinale și ale bazinului mic, subhepatic, cu capsule piogene (figura 4).



Figura 4. Abcese multiple interintestinale și în bazinul mic, subhepatic, cu capsule piogene

Tabelul 2

Operația efectuată în cadrul laparotomiei de diagnostic

Operație	Suturarea ulcerelor acute perforate hepatogene ale colonului ascendent. Sănarea, drenarea abceselor interintestinale.
Diagnostic postoperatoriu	Ciroză hepatică de etiologie mixtă HBV+HDV, faza activă, evoluție progresivă decompensată. HTP gr. III. Ascită, peritonită, colopatie portală hipertensivă, ulcere acute hepatogene, perforația colonului ascendent, peritonită stercorală difuză. Șoc toxicoseptic. Insuficiență hepatorenală acută. Apendicită cronică.

Evoluția postoperatorie a pacientei a urmat cu o dinamică negativă, cu progresarea sindroamelor hepatopriv, colestatic, citolitic. Pe data de 06.01.2016, pacienta a intrat în comă hepatică indusă de edemul cerebral progresiv, cu survenirea ulterioară a decesului pe fundalul insuficienței poliorganice.

Particularitatea cazului:

1. Nerespectarea strictă a regimului de viață și celui alimentar de către pacientă a dus la agravarea maladii hepatice de bază – ciroza hepatică.

2. Adresarea tardivă a pacientei a devenit un factor major de apariție a complicațiilor grave, ce au dus la deces, în pofida efectuării tuturor acțiunilor și manipulațiilor necesare, adecvate și la timp.

3. Adresarea tardivă a bolnavilor cu ciroză hepatică complicată poate deveni un factor predictiv nefavorabil, ce va crește rata mortalității intraspitalicești a pacienților cu această afecțiune.

4. Complexitatea cazului prezentat poate servi ca studiu de cercetare cu implicarea intervențiilor multidisciplinare minuțioase terapeutic-chirurgicale.

Concluzii

1. Peritonita bacteriană spontană cirogenă reprezintă o problemă vitală pentru pacient și induce dificultăți în practica terapeutic-chirurgicală.

2. Sunt necesare criteriile noi de diagnostic timpuriu pentru inițierea rapidă a tratamentului peritonitei bacteriene spontane, cu elaborarea metodelor noi de prognozare a dezvoltării peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

3. Instruirea pacientului cu ciroză hepatică și a rudelor sale privind necesitatea respectării regimului de viață și regimului alimentar, cu respectarea tratamentului medicamentos ca fiind primordiale pentru prevenirea eventualelor complicații serioase și periculoase pentru viața pacientului.

4. Riscul dezvoltării insuficienței renale, hepatice, encefalopatiei hepatice cu final letal la pacientul cu ciroză hepatică complicată cu peritonita bacteriană spontană cirogenă rămâne major, în pofida tratamentului timpuriu aplicat.

5. Rămâne concludent diagnosticul diferențiat dintre peritonita bacteriană spontană cirogenă și peritonita bacteriană secundară.

6. Managementul pacientului cu ciroză hepatică este dificil și necesită implicare maximă și rapidă, deoarece simptomatologia variată maschează posibilele complicații cu risc vital pentru pacient.

7. Este necesar de continuat studiile acestor cazuri grave cu ciroză hepatică decompensată, agravată cu multiple complicații, inclusiv peritonita bacteriană, pentru ameliorarea managementului acestor pacienți și reducerea mortalității intraspitalicești.

Bibliografie

1. Albornoz L., Motta A., Alvarez D. et al. *Nitric oxide synthase activity in the splanchnic vasculature of patients with cirrhosis relation with hemodynamic disturbances.* In: J. Hepatol., 2001, nr. 35, p. 456.
2. *Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL.* Special Conference, 2013. In: Journal of Hepatology, 2014, vol. 60, p. 1310–1324.

3. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P. et al. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.* The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians, 2009; nr. 136 (5 Suppl), p. e28.
4. Cazacov V., Hotineanu A., Hotineanu V., Dumbravă V.-T. *Opțiuni terapeutice în managementul ascit-peritonitei. Aspecte medico-chirurgicale.* În: Arta Medica, nr. 1(52), 2014.
5. Cazacov V., Hotineanu V., Dumbravă V.-T. *Semnificații clinice și prognostice privind ascita și peritonita bacteriană în ciroza hepatică.* În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, nr. 5(56), 2014.
6. Dumbrava V., Sturza M., Țurcanu A. *Factorii de risc în dezvoltarea peritonitei bacteriene spontane la pacienți cu ciroză hepatică.* În: Arta Medica, nr. 3 (30), 2008.
7. Dumbrava V.-T., Cazacov V., Lupașco I. *Peritonita bacteriană spontană.* În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, nr. 4(61), 2015.
8. Foreman M.G., Mannino D.M., Moss M. *Chirrhosis as a risk factor for sepsis and death: Analysis of the National Hospital Discharge Survey.* In: Chest, 2003; nr. 124, p. 1016-1020.
9. Garsia T. *Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis.* In: Hepatol., 2005, nr. 42, p. 85–92.
10. Ginzel A.W., Kransdorf M.J., Peterson J.J., Garner H.W., Murphey M.D. *Mass-like extramedullary hematopoiesis: imaging features.* In: Skeletal Radiol., 2011, Nov. 20.
11. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbrava V. și alții. *Atitudinea chirurgicală în hipersplenismul secundar hipertensiunii portale cirotice.* În: Curier Medical, 1997, nr. 2, p. 24-26.
12. Javier Fernandes, Thierry Gustot. *EASL Management of bacterial infections in cirrhosis.* In: Journal of Hepatology, 2012, p. S1-S12.
13. Rajiv J., Fernandez J., Reiner W. *Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL.* Special Conference 2013, randomized study. In: J. Hepatology, 2000, nr. 33, p. 564-569.
14. Ramsay M.A. *Pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation.* In: Int. Anesthesiol. Clin., 2006; nr. 44, p. 69-82.
15. Stephan V., Martin W. *Essentials in Gastroenterology and Hepatology 2014.* Ascites SBP-HRS, p. 206-207.
16. Terg R., Cobas S., Fassio E. *Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study.* In: Journal of Hepatology, 2000, vol. 33, nr. 4, p. 564-569.
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.
18. Ивашкин В.Т. *Гастроэнтерология и гепатология.* В: Асцит, 2014, № 1(5), с. 83-87.
19. Лазебник Л.Б., Виницкая Е.В. *Спонтанный бактериальный перитонит: проблемы патогенеза.* В: Терапевтический архив, 2009; № 2, с. 83-87.

Marina Ionașcu,

disciplina Gastroenterologie,

Tel. 060173144

e-mail: marytrif07@gmail.com

SINDROMUL METABOLIC ȘI STEATOZA HEPATICĂ

Iuliana LUPAȘCO¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA²,
Gheorghe HAREA¹, Alina TOCAN², Cristina
URSACHI², Ecaterina CEBANU², Ludmila
RĂILEANU², Veronica CUMPĂȚĂ²,

¹USMF N. Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie,

²USMF N. Testemițanu, Departamentul Medicină Internă

Summary**Metabolic syndrome and Hepatic steatosis**

Metabolic syndrome (MS) is a complex of risk factors that occur as a result of the combination of insulin resistance, depositing excess of body fat (visceral abdominal, blood vessels, internal organs including liver and pancreas), with a major impact on cardio-vascular system, frequently accompanied by liver involvement. The aim of this study was to detect the frequency of liver alteration associated with MS, in patients that addressed the consultation of a gastroenterologist.

Of 263 patients who were seen by a gastroenterologist, in 85 (32,7%) were diagnosed MS. The average age was 50,95 years, the ratio males: females – 1: 1.02. In 80 (94,12%) patients of the studied group with MS was established hepatic involvement: non-alcoholic fatty liver disease, (NAFLD) – 27 (33,75%) cases, chronic viral infection (B, C, D) in 10 (12,5%) cases, the association of chronic viral infection and liver steatosis – 43 (53,75%) cases. In 5 (5,88%) cases were diagnosed other pathologies of gastrointestinal tract: chronic pancreatitis, chronic cholecystitis, gastroesophageal reflux disease. MS is meeting frequently in patients with hepatic pathology of different etiology. Non-alcoholic liver steatosis is a risk factor commonly associated with MS, therefore the clinician has to be ready in diagnosing this pathology on outpatients level in order to stop the chronic hepatic disease unfavorable evolution and progression.

Keywords: metabolic syndrome, hepatic steatosis

Резюме**Метаболический синдром и стеатоз печени**

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс факторов риска, которые возникают как результат резистентности тканей к инсулину, избыточного жиротложения (увеличение массы висцерального жира, отложения на передней брюшной стенке, в сосудах, во внутренних органах, включая печень и поджелудочную железу), с негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему, что зачастую сопровождается вовлечением печени в патологический процесс. Целью данного исследования было выявление частоты ассоциированного с МС поражения печени среди пациентов, обратившихся за консультацией к врачу-гастроэнтерологу.

Среди 263 пациентов, осмотренных гастроэнтерологом, у 85 (32,7%) был констатирован диагноз МС. Средний возраст составил 50,95 лет. Соотношение по полам мужчин и женщин составило 1:1,02. У 80 (94,12%) пациентов в исследуемой группе с МС было выявлено поражение печени: неалкогольная жировая болезнь печени – 27 (33,75%) случаев, хронические вирусные инфекции (B, C, D) – в 10 (12,5%) случаях, комбинация хронической вирусной инфекции и стеатоза печени – в 43 (53,75%) случаях. В 5 (5,88%) случаях были диагностированы другие патологии желудочно-кишечного тракта: хронический панкреатит, хронический холецистит, гастроэзофагеальный рефлюкс. МС встречается часто среди пациентов с печеночной патологией различной этиологии. Неалкогольная жировая болезнь печени это фактор риска, достаточно часто встречающийся совместно с МС. Таким образом, клиницисты должны быть готовы диагностировать данную патологию при амбулаторном обследовании, чтобы своевременно предотвратить возможную неблагоприятную эволюцию и прогрессию хронического печеночного заболевания.

Ключевые слова: метаболический синдром, стеатоз печени

Introducere

Sindromul metabolic (SM) este considerat o nouă epidemie a secolului XXI. Odată cu modificarea bioprofilului populației mondiale, influențat de modul de viață, cererile de piață, industrializarea, continuă să fie necesare o serie de studii pentru înțelegerea completă a SM. Aceasta reprezintă un concept dinamic, clinic și bioumoral definit ca o interacțiune de factori care în mod direct cresc riscul cardiometabolic [5, 10]. Prevalența SM variază de la 20%-25% în cadrul indivizilor cu masa corporală ideală raportată taliei, 50% în cadrul pacienților cu modificări ale indicilor glicemiei, 80% în cadrul celor cu DZ tip 2, 12,4%- 28,5% la sexul masculin și 10,7%-40,5% la sexul feminin. Prevalența SM în copilărie și în adolescență este estimată la circa 3,3% [5].

Componentele care se includ în SM sunt: adipozitatea viscerală, hipertensiunea arterială, hipertrigliceridemia, nivel scăzut al HDL-colesterolului, hipertensiunea arterială și alterarea metabolismului glicemic / DZ tip 2, frecvent întâlnite și în steatoza hepatică nealcoolică (SNA) [6]. SNA prezintă o puternică asociere cu sindromul metabolic, reflectată prin faptul că cca 90% din pacienții cu SNA, conform Paloma Almeda-Valdés et al., posedă unul sau mai multe criterii din cadrul SM, iar 33% posedă trei și mai multe criterii [8]. Încă din 1999, cercetătorii europeni au prezentat date biologice, clinice și epidemiologice în favoarea teoriei că SNA ar trebui să fie privită ca o manifestare hepatică a sindromului metabolic, conform Haneen Azzam et al., deși există cazuri

care nu îndeplinesc în totalitate criteriile, ceea ce a generat controverse în privința stabilirii procesului primar existent [1, 6].

Întrebarea de bază este: **Poate SNA să servească ca precursor pentru dezvoltarea SM?** În comparație cu percepțiile istorice, actualitățile epidemiologice, clinice și patogenetice extind spectrul similarităților SM și SNA, în prezent îmbrățișând un număr de factori de risc sau protectori, mediatori biologici, nivelul acidului uric, fructoza, TSH, acizii biliari, exerciții fizice, consumul de alcool, cafeina, fumatul, dereglări ale fiziologiei somnului, țesutul adipos brun, microbiota intestinală dereglată și deficiența vitaminei D (tabelul 1). Asocierea mai multor factori enumerați cu SNA pot oglindi diferite mecanisme fiziopatologice, subliniind evoluția de la SNA la SM [1].

Tabelul 1

SNA și SM: spectrul similarităților (adaptat după Amedeo Lonardo)

	<i>SNA</i>	<i>SM</i>
Valori crescute ale acidului uric	Asociată cu prevalența crescută și progresarea severității histologice	Asociate cu prevalența și incidența crescute
Consumul crescut de fructoză	Asociată cu prevalența crescută a SNA și progresarea severității steatozei determinate de lipogeneza, fibroza hepatică, inflamație, stres oxidativ și lipoapoptoză	Crește riscul dezvoltării SM și a componentelor sale
TSH	Hipotiroidism clinic/subclinic și nivel crescut al TSH, asociat cu prevalența înaltă și progresarea severității histologice a SNA	Interrelația puternică dependentă de doză
Acizii biliari	Participă în patogeniza SNA prin reglarea nutrimentelor hepatice și a homeostaziei energetice: stimulează secreția GLP-1 la nivelul intestinului subțire, intensifică metabolismul energetic în țesutul adipos brun și cel scheletic. Rolul acidului ursodeoxicolic rămâne totuși a fi controversat	Sunt reglatori puternici ai metabolismului și pot induce creșterea termogenezei, manifestă protecție împotriva obezității induse alimentar, acumulare intrahepatică de lipide și nivel crescut al trigliceridelor plasmatice și a glucozei prin activarea receptorilor acizilor biliari (FXR și TGR5)
Activitate fizică crescută	Manifestă protecție, independent de pierderea ponderală, și îmbunătățește datele histologice de steatoză	Protecție împotriva dezvoltării și vindecare în SM
Consum de alcool ușor sau moderat	Asociat cu prevalența redusă a SNA	Manifestă protecție împotriva cel puțin a unor componente ale SM

Cofeina	Manifestă protecție în dezvoltarea SNA și progresarea fibrozei, fără a reduce riscul dezvoltării steatozei, beneficiul fiind mediat de efectul antioxidant, antifibrogenetic, antiinflamator, insulinosensibilizant, lipolitic, cito- și genoprotectoare	Raportat ca factor protector, probabil prin efectul lipolitic asupra adipocitelor
Fumatul	Factor de risc în dezvoltarea SNA și în progresarea fibrozei	Factor de risc – efect reversibil în funcție de doză
Alterarea fiziologiei somnului	Durata scurtă a perioadei de somn și obezitatea severă în cadrul apneei obstructive în somn sunt asociate cu dezvoltarea progresivă a severității histologice a SNA	Alterarea duratei somnului – risc crescut în dezvoltarea SM
Țesutul adipos brun	Subiecții ce întrețin activ țesutul adipos brun manifestă protecție	Prezența țesutului adipos brun este invers corelată cu IMC
Microbiota intestinală	Poate promova dezvoltarea SNA prin multiple mecanisme: permeabilitate intestinală crescută și producția lipopolizaharidelor, cu activarea sistemului imun; alterarea metabolismului acizilor biliari; alterarea biodisponibilității colinei alimentare și producția crescută a etanolului endogen	Rol important în dezvoltarea SM prin valori crescute ale endotoxinemiei, controlul metabolismului lipidic și glucidic prin modularea semnalelor FXR și TGR5; modularea compoziției microbiotei intestinale prin implicarea sistemului imun; “axa sistem nervos central – microbiotă intestin”
Insuficiența vitaminei D	Asociată cu dezvoltarea și progresarea severității hepatice histologice	Poate crește riscul dezvoltării SM, DZ tip 2, insulinorezistenței, obezității, HTA și diverselor manifestări cardiace

În cadrul fiziopatologiei ambelor entități, lipotoxicitatea și insulinorezistența posedă un rol primordial, aceasta conducând la acumularea hepatică a trigliceridelor, ca rezultat al dezechilibrului dintre preluarea, sinteza, exportul și oxidarea acizilor grași [8].

Conform datelor din literatură, ficatul este recunoscut drept ținta majoră a leziunii induse de prezența insulinorezistenței, atât în SNA, cât și în cadrul sindromului metabolic [1, 2, 7].

Frecvența asociere dintre SNA și componentele individuale ale SM nu este încă pe deplin elucidată. Rămâne a fi încă o enigmă dacă riscul de a dezvolta SNA este mai crescut la pacienții diagnosticați cu SM,

acest fapt fiind important din cauza recunoașterii SM ca o problemă de sănătate publică, cu prevalența în continuă creștere.

Studiul dat prezintă profilul demografic, clinic al pacienților cu SM conform criteriilor NCEP ATP III și interrelația acestuia cu SNA.

Scopul acestui studiu este de a depista frecvența afectării hepatice asociate SM printre pacienții ce se adresează pentru consultație la gastroenterolog.

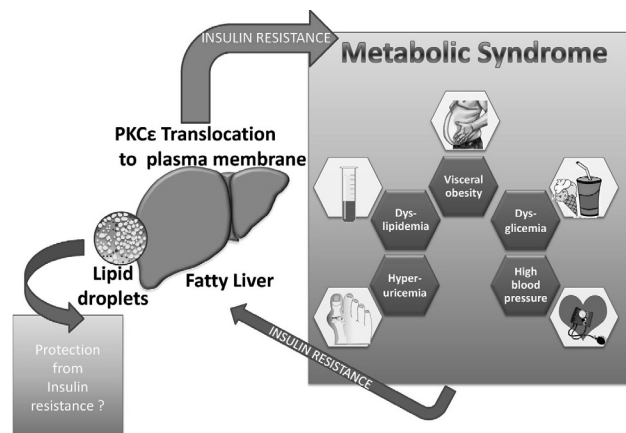


Figura 1. Patogeneza SNA metabolice (după Paloma Almeda-Valdés)

Material și metode

Studiul reprezintă o evaluare a pacienților ce s-au adresat gastroenterologului din policlinică în perioada 2013-2016.

Criterii de includere:

- Toți pacienții care s-au adresat primar pentru consultația gastroenterologului, fie în regim profilactic, fie prezentând anumite simptome caracteristice.
- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani.

Criterii de excludere:

- Vârsta < 18 ani și > 80 de ani.
- Anamnezic de consum de alcool mai mult de 30 g/24 h la bărbați și mai mult de 20 g/24 h la femei;
- Pacienți ce urmează tratament cu steroizi, contraceptive, anticoagulante (heparină), blocanți ai canalelor de calciu și antivirale.

În studiu au fost luați 263 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 18 și 77 de ani. Pentru fiecare dintre ei a fost elaborată o fișă individuală, care cuprinde: datele clinice (acuze, datele anamnestice, examenul obiectiv, indicele de masă corporală, tensiunea arterială) și date paraclinice (lipidograma – HDL, LDL, trigliceridele, colesterolul total; glicemia bazală; teste funcționale hepatice – ALAT, ASAT; ecografia hepatică).

Toți pacienții au fost investigați pentru SM, cu determinarea asocierii acestuia cu afectarea

hepatică. SM a fost stabilit conform criteriilor NCEP ATP III (National Cholesterol Education Programme Expert Panel Adult Treatment Panel III) – 3 criterii și mai mult:

1. Circumferința taliei în funcție de etnie (europeni): bărbați > 94 cm, femei > 80 cm sau IMC > 30 kg/m².
2. Glicemia a jeun > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) sau TTGA scăzut sau tratament antidiabetic.
3. Trigliceridele > 150 mg/dl (1,7 mmol/l).
4. HDL – colesterol: bărbați < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), femei < 50 mg/dl (1,29 mmol/l).
5. Tensiunea arterială: sistolică ≥ 135 mmHg, diastolică ≥ 85 mmHg sau tratament antihipertensiv [11].

Rezultate obținute

Din totalul de 263 de pacienți care s-au adresat la medic, consultați în condiții de ambulatoriu, doar la 85 (32,7%) a fost diagnosticat SM conform criteriilor menționate NCEP ATP III – 3. Vârsta medie în cadrul lotului cu SM este de 50,99±12,82 ani, cu adresabilitate maximă în decada a 4-a – a 6-a a vieții, raportul bărbați: femei = 1:1,02, iar vârsta medie în lotul de pacienți fără SM este de 43,93±14,24 ani, raportul bărbați: femei = 0,7:1,3.

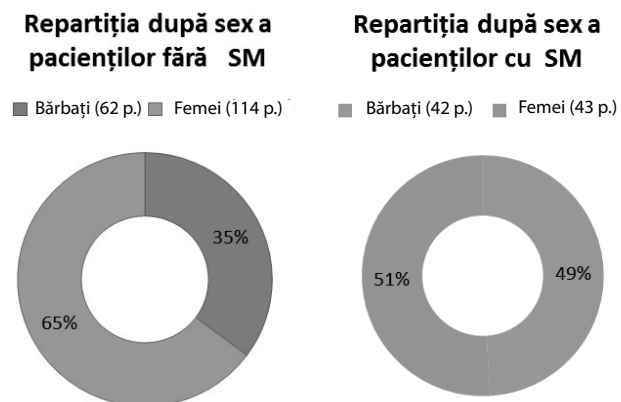


Figura 2. Repartiția pacienților după sex cu/fără SM

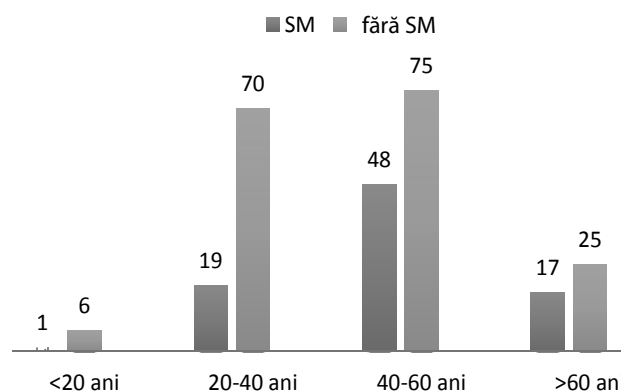


Figura 3. Repartiția pacienților după vârstă cu/fără SM

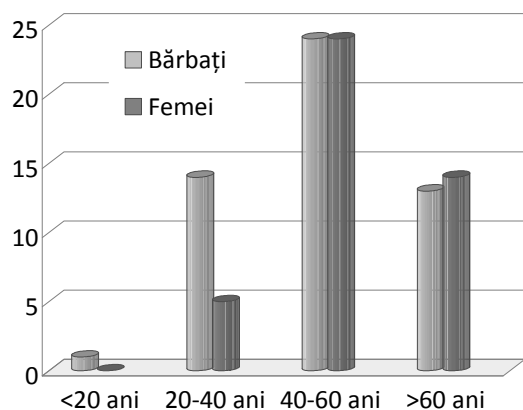


Figura 4. Repartiția pacienților diagnosticați cu SM după sex și vârstă

În lotul pacienților cu SM, valoarea medie a IMC este de 30,31, dintre care: normoponderali – 10 pacienți (11,77%), supraponderali – 26 (30,58%), obezitate gradul I – 37 bolnavi (43,54%), gradul II – 12 (14,11 %), gradul III – nu au fost depistați.

Tabelul 2

Profilul demografic, clinic și biochimic al pacienților cu SM

Variabile	Valoarea medie ± deviația-standard (DS)
Vârsta (ani)	50,99 ± 12,82
Tensiunea arterială sistolică (130-90 mmHg)	141,44 ± 22,11
Tensiunea arterială diastolică (90-60 mmHg)	86,45 ± 11,23
IMC (18,50-24,99 kg/m ²)	30,31 ± 4,03
Glicemia bazală (3,5-5,6 mmol/l)	6,03 ± 2,57
Colesterolul total (0-5,2 mmol/l)	5,52 ± 1,3
Trigliceride (0-1,71 mmol/l)	1,84 ± 1,13
HDL (femei: 0,78-2,21 mmol/l; bărbați: 0,78-1,82 mmol/l)	1,24 ± 0,48
LDL (0-2,59 mmol/l)	4,74 ± 1,17
ALAT (7-56 U/l)	70,33 ± 10,11
ASAT (5-40 U/l)	42,55 ± 31,66

Discuții

Printre pacienții cu SNA, modificările metabolice incluse în SM se raportează tot mai frecvent, fiind dependente de metoda de studiu și de criteriile selecționate de diagnosticare. Componentele ce se includ în SM, precum adipozitatea centrală, HTA, hipertrigliceridemia, nivelul scăzut al HDL-colesterolului și alterarea metabolismului glicemic sau DZ tip 2, sunt frecvent întâlnite în SNA. Diabetul zaharat și hipertensiunea arterială sunt stări prezente în steatoza hepatică, independent de vârstă și IMC [6].

La 80 (94,12%) de pacienți în cadrul lotului cu SM a fost stabilită afectarea hepatică: steatoză hepatică nealcoolică (SNA) – 27 (33,75%) cazuri, patologie hepatică virală (B, C, D) – 10 (12,5%), asociere între afectarea virală și steatoza hepatică – 43 (53,75%) cazuri. În 5 (5,88%) cazuri au fost diagnosticate alte patologii ale tractului gastrointestinal: pancreatita

cronică, colecistita cronică și boala de reflux gastroesofagian.

Tabelul 3

Prevalența comparativă a criteriilor SM la pacienții cu/fără SNA

Variabile	cu SNA, n=70, (%)	fără SNA, n=15, (%)	Valoarea p
IMC > 30 kg/m ²	43 (61,43 %)	6 (40 %)	p < 0,05
Tensiunea arterială >135/85 mmHg	38 (54,28 %)	8 (53,33 %)	p > 0,05
Trigliceride >1,7 mmol/l	32 (45,71 %)	8 (53,33 %)	p > 0,05
HDL: bărbați < 1,03 mmol/l femei < 1,29 mmol/l	46 (65,71 %)	10 (66,66 %)	p > 0,05
Glicemia a jeun > 5.6 mmol/l	23 (32,85 %)	7 (46,66 %)	p > 0,05

Tabelul 3 ne prezintă o prevalență comparativă a criteriilor SM la pacienții cu SNA și fără SHNA. O diferență statistic semnificativă s-a relevat în cazul IMC ($p = 0,011 < 0,05$), valoarea celorlalți parametri (tensiune arterială, glicemia bazală, trigliceride, HDL) fiind lipsită de importanță statistică.

Tabelul 4

Prevalența parametrilor metabolici la pacienții cu afectare hepatică

Variabile	SNA (n = 27)	SNA + virală (n = 43)	Virală (n = 10)
Asimptomatic	14	21	1
Simptomatic	13	22	9
Date ecografice de SH	27	43	0
IMC (18,50-24,99 kg/m ²)	29,97±4,16	31,23±3,93	28,19±3,75
Glicemia bazală (3,5-5,6 mmol/l)	6,48±4,35	5,85±1,26	5,62±1,08
Colesterolul total (0-5,2 mmol/l)	6,04±1,1	5,3±1,25	4,73±1,57
Trigliceride (0-1,71 mmol/l)	1,91±1,18	1,72±1,24	1,9±0,86
HDL (femei: 0,78-2,21 mmol/l; bărbați: 0,78-1,82 mmol/l)	1,08±0,41	1,3±0,54	1,38±0,41
LDL (0-2,59 mmol/l)	3,87±0,9	3,5±1,19	2,42±0,38s
ALAT (7-56 U/l)	53,73±15,67	75,94±25,03	48,11±15,31
ASAT (5-40 U/l)	36,92 ± 8,67	48,11±10,6	44,11±14,65

Datele din tabelul 4 indică o puternică asociere a componentelor SM cu SNA. Diabetul zaharat tip 2 este o componentă majoră a SM, fiind asociat și cu obezitatea, și cu SNA. DZ tip 2 nu doar prezintă asociere cu SHNA, dar și este un factor de risc semnificativ în progresarea fibrozei [6]. Valoarea medie a glicemiei bazale la pacienții cu SM și SNA este de 6,49 mmol/l, versus pacienții din grupul doar cu patologie virală hepatică, care este de 5,63 mmol/l, ceea ce ne indică prezența unei disglucemii care trebuie monitorizată în continuare pentru concretizarea diagnosticului, în vederea excluderii DZ stabilirii tacticii ulterioare.

Nivelul cel mai scăzut al HDL-colesterolului (46 pacienți – 65,71% cu valori ale HDL: bărbați < 1,03 mmol/l, femei < 1,29 mmol/l) și cel mai înalt nivel al LDL și TG (32 persoane – 45,71%) s-au înregistrat în rândul pacienților cu asociere a SM și SN. Acest fapt indică prezența unui profil aterogenic, ce implică

numeroase riscuri și complicații pe scala evolutivă.

Valoarea IMC nu a dovedit diferențe semnificative în cadrul subgrupurilor ce prezentau patologii hepatice asociate, valoarea medie a IMC indicând prezența supraponderabilității la limita obezității, fapt probabil explicat prin prisma profilului dezvoltării și industrializării continue mondiale, precum și de recunoașterea obezității drept problemă de sănătate publică globală, fiind însoțită și de alterarea metabolismului glucidic și lipidic.

Nivele mai înalte ale sindromului citolitic s-au înregistrat la pacienții din lotul cu SM cu SNA, în asociere cu patologii hepatice virale: ALAT – 75,94 U/L, ASAT – 48,11 U/L, ceea ce confirmă încă o dată că excesul de țesut celulo-adipos cu depunere la nivelul ficatului nu este nicidecum doar o patologie benignă [10]. Unii pacienți cu SNA pot dezvolta schimbări necroinflamatorii conducând la steatohepatita nealcoolică, iar o parte din acești subiecți dezvoltă ciroză hepatică. Leziunea hepatică cronică este tipic silențioasă în evoluție, iar prezența acesteia la pacienții cu insulinorezistența progresivă poate să nu fie recunoscută până la instalarea tuturor criteriilor incluse în cadrul SM.

Într-un stadiu relativ tardiv, din cauza leziunii permanente cu durata de decădere se poate dezvolta fibroza progresivă cu evoluție în ciroză, nivelul fibrozei fiind mai marcat odată cu asocierea SM [2, 7, 9]. Nu toți pacienții cu SNA vor dezvolta fibroză avansată. Screeningul fibrozei hepatice în cazul bolnavilor cu SNA este recomandat în particular celor cu SM și DZ tip 2, care prezintă risc foarte înalt de dezvoltare a fibrozei (grad de recomandare A1). Evaluarea fibrozei trebuie să fie efectuată la interval de 3 ani (B1). Aceasta se poate efectua neinvaziv, inclusiv prin evaluarea biomarkerilor serici sau TE (transient elastography).

Una dintre cele mai frecvente metode utilizate în aprecierea steatozei hepatice, în special datorită accesibilității, simplității și caracterului neinvaziv, este *ultrasonografia hepatică*. Metoda a dovedit o specificitate și o sensibilitate înalte în depistarea steatozei moderat-severe prin utilizarea US modul B cu date de cca 60-94% și 88-95%, fiind mult mai scăzută când încărcarea lipidică a ficatului este mai mică de 20% [4, 11]. Există însă și unele limitări importante ale procedurii, cum ar fi: lipsa criteriilor de diferențiere între SH și steatohepatită, inabilitatea de a cuantifica cantitatea de grăsimi depuse la nivel hepatic printr-o simplă vizualizare, dificultatea de a delimita tabloul ecografic al SH de cel determinat de fibroză, uneori vizualizându-se în același pattern sonografic. Aceste situații de limită pot fi depășite, conform Georgiana Nagy et al., prin implementarea unui pattern specific de interpretare a rezultatelor, sistem numit *USICA* (US

images computer analysis), prin utilizarea caracterului ecogenității parenchimului, atenuarea ecoului US posterior sau compararea cu textura US locală, determinate prin diverse histograme regionale de interes prin secțiunea hepatică.

Majoritatea studiilor recent efectuate utilizează așa-numitul *indice US hepatorenal* (SHRI) pentru diagnostic diferențiat între SH și alte patologii hepatice nesteatozice. O corelare semnificativă între steatoza evaluată prin biopsie hepatică, spectroscopie MRI și SHRI a fost determinată în diverse studii, sensibilitatea și specificitatea variind între 81,4-92,7% și respectiv 54-93% [4].

În studiul nostru, toți pacienții au fost investigați complex, inclusiv prin efectuarea US hepatice, dar datorită interpretării rezultatelor de către specialiști diferiți, la modele tehnice diverse, nu s-a ajuns la un consensus privind gradarea SH, aceasta fiind evaluată doar ca fiind prezentă sau absentă.

Concluzii

1. SM se întâlnește frecvent (aproximativ 32,7%) la pacienții cu patologii hepatice de etiologie diferită.

2. La momentul actual, toate componentele SM (adipozitatea viscerală, HTA, hipertrigliceridemia, nivelul scăzut al HDL-colesterolului și alterarea metabolismului glicemic sau DZ tip 2) sunt strâns corelate cu SNA.

3. Depistarea cât mai timpurie a SM poate modifica evoluția bolii și preveni complicațiile posibile (ciroză, carcinom hepatic), aceasta relevând și importanța implementării unei profilaxii primare.

Bibliografie

1. Amedeo Lonardo, Stefano Ballestri, Giulio Marchesini, Paul Angulo, Paola Loria. *Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome*. In: Digestive and Liver Disease, 2015, nr. 47, p. 181-185.
2. Brent A. Neuschwander-Tetri. *Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome*. In: American journal of the medical sciences, 2005; nr. 330(6), p. 326-335.
3. European Association for the Study of the Liver. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis*. In: Journal of Hepatology, 2015, vol. 63, p. 237-264.
4. Nagy G., Munteanu M., Gordan M., Chira R., Iancu M., Crisan D., Mircea P. *Computerized ultrasound image analysis for noninvasive evaluation of hepatic steatosis*. In: Med. Ultrason., 2015, vol. 17, nr. 4, p. 432-434.
5. Hamilton dos Prazeres Tavares, Rafael Bottaro Gelletti, Fernanda Picolo, Suelma Beatriz Marques Prata Tavares. *Metabolic Syndrome: Consensus and Controversy: State of the Art*. In: Journal of Endocrine and Metabolic Diseases, 2015, nr. 5, p. 124-130.
6. Haneen Azzam, Stephen Malnick. *Non-alcoholic fatty liver disease – the heart of the matter*. In: World J. Hepatol., 2015 June 8; nr. 7(10), p. 1369-1376.

7. Monjur Ahmed. *Non-alcoholic fatty liver disease in 2015*. In: World J. Hepatol., 2015 June 18; nr. 7(11), p. 1450-1459.
8. Paloma Almeda-Valdés; Daniel Cuevas-Ramos; Carlos Alberto Aguilar-Salinas. *Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease*. In: Annals of Hepatology, 2009; nr. 8(1), p. S18-S24.
9. Rakesh Gaharwar, Sushma Trikha, Shubha Laxmi Margekar, Om Prakash Jatav, P Deepak Ganga. *Study of Clinical Profile of Patients of Non Alcoholic Fatty Liver Disease and its Association with Metabolic Syndrome*. In: Journal of the association of physicians of India, vol. 63, january, 2015, p. 12-15.
10. Roli Agrawal, Sunita Mishra, V.K. Dixit, Sweta Rai. *Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. In: Indian J. Prev. Soc. Med., vol. 42, nr. 3, 2011, p. 265.
11. Salvatore Petta, Luca Valentini, Elisabetta Bugianesi, Giovanni Targher, Stefano Bellentani, Ferruccio Boninog. *A "systems medicine" approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease*. The Special Interest Group on Personalised Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) 1. In: Digestive and Liver Disease, 2016, nr. 48, p. 333-342.

Iuliana Lupaşco, dr. med., conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemiţanu,
Tel.: 022210545; mob. 079438946
e-mail: flowercat_2004@yahoo.com

NUCLEOTIDELE CICLICE ŞI PATOLOGIA HEPATICĂ

**I. LUPAŞCO¹, V.-T. DUMBRAVA¹, I. VENGHER¹,
N. TARAN¹, T. BURDA², A. TOCAN¹, C. URSACHI¹,
E. CEBANU¹, L. RĂILEANU¹, V. CUMPĂTĂ¹,**

¹Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
Nicolae Testemiţanu,

²Spitalul Clinic Republican

Summary

Cyclic nucleotides and liver disease

Cyclic nucleotides (CN) cAMP and cGMP are recognized as cell signaling molecules that control a variety of biological processes such as cell growth and adhesion, energy homeostasis, neuronal signaling and muscle relaxation. The alterations of CN signals were being observed in a number of pathophysiologic conditions, including liver disorders. In the liver, cAMP is distributed along the sinusoids and cGMP – in the nuclear elements and membranes of the hepatocytes. Their role is to mobilize the reserves of glucose and fatty acids from peripheral tissues. Alterations in the intracellular signaling process by cAMP has been shown to be involved in the pathological changes in cholangiocyte: cholestatic secretory disorders and disorders associated

with changes in cell proliferation, hepatocyte: advanced fibrotic processes as cirrhosis (CH), hepatocellular carcinoma (HCC). Cyclic AMP and cGMP can exert a stimulatory or inhibitory effect on cell proliferation depending on the cell type. This would suggest that disruption of intracellular signaling plays an important role in carcinogenesis. In patients with primary HCC were determined high serum levels of cAMP and cGMP. This data show the importance of studying CN as a potential cornerstone in the treatment of fibrotic processes and oncological pathologies, given the growing prevalence of this diseases worldwide, including in Moldova which leads after CH mortality index of the 192 countries of the world.

Keywords: cyclic nucleotides, liver disease

Резюме

Циклические нуклеотиды и патология печени

Циклические нуклеотиды (ЦНК) цАМФ и цГМФ известны, как молекулы участвующие в передаче сигнала в клетке, которые регулируют множество биологических процессов, такие как адгезия и рост клеток, энергетический гомеостаз, передача нервного импульса, мышечное расслабление. Изменение сигналов ЦНК наблюдается в ряде патофизиологических процессов, в том числе и при патологии печени. В печени цАМФ распределен вдоль синусоидов, а цГМФ располагается в ядерных элементах и на плазматических мембранах гепатоцитов. Их роль заключается в мобилизации запасов глюкозы и жирных кислот из периферических тканей. Нарушения в процессе внутриклеточной передачи сигналов при участии цАМФ были доказаны при холестазах, холангитах и в других патологиях, связанных с изменением клеточного обмена на уровне гепатоцитов. Выраженные фиброзные изменения у больных с циррозом печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Изменяют уровень цАМФ и цГМФ, потом оказывают стимулирующее или ингибирующее действие на пролиферацию клеток в зависимости от их типа. Это позволяет предположить, что нарушение внутриклеточной передачи сигнала цАМФ и цГМФ играет важную роль при возникновении различных печеночных нарушений.

При первичной ГЦК в сыворотке крови были выявлены высокие уровни цАМФ и цГМФ. Возможно нормализация уровня ЦНК может иметь важную роль в лечении фиброза и рака печени, распространенность которых возрастает во всем мире, в том числе и в Республике Молдова.

Ключевые слова: циклические нуклеотиды, патология печени

Introducere

Nucleotidele ciclice (NC) sunt derivați ai acizilor nucleici care controlează activitatea mai multor proteine în interiorul celulelor organismului, pentru a regla și a coordona metabolismul. Există două forme

majore de nucleotide ciclice: 3', 5'-ciclic adenzin monofosfat (AMP ciclic sau AMPc) și 3', 5'-guanozin monofosfat ciclic (GMP ciclic sau GMPc) [1, 2].

Mai mult de patru decenii, nucleotidele ciclice AMPc și GMPc au fost recunoscute ca molecule de semnalizare importantă în interiorul celulelor. În condiții fiziologice normale, nucleotidele ciclice reglează o multitudine de procese biologice, cum ar fi creșterea și adeziunea celulară, homeostaza energetică, semnalizarea neuronală și relaxarea musculară. În schimb, modificarea semnalelor nucleotidelor ciclice a fost observată într-un număr mare de condiții patofiziologice [3]. Ca și toate nucleotidele, AMPc și GMPc conțin trei grupe funcționale: o bază aromatică azotată (adenina sau guanina), o zaharoză (riboză) și o bază fosfat.

NC diferă de alte nucleotide în care gruparea fosfat este legată de două grupe hidroxil diferite (3' și 5'), în consecință formând un inel ciclic. Creșterea AMPc sau GMPc este declanșată de hormoni și neurotransmițători care pot avea multiple efecte asupra oricărei celule individuale. Tipul de efect depinde într-o oarecare măsură de proteinele celulare la care nucleotidele ciclice se pot lega [8]. GMPc și AMPc sunt localizate în ficat, intestinul subțire și testicule. În ficat, AMPc este distribuit de-a lungul sinusoidelor, iar GMPc se află în elementele nucleare și pe membranele plasmatice ale hepatocitelor. În jejun, AMPc se găsește în principal la nivelul bazal și pe părțile laterale ale celulelor în perie și în lamina propria, iar GMPc este localizat în membrana celulelor în perie, musculatura netedă și elementele nucleare [2, 5].

Date generale privind receptorii membranari

AMPc este al doilea mesager la nivel intracelular ce reglează activitățile opuse a două enzime: adenilciclaza (SCA), care catalizează formarea sa de la ATP (adenozin trifosfat), și fosfodiesteraza (PKA), care catalizează hidroliza sa de la 5'-AMP [3].

Adenilat ciclaza (ADK) poate fi reglată de subunitatea α a două proteine G – Gi și Gs. Gi inhibă activitatea ciclazei, în timp ce Gs catalizează formarea AMPc în ATP. AMPc ulterior activează PKA, care în schimb fosforilează un șir de proteine intracelulare, țintind în așa mod o serie de reacții care conduc la un răspuns celular specific: secreția de ioni, absorbția și motilitatea. Adenilat ciclaza catalizează biosinteza AMPc, iar fosfodiesteraza realizează hidroliza AMPc. Respectiv, activarea ADK duce la creșterea rapidă a concentrației de AMPc în celulă. Astfel că și conținutul de AMPc în celule este determinat de raportul dintre activitatea ADK și PKA [5, 8].

Mesagerul secundar, GMPc, se formează prin activarea guanil-ciclazei (GC). Cea mai vastă familie de receptori recunoscuți sunt receptorii proteinelor

ce asociază GTP (guanilat-3- fosfat) sau proteinele G. Cel puțin 15 tipuri de proteine G au fost identificate, fiecare fiind constituită din subunitățile α , β , γ . Subunitatea α posedă activitatea GTP-azică (guanilat-3-fosfataza) la nivelul situsului de legare cu guanina. Când un ligand se leagă de receptorul GDP (guanozin difosfat), are loc transformarea rapidă în GTP, care îi permite proteinei G să se decupleze de la receptor și subunitatea α se disociază de la subunitățile β , γ . Disocierea subunităților ulterior activează proteinele efector, precum ADK, fosfolipaza C (PLC) sau alte hidrolaze, care în schimb generează sau activează molecule-semnal, cum sunt AMPc kinaze dependente de AMPc inozitol 1,4,5-trifosfat (InsP3), 1-2 diacilglicerol (DAG), calciu citoplasmatic (Ca) sau protein kinaza C (PKC) [3]. O diferență distinctă de semnalizare față de AMPc este că enzimele GC sunt dispersate mai uniform între membrană și citoplasma celulelor, fiind activate direct de stimulii lor. Multe efecte ale GMPc sunt în mod caracteristic opuse efectelor AMPc [2].

Acțiunea AMPc la nivel hepatic

AMPc joacă un rol important în reglarea metabolismului integru, rolul principal al acestuia fiind de a mobiliza rezervele de glucoză și acizi grași la nivelul țesuturilor. În ficat, glucagonul și catecolaminele determină o creștere intracelulară a AMPc, prin stimularea ADK, aceasta duce la creșterea producerii de glucoză hepatică prin cel puțin trei mecanisme: stimularea activării fosforilazei, suprimarea activității glicogen sintetazei și stimularea gluconeogenezei. Printre efectele principale ale AMPc sunt glicogenoliza în mușchi și lipoliza în țesutul adipos. Sub acțiunea AMPc crește eliberarea insulinei de către celulele beta pancreatice. AMPc este implicat în eliberarea și mecanismul de acțiune a insulinei, fiind astfel în discuție rolul posibil al AMPc în dezvoltarea diabetului zaharat [5, 8].

NC acționează pe două nivele: în primul rând, nivelurile de AMPc determină starea de fosforilare a enzimelor implicate în metabolismul glucidic (piruvat kinază și 6-fosfofructo-2-kinază / fructoză-2,6-bisfosfataza); în al doilea rând, AMPc joacă un rol-cheie în reglarea transcripției genelor carboxikinazei fosfoenolpiruvat, piruvat kinaza, glucokinaza și, probabil, 6-fosfofructo-2-kinaza / fructoză-2,6-bisfosfataza – enzime importante în gluconeogeneza, sediul principal al căreia este ficatul [2].

Reglarea hormonală a metabolismului glucidic hepatic implică în principal modificări ale nivelurilor citoplasmatică ale AMPc și Ca^{2+} . Gluconeogeneza hepatică este stimulată de nivelurile sangvine de glucagon și de nivelul ridicat de catecolamine, acest efect al hormonilor fiind mediat de AMPc. Absența

oricăruie efect al glucagonului asupra glucozei sau formarea de lactat din fructoză sugerează că AMPc nu produce niciun efect semnificativ asupra reacțiilor dintre triozo-P și glucoză sau cu privire la conversia P-piruvat la piruvat. Gluconeogeneza pare a fi la fel de sensibilă ca și glicogenoliza la stimularea cu glucagon, catecolamine și AMPc. Acumularea AMPc în ficat se datorează nivelurilor mult mai scăzute ale glucagonului decât ale catecolaminelor.

De exemplu, acțiunea adrenalinei asupra celulelor hepatice este însoțită de fosforilarea a două enzime: fosforilaza și glicogen sintetaza. Fosforilaza activată duce la hidroliza rapidă a glicogenului, care este substanța de stocare în ficat. Odată cu debutul hidrolizei glicogenului, încetează sinteza sa ulterioară, deoarece enzima care participă la sintetizarea glicogenului își pierde activitatea la fosforilarea cu protein kinaza. Noradrenalina stimulează glicogenoliza și formarea AMPc în ficat, fapt explicat prin asemănarea receptorilor hepatici cu receptorii beta-adrenergici mai mult decât cu α -receptorii.

Deficitul de insulină determină o creștere de AMPc la nivelul ficatului, de asemenea inhibă multe procese în ficatul normal, care sunt stimulate de AMPc, și antagonizează acțiunile glucagonului și epinefrinei asupra producției de glucoză [5]. Acțiunile glucagonului și ale agoniștilor beta-adrenergici la nivelul ficatului poate fi atribuită în întregime interacțiunii lor cu receptorii membranari specifici, care activează adenilat ciclaza, conducând la acumularea intracelulară a AMPc și activarea dependentă de AMPc a protein kinazei [8].

AMPc joacă de asemenea un rol important în morfologia, mobilitatea și pigmentarea celulelor, în hematopoieză, în imunitatea celulară și în infecțiile virale. În leziunile hepatice colestatice, pe lângă reglarea în mod negativ a citokinelor inflamatorii sistemice și hepatice, creșterea AMPc s-a dovedit a proteja hepatocitele de la apoptoză datorită mai multor stimuli înrudiți, inclusiv acizii biliari, lipopolizaharidele și TNF- α [3, 8]. Efectele antiinflamatorii și antifibrotice ale PDK au un rol important pentru nucleotidele ciclice în patogeneza fibrozei hepatice.

Endotoxemia joacă un rol critic în agravarea inflamației prin activarea celulelor Kupffer (KCS) prin intermediul receptorilor Toll-like 4 (TLR4) de semnalizare. Activarea KCS produce o varietate de citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF), proteina chemoattractantă – α și monocitele (MCP-1), care promovează activarea celulelor stelate hepatice (CSH). În timpul activării, CSH crește expresia lor la α -actina mușchiului neted (α -SMA), care devine proliferativă și migratoare, și produc cantități tot mai mari de componente ale matricei extracelulare, cum ar fi tipul de collagen I și

fibronectina, astfel CSH joacă un rol-cheie în dezvoltarea fibrozei hepatice [3, 5].

Nucleotidele ciclice și colangiocitele

Celulele biliare epiteliale sau colangiocitele tapetează lumenul arborelui biliar. Ca și hepatocitele, colangiocitele sunt epiteliocite polarizate, cu caractere structurale, care includ membrana apicală și bazolaterală bine definită. Colangiocitele reprezintă circa 5% din masa totală a ficatului și au un rol important în formarea bilei prin alterarea canaliculelor biliare primare printr-o serie de procese secretorii și reabsorbitive. Aceste mecanisme sunt reglate de peptidele hormonale, nucleotide, sărurile biliare, factorii de creștere, citokine, neurotransmițători ce leagă și stimulează specific receptorii de suprafață de la nivelul membranei apicale și bazolaterale, care ulterior inițiază un semnal intracelular complex ce reglează starea funcțională a celulei. Colangiocitele de asemenea participă activ în funcția de detoxificare a xenobioticelor [6, 10].

Colangiocitele sunt ținta primară a unei leziuni în cadrul bolii colestatice a ficatului (ciroza biliară primară, colangita sclerozantă și atrezia biliară). S-a dovedit existența unor dereglări de transmitere a semnalului intracelular determinat de AMPc în cadrul acestor boli, care poate contribui la defecte secretorii ce caracterizează aceste boli [9].

Efectele specifice ale AMPc în colangiocite includ: stimularea exocitozei, deschiderea canalelor de aquaporine, activarea canalelor de Cl^- transmembranare reglatoare de fibroză chistică (CFTR) și activarea schimbului $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Creșterea concentrației AMPc în colangiocite conduce la majorarea fluxului ductal al bilei. Colangiocitele expresează pe suprafața membranei o serie de canale ionice, dintre care CFTR este cel mai bine studiat și se presupune a fi responsabil de majorarea în secreția apicală a Cl^- . Fosforilarea PKA crește probabilitatea de deschidere a canalelor membranare CFTR, care și reprezintă mecanismul de bază prin care AMPc mărește secreția apicală a Cl^- .

Până la moment a fost unanim acceptată opinia că majorarea AMPc conduce și la excreția HCO_3^- în colangiocite [6, 7, 9, 10]. Transportul apei în lumenul ductal biliar este accentuat de creșterea AMPc în colangiocite. Acestea conțin vezicule secretorii îmbogățite în aquaporină-1, o proteină canal selectivă pentru apă, ca, de altfel, și CFTR, alte canale ionice Cl^- și $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ce realizează schimbul influx/eflux, activând transportul apei și conducând în final la secreție ductală biliară [6, 9].

Calea de semnalizare a AMPc este importantă în reglarea proliferării colangiocitelor. Colangiocitele nu sunt active proliferativ, fiind celule inactive mitotic, se supun proliferării doar în cadrul hepatectomiei

parțiale, ligaturării ducturilor biliare. În asemenea condiții, proliferarea colangiocitelor are loc în asociere cu nivele majorate de secreție a AMPc, creșterea expresiei receptorilor secretinici și secreției ductale. Reglarea modelului de semnalizare intracelulară prin AMPc prin administrarea cronică de forskolin este suficientă pentru a induce hiperplazia colangiocitelor [9].

Alterările în cadrul procesului de semnalizare intracelulară prin AMPc s-au dovedit a fi implicate în două tipuri de modificări patologice în colangiocite: colestaza și patologii asociate cu modificarea turnoverului celular. Colestaza este una dintre principalele manifestări ale bolii hepatice și deseori se reflectă prin dereglarea secreției ductale cauzate de disfuncția colangiocitară. În modele experimentale de colestază ductală, precum ligaturarea ducturilor biliare, expresia receptorilor AMPc și formarea acestuia sunt prezervate și determină o stimulare a secreției, care duce la colereza masivă bogată în bicarbonat. Acest mecanism complex duce în final la dezvoltarea unui proces inflamator [6, 7, 9]. Inflamația arborelui biliar predispozează la dezvoltarea colangiocarcinomului, iar o serie de căi de semnalizare intracelulară nu sunt încă investigate (sistemul MAPK – cascada proteinkinazei activate de mitogen) [10].

Nucleotidele ciclice și ciroza hepatică

În cadrul proceselor fibrotice avansate la nivel hepatic, probabilitatea de dezvoltare a complicațiilor este mare. Una dintre complicații este encefalopatia hepatică (EH). EH reprezintă un complex de simptome neuropsihice prezente la pacienții cu patologie hepatică, care includ dereglări ale intelectului, ale activității neuromusculare și tulburări de personalitate. Hiperamonemia rezultă din alterarea neurotransmisiei glutamatergice, care contribuie la dezvoltarea EH. Calea de metabolizare a GMPc este puternic alterată în caz de hiperamonemie în EH. La pacienții cu CH s-a demonstrat o reducere semnificativă intracelulară a GMPc în limfocite, o creștere a acesteia în plasmă și o majorare a guanilatciclazei activate de către oxidul nitric (NO) în limfocite, care corelează cu o EH minimă, conform testelor psihometrice.

Alterarea funcției căii de metabolizare a GMPc poate fi cauza afecțiunilor neurologice întâlnite în encefalopatia hepatică. Anastomozele portocavale, căile biliare, precum și hiperamonemia produc modificări în activarea guanilatciclazei de către NO, atât în cerebel, cât și în scoarța cerebrală. S-a constatat că hiperamonemia are zone selective de afectare, interesând neuronii sau astrocitele. Conform cercetătorilor Carmina Montoliu ș.a., activarea guanilatciclazei de către NO este mai scăzută (de 1,5 ori) în neuronii

cerebeloși expuși la hiperamonemie, comparativ cu neuronii de control (de 3,3 ori).

Activarea GMPc de către NO este mai crescută (de 8,7 ori) în neuronii scoarței, comparativ cu neuronii de control (5,2 ori) [4, 9]. În ciroza hepatică, GMPc are rolul de a media și a răspunde prin intermediul NO și al peptidelor natriuretice, explicând vasodilatația arterelor periferice. Variația nivelului de GMPc în excreția urinară modifică și nivelurile acestuia în plasmă. În acest sens s-a efectuat un studiu, scopul căruia a fost determinarea GMPc în excreția urinară și investigarea relației acestuia cu circulația sistemică, activitatea neuromorală și excreția urinară a sodiului în ciroza hepatică.

Conform studiului efectuat de C.M. Fernandez-Rodriguez et al., excreția urinară a GMPc a fost măsurată la 19 persoane sănătoase și la 20 de pacienți cu ciroză hepatică alcoolică. De asemenea la acești pacienți au fost determinați parametrii hemodinamici, volumul sangvin circulant, factorul natriuretic atrial (FNA) și substanțele vasodilatatoare endotelium dependente (SP). Concentrația urinară de GMPc a fost mai înaltă la pacienții cu ciroză alcoolică. Totodată, s-a demonstrat o corelație direct proporțională a excreției urinare de GMPc cu debitul cardiac, volumul sangvin circulant, FNA și invers proporțională cu rezistența vasculară sistemică. În concluzie: excreția urinară de GMPc în ciroza hepatică este de aproximativ 5 ori mai crescută, comparativ cu persoanele sănătoase [4, 9].

Glucagonul a fost testat pentru efectele sale asupra AMPc din plasmă, asupra insulinei și glucozei la persoanele sănătoase și la pacienți cu ciroză hepatică (st. Child-Pugh C). Concentrația adenilatciclazei a fost măsurată în țesutul hepatic la bolnavii cirofici în stadiul terminal și la pacienții în moarte cerebrală, a căror organe au fost prelevate în calitate de donori. Concentrația adenilatciclazei totale și bazale nu diferă în cele 2 loturi de pacienți. Totuși, AMPc din ficatul persoanelor cu ciroză hepatică în stadiul terminal a răspuns mai slab la stimulare cu glucagon, în comparație cu ficatul donurilor. De aici rezultă că hepatocitele în cadrul cirozei hepatice au metabolism alterat la nivel membranar, caracterizat printr-un AMPc anormal la stimulare hormonală [4].

Concluzii

1. AMPc și GMPc reprezintă cei mai importanți mesageri intracelulari, care pot exercita un efect stimulator sau inhibitor asupra proliferării celulare, în funcție de tipul celulei.
2. Modificarea semnalelor NC a fost observată într-un număr mare de condiții patofiziologice, inclusiv în patologia hepatică.
3. Alterările din cadrul procesului de semnaliza-

re intracelulară prin AMPc s-au dovedit a fi implicate în modificările patologice din colangiocite cu colestază și patologii asociate, cu modificarea turn-over-ului celular; în hepatocite cu procese fibrotice avansate, precum CH, HCC.

Bibliografie

- Antonio F., Arthur F. Jones, Thomas E., Starzl. *Cyclic Amp Metabolism And Adenylate Cyclase Concentration In Patients With Advanced Hepatic Cirrhosis*. In: Printed In. U.Sa., 2010, nr. 75(6), p. 1026-1032.
- Beavo J.A., Brunton L.L. *Cyclic nucleotide research – still expanding after half a century*. In: Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2012, nr. 8, 9, p. 710–718.
- Bender A.T., Beavo J.A. *Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use*. In: Pharmacol. Rev., 2006, nr. 58(3), p. 488–520.
- Carmina M., Regina R., Pilar M., Marta L., Omar C., Jordi B., Nisrin E. *Cyclic Gmp Pathways In Hepatic Encephalopathy. Neurological And Therapeutic Implications*. In: Springer Science & Business Media, Llc, 2010.
- Donald H., Hengming K., Faiyaz A., Yousheng W., Jay Chungand V. *Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Nature reviews. In: Drug discovery, 2014, nr. 13, p. 290–314.
- MLeite F., Viviane A., Andrade H., Nathanson F. *Signaling Pathways in Biliary Epithelial Cells*. 2014, p. 25-34.
- Nathanson M.H., Burgstahler A.D., Masyuk A.I., LaRusso N.F. *Stimulation of ATP secretion in the liver by therapeutic bile acids*. 2011, nr. 358, p. 1–5.
- Newton R.P., Smith C.J. *Cyclic nucleotides*. In: Phytochemistry, 2009, nr. 65 (17), p. 2423–2437.
- Roberts S.K., Ludwig J., LaRusso N.F. *The pathobiology of biliary epithelia*. In: Gastroenterology, 2007, nr. 112, p. 269–279.
- Wise C., Pihanthanand M., Perry B.F., Alpini G., McNeal M., Glaser S.S. *Mechanisms of biliary carcinogenesis and growth*. In: World. J. Gastroenterol., 2008, nr. 14, p. 2986–2989.

Iuliana Lupașco, dr. med.,
conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022210545; mob. 079438946
E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ C (EFICIENȚA ȘI MONITORIZAREA)

Iulianna LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA,
USMF Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C (the efficiency and monitoring)

Republic of Moldova is keeping a leader place in Europe in terms of the prevalence of chronic hepatitis C, early treatment of which can prevent progression to liver cirrhosis. All of 54 HCV patients who received combination antiviral therapy with PEG IFN $\alpha 2\beta$ + Ribavirin were closely followed up. Aviremia (negative ARN HCV) with sustained viral response (SVR) achieved in 70,83% of cases. Monitoring of clinical and biochemical parameters of patients with SVR showed diminishing values of ALT, AST, GGTP, but not to the normal values of the control group. In patients with a lack of ARN HCV and achieved SVR at 48-72 weeks of follow up were found abnormal indices of IgM, IgG, circulating immune complexes (CIC), indicating the persistence of immune disorders in chronic hepatitis HCV. During this period of observation of patients with chronic hepatitis HCV a thyroid dysfunction was found with an increase of thyroid stimulating hormone (TSH) level and titer of antibodies to thyroid peroxidase (anti-TPO).

Keywords: chronic viral hepatitis C, treatment, PEG Interferon $\alpha 2\beta$

Резюме

Антивирусное лечение больных хроническим гепатитом С (эффективность и мониторинг)

Республика Молдова занимает ведущее место в Европе по распространенности ХГС, своевременное лечение которого предупреждает прогрессирование в ЦП. Обследовано 54 больных ХГС, получивших комбинированное лечение ПЕГ ИНФ $\alpha 2\beta$ + рибавирин. Авиремия (РНК HCV негативная) с наличием устойчивого вирусного ответа (УВО) достигнута в 70,83% случаев. Мониторинг клинико-биохимических параметров у лиц с УВО выявил снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, однако не до значений в группе контроля. У пациентов с отсутствием вируса гепатита С и УВО на 48-72 неделях наблюдения не отмечено нормализация IgM, IgG, ЦИК, что свидетельствует о персистенции иммунных нарушений при ХГС. В эти сроки наблюдения больных при ХГС сохраняется и нарушение функции щитовидной железы, увеличение тиреотропного гормона (ТТГ) и титра антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО).

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, лечение, ПЕГ ИНФ $\alpha 2\beta$

Introducere

În Republica Moldova, ciroza hepatică (CH) ocupă locul al treilea în mortalitatea adultă totală zeci de ani. Țara noastră în Europa ocupă locul de frunte după prevalența hepatitelor virale C [3]. Una dintre cauzele majore ale cirozei hepatice este virusul hepatic C (VHC) [9]. Incidența hepatitei cronice C (HCVC) în RM, pe parcursul perioadei 2005-2009, a crescut de două ori,

de la 106,4 până la 210,0 cazuri la 100.000 locuitori, urmată de o creștere progresivă în anii 2010-2014 (248,6-364,4 /100.000 locuitori). În consecință, s-a îmbunătățit și detectarea HCVC; în ultimul deceniu, incidența HCVC s-a majorat de la 21,6 la 37,2 cazuri /100000 populație adultă [5].

În Moldova, în ultimii 10 ani, tratamentul antiviral gratuit al pacienților cu HCVC (PEG INF α + ribavirină) se efectuează unui contingent limitat (400-450 de persoane pe an). Acest tratament se indică conform protocoalelor naționale pentru diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu HCVC (2008, 2012). Aceste protocoale au fost elaborate pe baza unor protocoale internaționale pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu HCVC (2007, 2009), luând în considerare condițiile regionale.

În 2015, Ministerul Sănătății al RM a aprobat un protocol nou pentru HCVC, având în vedere apariția medicamentelor mai eficiente, fără sau/cu utilizarea PEG interferonului. Până în prezent, aceste metode noi de tratament al pacienților cu HCVC nu și-au găsit aplicare largă în țara noastră.

În lucrare este efectuată analiza tratamentului pacienților cu HCVC (prin metoda biterapiei cu PEG INF α + ribavirină), aplicat în Republica Moldova până în anul 2014, prin modificarea tacticii de monitorizare a pacienților.

Scopul este studierea eficienței biterapiei combinate (PEG INF α + ribavirină) în tratamentul pacienților cu HCVC, prin optimizarea monitorizării acestor pacienți.

Material și metode de cercetare

Eficacitatea tratamentului cu terapie combinată (PEG INF α 2 β + ribavirină) a fost studiată la 54 de pacienți cu HCC. Pacienții au fost selectați în conformitate cu ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova de către o comisie specială numită de medicul-șef al Spitalului Clinic Republican (SCR), care includea: medicul-șef adjunct pe terapie SCR, reprezentantul Ministerului Sănătății, directorul clinicii de gastroenterologie, conferențiarul acestei clinici, șeful secției de hepatologie și medicul-curant al bolnavului. Pentru tratament, bolnavii cu HCVC au fost selectați în conformitate cu criteriile stabilite în *Protocolul național* (2008), conform rândului creat pentru acești bolnavi. Pacienților cu activitate înaltă a procesului hepatic (A3), progresare rapidă a fibrozei (F2-F3) și viremie înaltă > 1 mil. UI/ml, mamelor cu mulți copii tratamentul antiviral le era indicat fără rând.

Înainte de terapia antivirală, toți pacienții au fost supuși unei examinări aprofundate, pentru a exclude boli autoimune, neurologice, psihice și

comorbidități grave ale organelor interne și ale sistemului endocrin.

Pentru a clarifica etiologia bolii hepatice, la pacienți obligatoriu se determinau anticorpii la virusul hepatic C, AgHBs, AgHBe anti-HBcorsum, anti-HBe, anti-HBs (metoda ELISA). Pacienții cu anti-VHC+ au fost investigați pentru prezența ARN VHC prin metoda cantitativă (la Centrul Republican de Diagnosticare) în regim *real time* (Ampli Sense VHC monitor – FRT, Rusia) la aparatul Rotor-Gene 6000 Corbet Research (Australia). La toți bolnavii cu HCVC a fost determinat genotipul virusului C.

Pacienților cu HCVC, înainte de începerea tratamentului antiviral, le-a fost efectuată analiza generală a sângelui, cu calculul numărului de trombocite, de asemenea a fost determinată activitatea transaminazelor serice (set standardizat *Haman*, Germania), bilirubina și fracțiunile acesteia (diazometodă L. Jendrassiki), colesterolul total (metoda S. Ilka), lipoproteidele β (metoda turbodimetrică M. Burstein și Samai), trigliceridele (metoda enzimatică, folosind seturi standardizate din Germania, urmată de o analiză la autoanalizatorul finlandez). În sângele pacienților cu HCVC a fost studiată concomitent și activitatea fosfatazei alcaline (metoda King Armstrong), gamaglutamiltranspeptidazei, folosind seturi standardizate germane.

Pentru a evalua sindromul hepatopriv, au fost determinate nivelul de proteină totală (metoda biuret), albumina (metoda unificată brom-crezol verde), protrombina (metoda Quick), ureea (metoda cinetică cu seturi standardizate la aparatul Flexor).

Activitatea sindromului imunoinflamator (SIMF) era apreciată prin nivelul de IgA, M, G în sânge (metoda de imunodifuzie radială în gel, după Mancini) și concentrația complexelor imune circulante (CIC) (metoda I.A. Grivenici), a crioglobulinelor prin determinarea densității optice (V. Gudumac, V. Niguleanu ș.a., 2008) la fotometrul BTS-330 (Spania) [4].

Concomitent cu determinarea parametrilor biochimici, la pacienții cu HCVC a fost studiată starea funcțională a glandei tiroide: nivelul sangvin al triiodtironinei (T₃), tiroxinei (T₄), hormonului tireostimulant (TSH), anticorpii la tireoglobulină (ATG) și peroxidaza tiroidiană (ATPO) prin metoda radioimună, folosind seturi speciale (Compania *Berkman Coulter*).

Drept grup de control în determinarea parametrilor prin metode biochimice și radioimune au servit 30 de persoane sănătoase, fără antecedente familiale, patologia sistemului neuroendocrin și a organelor interne. Complexul de probe utilizate a fost determinat înainte de începerea terapiei antivirale, la 12, 24, 48 de săptămâni de tratament și peste 6 luni de la finalizarea acestuia (72 de săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral). Excepție a fost

determinarea lunară a analizei generale de sânge cu numărul de trombocite. Gradul de fibroză a fost evaluat prin APRI. La toți bolnavii cu HCVC s-a efectuat cercetarea cu ultrasunet a glandei tiroide și a abdomenului, gamascintigrafia glandei tiroide și a ficatului. Atunci când erau indicații sau diagnosticul era incert, a fost efectuată biopsia cu ac a acestor organe, cu studiul morfologic ulterior al probelor de biopsie obținute.

Monitorizarea indicatorilor clinici și paraclinici la 54 de pacienții cu HCVC (genotipul 1b) care au primit biterapie antivirală (PEG INF α + ribavirină) în asociere cu acid ursodeoxicolic (750 mg/zi) a demonstrat că la 12 săptămâni de tratament ARN-VHC a dispărut din sânge în 64,81% (35) cazuri.

În 7,41% (4) cazuri a fost diagnosticată scăderea concentrației virusului hepatitei C în sânge mai mult de 2 log₁₀, dar, în același timp, la persistența lui în sânge. Lipsa efectului tratamentului a fost observată la 35,19% (19) pacienți.

Înainte de săptămâna a 24-a de tratament, 7,41% (4) pacienți au abandonat de sine stătător medicația antivirală și încă la 4 bolnavi ea a fost anulată din motive medicale: la 2 din cauza eșecului tratamentului, 1 pacient a avut o reacție alergică la PEG INF α , la 1 pacient crizele de angină pectorală au devenit mai frecvente și a progresat insuficiența cardiacă. Din cei 46 de bolnavi cu HCVC rămași, la a 24-a săptămână de tratament dispariția ARN-VHC a fost marcată în 71,74% (33) cazuri. Cu toate acestea, persistența viremiei a fost constatată la 28,26% (13) bolnavi.

Studiul dinamic a 46 de pacienți cu HCVC a arătat ca 13,04% (6) dintre ei au plecat în străinătate, la 2 (4,35%) tratamentul antiviral a fost anulat din cauza ineficienței sale. Cu toate acestea, majoritatea pacienților – 82,6% (38) – au continuat tratamentul până la 48 de săptămâni. Printre ei, averimia a fost diagnosticată în 76,32% (29) cazuri. ARN-ul seric persista la 23,68% (9) bolnavi.

La examenul de control la a 72-a săptămână de la începerea tratamentului au venit 24 de pacienți. Răspuns virusologic susținut (RVS) printre aceștia, cu dispariția ARN-VHC și normalizarea sindromelor clinice, îmbunătățirea indicatorilor de citoliză și a sindromului de colestază, a fost stabilit în 70,83% (17) cazuri. În același timp, persistența virusului hepatitei C și a sindromelor de laborator hepatice s-a constat la 29,71% (7) pacienți cu HCVC în timpul tratamentului.

Suplimentar la monitorizarea sindromelor clinice și a nivelului virusului hepatitei C în sânge, s-a efectuat un studiu dinamic al markerilor de bază ai citolizei, colestazei, inflamației imune, hepatodepresiei și stării funcționale a glandei tiroide.

Monitorizarea sindromelor clinico-paraclinice la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu PEG INF α 2 β + ribavirină

Înainte de inițierea tratamentului antiviral, activitatea ALT (139,93 \pm 19,03 u/l) și AST (116,13 \pm 19,22 u/l, p<0,01; p<0,01) era mai mare decât în grupul de control (24,92 \pm 1,74 u/l; 16,50 \pm 1,10 U/l). În procesul tratamentului pacienților cu HCVC, care au obținut un răspuns pozitiv la a 48-a săptămână (ARN-), activitatea transaminazelor a scăzut (ALT 41,08 \pm 7,00 u/l, p<0,05; AST 31,00 \pm 3,97 u/l, p<0,01) în comparație cu parametrii inițiali, dar nu până la indicii din grupul de control. O tendință similară s-a păstrat și la a 72-a săptămână în grupul de pacienți cu HCVC și RVS.

Dintre markerii de colestază, înainte de tratamentul pacienților cu HCVC a fost diagnosticată o activitate crescută a fosfatazei alcaline (FA), gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP) (212,93 \pm 12,71 u/l, p<0,01; 64,33 \pm 7,61 u/l, p<0,01), în comparație cu indivizii sănătoși (151,11 \pm 3,46 u/l; 21,35 \pm 1,71 u/l). De asemenea, a fost observat și un nivel crescut de trigliceride (TG) (1,49 \pm 0,17 mmol/l, p<0,01), versus valorile din grupul de control (0,83 \pm 0,04 mmol/l). Până la sfârșitul terapiei antivirale, acești indici s-au redus: TG – 0,86 \pm 0,11 mmol/l, GGTP – 23,33 \pm 3,80 u/l până la valorile normale, cu o creștere ulterioară a GGTP la a 72-a săptămână, chiar și la pacienții cu RVS. Activitatea FA la bolnavii cu HCVC și aviremie a scăzut semnificativ la a 48-a săptămână de studiu (174,71 \pm 6,72 u/l, p<0,01), deopotrivă cu valoarea inițială cu normalizarea ulterioară la a 72-a săptămână la pacienții cu HCC și RVS (78,00 \pm 1,61 u/l).

Analiza markerilor sindromului hepatopriv până la tratamentul antiviral a relevat o reducere a conținutului albuminei serice (42,56 \pm 2,55 g/l, p<0,01), în comparație cu indivizii sănătoși (50,96 \pm 1,58 g/l), urmată de normalizarea valorilor (47,60 \pm 1,13 g/l) la pacienții cu HCVC și aviremie la a 48 și 72 de săptămâni de observație.

A prezentat un interes deosebit studiul markerilor SIMF până la tratamentul pacienților cu HCVC și în dinamica terapiei antivirale, cu răspunsul pozitiv la aceasta. Înainte de începerea terapiei, în acest grup de bolnavi a fost constatată sporirea conținutului IgA (3,36 \pm 0,40 g/l, p<0,05); IgM (1,72 \pm 0,20 g/l, p<0,01); IgG (16,48 \pm 2,25 g/l, p<0,05); CIC (109,71 \pm 2,45 udo, p<0,01), în comparație cu valorile la indivizii sănătoși: IgA (2,45 \pm 0,10 g/l); IgM (0,80 \pm 0,04 g/l); IgG (10,66 \pm 0,31 g/l); CIC (37,80 \pm 3,46 udo).

Pe fundalul tratamentului, la pacienții cu aviremie, la a 48-a săptămână de observație se remarcă o tendință de creștere a IgG (19,36 \pm 1,68 g/l), fără normalizarea IgM (1,47 \pm 0,30 g/l, p<0,01) și CIC (69,33 \pm 3,93 udo), în comparație cu valorile din grupul de control. Modificări similare se păstrează la

cei cu HCVC și RVS și în săptămâna a 72-a de studiu. Aceasta mărturisește despre persistența solicitării răspunsului umoral, chiar și atunci când virusul hepatitei C este eliminat din sângele celor cu HCVC.

Analiza markerilor stării funcționale a glandei tiroide la pacienții cu HCVC și răspuns pozitiv la tratamentul antiviral a relevat înainte de inițierea medicației creșterea T_3 ($2,39 \pm 0,07$ nmol/l, $p < 0,01$), T_4 ($122,00 \pm 6,29$ nmol/l, $p < 0,01$), comparativ cu cele ale indivizilor sănătoși ($1,76 \pm 0,03$ nmol/l; $101,15 \pm 2,16$ nmol/l). Concomitent a fost observată o amplificare a titrului ATPO ($44,30 \pm 7,63$ UI/ml, $p < 0,01$), comparativ cu datele lotului de control ($9,60 \pm 0,06$ ui/ml). Tratamentul antiviral la bolnavii cu HCVC și aviremie nu a contribuit la reducerea concentrației TSH de hormoni tiroidieni și a titrului ATPO la a 48-a săptămână de medicație. Mai mult, la a 72-a săptămână de tratament, la pacienții cu HCVC și RVS s-a diagnosticat o creștere semnificativă a titrului ATPO, ceea ce indică persistența modificărilor autoimune tiroidiene, chiar dacă tratamentul antiviral este anulat.

Simptomele și sindroamele clinice la pacienții HCVC în cursul terapiei antivirale

În timpul tratamentului pacienților cu biterapie (PEG IFN $\alpha 2\beta$ + ribavirină) au fost identificate următoarele reacții adverse: creșterea temperaturii în 94,41% (51) cazuri, mialgii, artralгии la 98,15% (53) pacienți. La majoritatea dintre ei s-a observat prezența următoarelor sindroame: astenoneurotic – 88,88% (48), dispeptic – 78,63% (43), pierderea în greutate – 92,59% (50), cu cea mai mare manifestare a simptomelor la 24-48 de săptămâni de tratament. Un pacient (1,82%) a avut o reacție alergică la PEG IFN $\alpha 2\beta$, la un bolnav (1,82%) accesele de angină pectorală au devenit mai frecvente, un pacient a suferit o lungă perioadă de timp de temperatura mărită la 39-40°C, chiar dacă tratamentul a fost anulat.

Estimarea parametrilor analizei generale de sânge a evidențiat o scădere a concentrației eritrocitelor ($3,74 \pm 10 \times 10^{12}/l$, $p < 0,01$) și a hemoglobinei ($118,7 \pm 2,90$ g/l, $p < 0,01$) în săptămâna a 24-a de observație, comparativ cu datele inițiale, la pacienții cu un răspuns pozitiv la tratament. În același grup cu HCVC, la a 12-a săptămână de monitorizare a fost atestată scăderea numărului de leucocite sanguine ($4,16 \pm 0,30 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), în comparație cu valorile înainte de terapie ($5,56 \pm 0,60 \times 10^9/l$). Aceste modificări în analiza sângelui au rămas atât la a 48-a săptămână ($3,48 \pm 0,38 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), cât și la a 72-a săptămână de monitorizare ($3,17 \pm 0,50 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), comparativ cu indicii la persoanele sănătoase. Conținutul de trombocite, deși a avut o tendință de scădere, aceasta nu a fost semnificativă la 12-24 de săptămâni de tratament și s-a redus

veridic ($161,90 \pm 21,93 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), comparativ cu persoanele sănătoase, doar la a 72-a săptămână de monitorizare. După 72 de săptămâni de observație a pacienților cu HCVC, cantitatea de trombocite a revenit la normal ($274,34 \pm 10,16 \times 10^9/l$).

Discuții

Datele prezentate demonstrează că la aproape 2/3 din pacienții care au finalizat (a 48-a săptămână) biterapia (PEG IFN $\alpha 2\beta$ + ribavirină) a fost atins un RVS ce diferă puțin de datele altor cercetători, care au observat un RVS în HCVC cu genotipul 1b în 44,50-57,70% cazuri [10]. Acest rezultat poate fi explicat, pe de o parte, prin suplimentarea la acești pacienți a tratamentului antiviral cu acid ursodeoxicolic, efectul pozitiv al căruia a fost raportat de noi anterior [6]. Pe de altă parte, a jucat un rol și selectarea minuțioasă a bolnavilor pentru acest tip de terapie, precum și monitorizarea ulterioară, cu corecția oportună a efectelor secundare ale medicației și a comorbidităților.

Este de remarcat faptul că în grupul de pacienți cu HCVC, chiar și în prezența aviremiei și RVS persistent, nu a survenit normalizarea IgM, IgG, CIC. Aceste date confirmă ipoteza concentrației virusologice a patogenezei HCVC [5, 7, 8, 11], căreia în ultimele decenii i se acordă un rol important în progresarea bolii. Persistența de durată a IgM este un indice indirect al tulburării funcției reglatoare a limfocitelor T helperi, ca urmare a lipsei pentru ei a ligandului C40. Astfel, se dereglează transmiterea semnalului costimulator de către limfocite B pentru transferarea sintezei de la IgM la anticorpi de clasa IgG [14]. IgG în cantități majorate activează imunitatea umorală și cea celulară [1, 12, 13], inclusiv hepatocitar [2], dar, posibil, și la nivelul glandei tiroide. La pacienții cu HCVC supuși tratamentului antiviral și cu RVS, crește evident cantitatea de anticorpi către TPO versus indicii inițiali, fapt ce confirmă indirect prezența dereglărilor imune.

Dereglările imunologice persistente în HCVC pot servi ca factori activatori ai proceselor inflamatorii în ficat, participând la dezvoltarea fibrozei pe viitor.

Concluzii

1. Tratamentul antiviral al pacienților cu HCVC cu PEG IFN $\alpha 2\beta$ + ribavirină în asociere cu acid ursodeoxicolic a condus la RVS la un număr suficient de pacienți – în 70,83% din cazuri.

2. La bolnavii cu HCVC supuși tratamentului antiviral, analiza dinamicii activității transaminazelor (ALT, AST, GGTP) a constatat o reducere semnificativă a activității lor, în comparație cu cele de până la tratament, dar nu până la valorile grupului de control.

3. La pacienții cu HCVC, înainte de începerea și în timpul tratamentului antiviral s-au atestat modificări persistente ale imunității umorale, manifestate prin creșterea conținutului de IgM, IgG și CIC, normalizarea cărora nu se observă la obținerea aviremiei cu virusul hepatic C și RVS.

4. Analiza stării funcționale a markerilor tiroi-dieni la pacienții cu HCVC la debutul tratamentului antiviral, în timpul acestuia și la sfârșitul lui a depistat o creștere a conținutului TSH, T₃, T₄, a nivelului ATPO, fără o tendință de normalizare, chiar și în grupul de pacienți cu RVS, fapt care dictează necesitatea monitorizării în continuare a acestor pacienți.

5. În timpul biterapiei combinate cu interferon și ribaverină s-a observat o serie de reacții adverse: cel mai frecvent s-a constatat febră, mialgii, artralгии, scădere în greutate, sindroamele astenoneurotic și dispeptic, ce nu au necesitat întreruperea tratamentului. Mai rar a fost remarcate: reacție alergică la interferon, agravarea patologiei cardiace, hipertermie persistentă, care au cauzat anularea terapiei.

6. În cursul tratamentului antiviral, la pacienții cu HCVC a fost depistată anemie neexprimată, leucopenie la 12-24 de săptămâni de monitorizare și trombocitopenie în săptămâna a 48-a de tratament, ce nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Bibliografie

- Andrieș L., Barba D., Cernetchi O., Stratan V. *Imunologie clinică*. Chișinău, 2014, 554 p.
- Dancygier H. *The liver as an Immune organ*. In: Clinical Hepatology, Springer, 2010; nr. 1, p. 142-152.
- Grower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection*. In: J. Hepatol., 2014; nr. 61(1 Suppl), p. S45-57.
- Gudumac V., Niguleanu V., Caragia S., Tagadiuc O., Varticean A. *Investigații biochimice (elaborare metodică)*. Chișinău, 2008, 71 p.
- Klenerman P., Thimme R. *T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional*. In: Gut., 2012; nr. 61(8), p. 1226-1234.
- Lupașco Iu. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screeningul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclic și statutul hormonal, tratamentul)*. Chișinău, 2014, 328 p.
- Rehermann B. *Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells*. In: Nat. Med., 2013; nr. 19(7), p. 859-868.
- Rosen H.R. *Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection*. In: J. Clin. Invest., 2013; nr. 123(10), p. 4121-4130.
- The Burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data EASL*. 2013. Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla and Françoise Roudot – Thoraval EASL, 2013. <http://www.easl.eu/eu-policy/eu-literature-review>
- Pântea V. *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice, particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament*. Referat pentru obținerea gradului științific de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2010, 107 p.
- Thimme R. *Immunity and Inflammation in Chronic Hepatitis C – Does Treatment Help?* In: Clinical implications of inflammation and immunity in Acute and chronic Liver Disease. Advances in Diagnosis, Treatment and Clinical Practice. The AASLD, 2014 Postgraduate course Boston Massachusetts, 2014, p. 51-56.
- Ивашкин В.Т. *Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 6, с. 4-10.
- Ивашкин В.Т. *Механизмы иммунной толерантности и патология печени*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; №2, с. 8-13.
- Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. Киев: Изд-во ООО «Полиграф Плюс», 2006, 481.

Iulianna Lupașco, dr. med.,
conferențiar cercetător,
șef Laborator *Gastroenterologie*,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 29, 022 205540, 079438946,
E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

MORBIDITATEA PRIN CIROZE HEPATICE ȘI UNII FACTORI DE RISC

Angela PARASCHIV,
USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra Epidemiologie

Summary

The morbidity of liver cirrhosis and some risk factors

Study shows the alarming epidemiological situation regarding to the liver cirrhosis in Moldova, determined by the high incidence which is according to the literature about 3000-3500 cases annually, 80% of which were with viral etiology. Peculiarities of manifestation of the epidemic process in cirrhosis were determined applying the descriptive epidemiological methods. The study was conducted over a period of 13 years (2000-2012). As a result were determined the high prevalence of liver cirrhosis, averaging 254.21 cases per 100 000 population, increasing cases of cirrhosis of viral etiology, especially caused by virus B and C. It was determined the level of disability and mortality resulting from liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, epidemiology, morbidity

Rezюме

Заболєваемість циррозом печені і деякі фактори ризику

Исследование показывает тревожную эпидемиологическую ситуацию по циррозу печени в Молдове, обусловленную их высокой частотой, которая по данным литературы составляет около 3000-3500 случаев в год, 80% из которых были вирусной этиологии. Были определены особенности проявления эпидемического процесса цирроза печени с применением эпидемиологических методов. Ретроспективное исследование включает в себя 13 лет (2000-2012). В результате определяется высокая распространенность цирроза печени, в среднем 254,21 случаев на 100 000 населения, увеличение случаев цирроза вирусной этиологии, особенно вызванных вирусами В и С. Были установлены уровни инвалидности и уровень смертности от цирроза печени.

Ключевые слова: цирроз печени, эпидемиология, заболеваемость

Introducere

În ultimele decenii se constată o tendință de creștere a frecvenței cirozelor în toată lumea, cele mai comune cauze fiind virusurile hepatice B, C, D și alcoolul [1]. Conform datelor statistice recente, în Republica Moldova anual se înregistrează circa 5000 de persoane cu hepatită cronică sau ciroze hepatice de etiologie virală. În urma acestor complicații, în republică anual decedează circa 3000 de persoane, iar ca urmare a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice anual se înregistrează în jur de 200 de invalizi. Conform datelor instituțiilor internaționale, R. Moldova se află pe primul loc în lume după mortalitatea prin cirozele hepatice [2-5].

Материалы и методы

Analiza epidemiologică a morbidității prin ciroze hepatice în anii 2000-2012 a fost efectuată în baza datelor acumulate din formularele statistice – Dărilor de seamă nr. 29 (anual) și nr. 27 (anual), elaborate la Centrul Național de Management în Sănătate și aprobate de Ministerul Sănătății.

Metoda de cercetare utilizată este analiza epidemiologică retrospectivă. Au fost folosite mai multe tipuri de cercetări epidemiologice: descriptive, analitice [3].

Rezultate și discuții

Efectuând analiza epidemiologică retrospectivă a morbidității prin ciroze hepatice în Republica Moldova, am constatat că aceasta este în continuă creștere (figura 1). Morbiditatea cumulativă prin ciroze hepatice a sporit de la 182,19±2,23 la 100 mii populație în anul 2000 până la 296,11±2,64 la 100 mii populație în anul 2012, fiind de 1,2 mai mare comparativ cu media pe republică (M=254,22 la 100 mii populație).

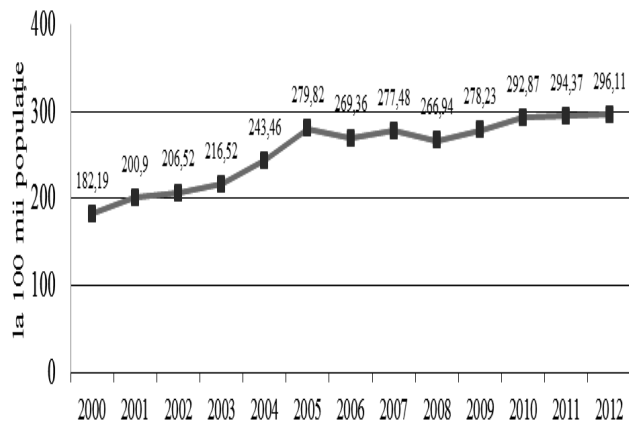


Figura 1. Morbiditatea prin ciroze hepatice în R. Moldova, în dinamica multianuală, perioada 2000-2012

Efectuând analiza morbidității generale prin ciroze hepatice de origine virală pentru anii 2000-2012, am constatat o creștere continuă în dinamica multianuală. Prevalența morbidității prin ciroze hepatice a sporit de la 40,56‰ în anul 2000 până la 134,63‰ în 2012, tempoul mediu de creșterea fiind de 7,49 cazuri la 100 mii populație. Anual se înregistrează în medie 16,99‰ cazuri noi de ciroză hepatică de origine virală la 100 mii populație. În dinamica multianuală, incidența cirozelor hepatice de origine virală denotă o creștere de la 6,01 cazuri la 100 mii populație în anul 2000 până la 22,67‰ în anul 2012. Astfel, în perioada a 13 ani analizați, incidența a sporit de 3,7 ori, cu un tempou mediu de creștere de 1,5 cazuri la 100 mii populație anual (figura 2).

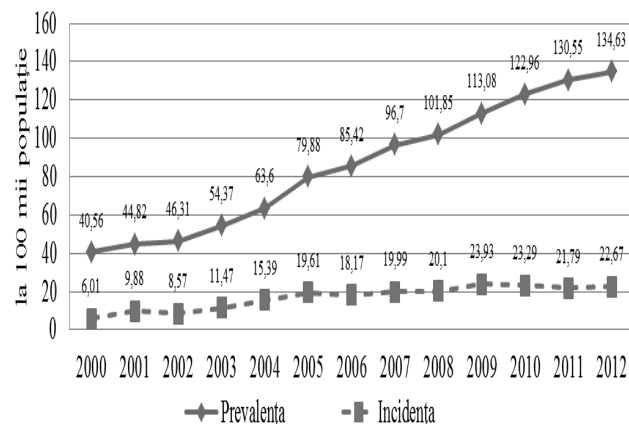


Figura 2. Prevalența și incidența prin ciroze hepatice virale în R. Moldova, anii 2000-2012

Manifestările procesului epidemic conform răspândirii teritoriale a morbidității prin ciroze hepatice denotă afectarea întregului teritoriu al țării și are o răspândire eterogenă pe toată suprafața republicii. Pentru perioada 2005-2012 s-a constatat că procesul epidemic prin această patologie a fost mai intens în centrul republicii (122,26‰). În această regiune, mai afectată este populația din raioanele Telenești

(197,24‰), Strășeni (178,04‰) și Ialoveni (177,30‰).

Conform datelor statistice, evoluția procesului epidemic în cirozele hepatice este determinată, în marea majoritate a cazurilor, de virusurile B și C, constituind în medie 37,22‰ și 26,78‰, respectiv, în perioada anilor analizați. Cirozele hepatice provocate de virusul D au fost determinate în 7,47 cazuri la 100 mii populație. Totodată, rămâne a fi o problemă actuală nivelul înalt al cirozelor hepatice cu etiologie neprecizată, acestea constituind în medie 14,28‰ (figura 3).

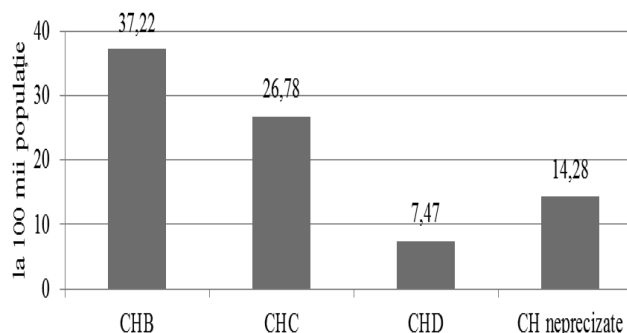


Figura 3. Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice virale în funcție de structura etiologică, în R. Moldova, anii 2000-2012

În ce privește structura de vârstă a cirozei hepatice, în majoritatea cazurilor sunt afectați adulții, constituind 126,60‰, pe când copiii cu vârste de 0-17 ani au fost afectați doar în 2,70‰ cazuri.

Este de menționat faptul că morbiditatea prin ciroze hepatice se află în continuă creștere în dinamica multianuală și corespunde cu majorarea numărului cazurilor de invaliditate prin ciroze hepatice, ceea ce ne permite să determinăm o corelare puternică între morbiditate și invaliditatea determinată de ciroze hepatice (figura 4). Astfel, conform matricei de corelare, coeficientul de corelare (r) constituie 0,90.

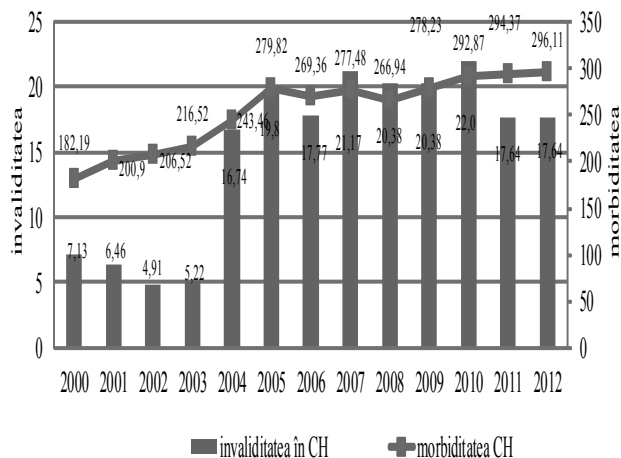


Figura 4. Invaliditatea și morbiditatea cumulativă prin ciroze hepatice în R. Moldova, în dinamica multianuală, perioada 2000-2012 (la 100 mii populație)

Cazuri de invaliditate în ciroze hepatice au fost înregistrate mai frecvent în rândul populației cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani, atingând o valoare medie de 43,11‰ cazuri la 100 mii populație, iar cea mai puțin afectată este populația cu vârsta până la 29 de ani, constituind o medie de 1,47‰. În dinamica multianuală (2005-2012) se înregistrează o scădere a cazurilor de invaliditate în toate grupurile de vârstă, comparativ cu primul an de referință.

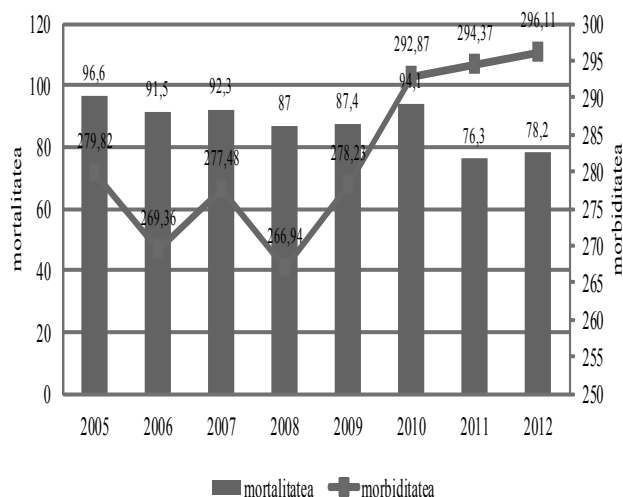


Figura 5. Dinamica multianuală a mortalității prin ciroze hepatice în R. Moldova, anii 2005-2012 (la 100 mii populație)

Cazurile de deces, ca rezultat al cirozelor hepatice, în ultimii ani s-au dovedit a fi în scădere, comparativ cu morbiditatea. Astfel, din anul 2010 se observă o creștere a morbidității de la 292,37 la 296,11 la 100 mii populație, iar mortalitatea a scăzut de la 94,1 la 78,2 cazuri la 100 mii populație. Decese cauzate de ciroze hepatice se întâlnesc în egală măsură atât printre femei (86,76‰), cât și printre bărbați (89,18‰), cu o ușoară predominare a sexului masculin.

Concluzii

1. Pe parcursul anilor 2000-2012 s-a înregistrat o tendință generală de sporire a morbidității prin ciroze hepatice de la 182,19±2,23 la 100 mii populație până la 296,11±2,64 la 100 mii populație.

2. Nivelul incidenței prin ciroze hepatice de etiologie virală în perioada respectivă demonstrează o creștere a acestora de la 6,01 cazuri la 100 mii populație până la 22,67‰ cazuri înregistrate.

3. Mai frecvent, cirozele hepatice se înregistrează la adulții – 126,60‰, iar la copii – doar 2,70‰.

4. Indicele invalidității prin ciroze hepatice constituie 15,7 cazuri la 100 mii populație și are o tendință de scădere în ultimii trei ani.

5. Nivelul mortalității ca rezultat al cirozelor hepatice este în scădere și atinge în medie valoarea de 87,83 cazuri la 100 mii populație.

Bibliografie

1. Iarovoi P., Isac M., Vrânceanu-Beneș A. Actualitatea problemei hepatitei virale B în plan global și în Republica Moldova. În: Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2007, p. 184-190.
2. Indicatorii preliminari privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare publice pe anii 2002-2007. Chișinău, 2008.
3. Prisăcaru V. Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi. Chișinău: „Meșterul Manole”, 2012, p. 107-133.
4. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016.
5. Protocolul Clinic Național „Ciroza hepatică compensată la adulți”. Chișinău, 2008, p. 8.

Angela Paraschiv, dr. med., conf. univ.,
Catedra Epidemiologie, USMF N. Testemițanu,
Tel.: 022205325; mob.: 069060264
E-mail: angela.paraschiv@usmf.md



PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE PRIVIND MORBIDITATEA PRIN HEPATITE VIRALE CRONICE

Angela PARASCHIV, Viorel PRISACARI,
USMF Nicolae Testemițanu, Catedra Epidemiologie

Summary

Epidemiological peculiarities of morbidity in chronic viral hepatitis

Chronic viral hepatitis presents one of the most serious health and socio-economic problems in Republic of Moldova. At the moment this pathology is situated on the 3rd place among the diseases causing death, and 60% of affected people are adults. Every year in different geographic areas of the world, are registered more than 100 thousand fulminant hepatitis, and 400 000 cases of chronic hepatitis.

Approximately 400 million are chronic carriers and are in risk to become infected with hepatitis D and presents a potential source of infection for the general population, according to the World Health Organization (WHO) estimations.

Keywords: *chronic viral hepatitis, morbidity, risk factors, epidemiology*

Резюме

Эпидемиологические особенности заболеваемости хроническим вирусным гепатитом

Хронический вирусный гепатит представляет сегодня одну из самых серьезных медицинских и социально-

экономических проблем Молдовы. В настоящее время эта патология занимает 3-е место среди заболеваний, приводящих к смерти, которая составляет 60% трудоспособных людей. Ежегодно в различных географических районах мира насчитывается более 100 000 случаев острого гепатита и 400 000 случаев хронического гепатита.

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, около 400 миллионов являются хроническими носителями, подверженные риску заражения гепатитом D, и представляет собой потенциальный источник инфекции для населения в целом.

Ключевые слова: *хронический вирусный гепатит, заболеваемость, факторы риска, эпидемиология*

Introducere

Hepatita virală cronică este la ora actuală una dintre cele mai serioase probleme medicale și socio-economice din Republica Moldova [1].

La moment, această patologie ocupă locul 3 printre maladiile ce cauzează decesul, 60% din care sunt persoane apte de muncă [1, 2]. În fiecare an, în diferite zone geografice ale lumii, se înregistrează peste 100 000 de cazuri de hepatită fulminantă și 400 000 de cazuri de hepatită cronică [1, 3, 4].

Potrivit estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), circa 400 milioane sunt purtători cronici cu riscul de a se infecta cu virusul hepatitei D și prezintă o sursă potențială de infecție pentru restul populației [4, 5].

Materiale și metode

Crecetarea științifică reprezintă un studiu retrospectiv de analiză a datelor oficial înregistrate la Centrul Național de Management în Sănătate și de chestionare a 330 de pacienți cu hepatite virale cornice, internați în secția de gastrologie a Spitalului Clinic Municipal Sfânta Treime, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă și Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, pe parcursul anilor 2008-2013.

Rezultate și discuții

Efectuând analiza morbidității prin hepatite virale cornice, am constatat că aceasta este în continuă creștere. În Republica Moldova, incidența a crescut de la 42,49 la 100 000 populație în anul 2000 până la 107,2 în anul 2014, iar prevalența a sporit de la 429,1 cazuri până la 1186,1 la 100 000 populație (figura 1).

Analiza morbidității prin hepatite virale cronice denotă predominarea hepatitelor virale cronice cauzate de virusul B, constituind 363,55 la 100 000 populație, față de celelalte tipuri de virusuri. În dinamica multianuală se evidențiază o creștere semnificativă a numărului de cazuri în raport cu structura etiologică pentru perioada analizată (anii 2000-2014).

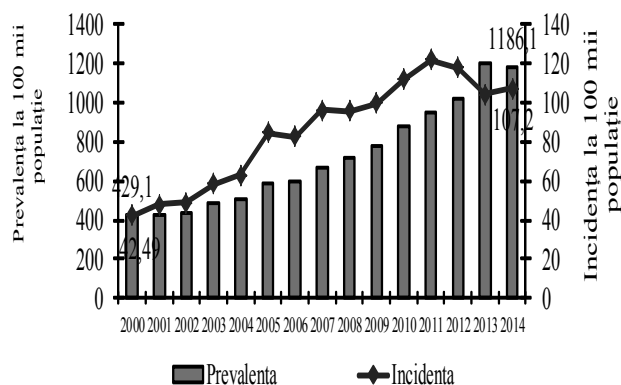


Figura 1. Dinamica prevalenței și a incidenței prin hepatite virale cronice în Republica Moldova, anii 2000-2014

Este în continuă creștere morbiditatea prin hepatite virale cronice provocate de virusul B (figura 2). Astfel, morbiditatea a sporit de la 223,33‰ în anul 2000 până la 554,71‰ în 2011, fiind de 1,5 ori mai mare comparativ cu media ($M=363,55‰$). În același timp a crescut și morbiditatea prin hepatite virale cronice provocate de virusul C – de la 48,8‰ în anul 2000 până la 281,12‰ în 2011. Media pe republică înregistrată în această perioadă de timp fiind de 137,94‰ cazuri la 100 mii populație. Astfel, în 2011 morbiditatea s-a majorat de 2 ori față de media pe republică.

Pe parcursul anilor incluși în studiu, dinamica morbidității multianuale determinate de hepatita virală D a avut un caracter uniform, cu o ușoară creștere de la 12,6‰ în anul 2000 până la 38,57‰ în 2011, fiind de 1,3 ori mai mare comparativ cu media pe republică ($M=27,85‰$). Totodată, a fost evaluată morbiditatea prin hepatite virale cu etiologie nedeterminată. Astfel, s-a constatat o scădere continuă a acestora – de la 144,43‰ în anul 2000 până la 72,09‰ în 2011. În această perioadă, morbiditatea s-a diminuat de 2 ori, comparativ cu anul 2000, și de 1,2 ori față de media pe republică ($M=93,45$).

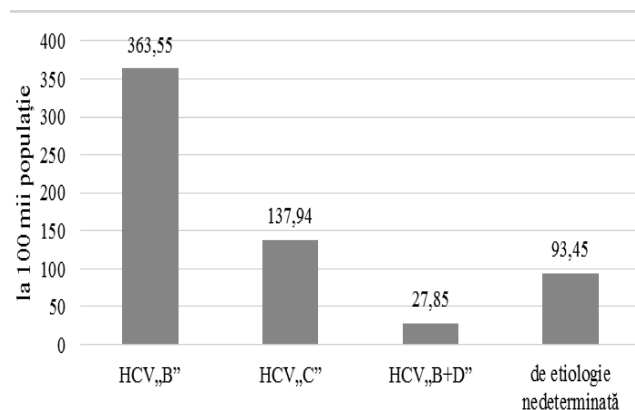


Figura 2. Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice provocate de virusurile B, C, D și de etiologie neprecizată

În structura de vârstă a hepatitelor virale cronice în majoritatea cazurilor sunt afectați adulții, constituind în medie 844,9‰, față de copii, unde morbiditatea ajunge la 159,51‰. Acest fapt este determinat în mare măsură de vaccinarea copiilor începând din anul 1989, iar vaccinarea conform calendarului de imunizare s-a realizat în toamna anului 1994. Totodată, a fost desfășurată campania de vaccinare a copiilor nevaccinați anterior (anul nașterii 1988-1993). Acest fapt a dus la majorarea numărului de copii acoperiți cu vaccin contra HVB și la reducerea considerabilă a morbidității la această categorie de vârstă.

Analiza epidemiologică a morbidității prin hepatite virale cronice în raport cu structura etiologică la copii și la adulți denotă o diferență în structura etiologică predominantă. Astfel, la copiii cu vârsta de 0-17 ani, în majoritatea cazurilor predomină HVB cronică (106,21‰) și cele nedeterminate (29,35‰), iar la adulți predomină HVB (494,39‰) și HVC (219,13‰). La copii s-a mai înregistrat HVC cronică în 18,03‰, iar HVD cronică – 6,93‰. Printre adulți au mai fost determinate hepatite cu etiologie nedeterminată în 102,33‰ și HVD – în 39,05‰ cazuri.

Efectuând analiza a 330 de chestionare ale pacienților cu hepatite virale cronice internați în secția de gastrologie a Spitalului Clinic Municipal *Sfânta Treime*, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* și Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, pe parcursul anilor 2008-2013, am determinat gradul de activitate a procesului infecțios în funcție de expresivitatea sindromului de citoliză (figura 3).

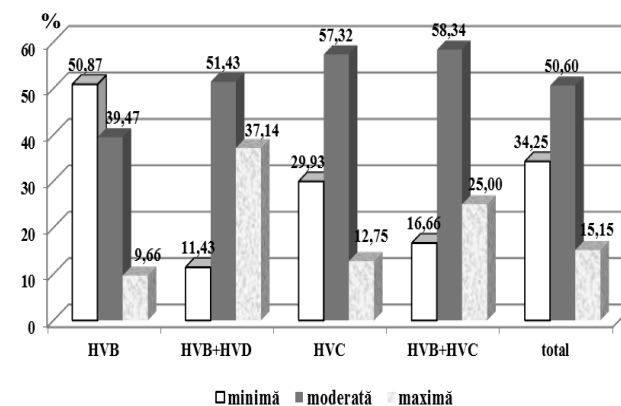


Figura 3. Structura morbidității prin hepatite cronice virale în funcție de activitatea bolii

Analizând numărul total de pacienți chestionați, am constatat că în majoritatea cazurilor predomină hepatita virală cronică cu activitate moderată (50,60%), după care urmează hepatita virală cronică cu activitate minimă (34,25%). Totodată, au fost depistate și în faza de activitate severă a procesului inflamator (15,15%), fapt ce ne vorbește despre di-

agnosticarea tardivă a procesului de cronicizare din hepatite virale cronice în ciroză hepatică.

Studiul epidemiologic al morbidității prin hepatite virale cronice efectuat pe 330 de pacienți în funcție de modul stabilirii diagnosticului denotă că mai frecvent diagnosticul a fost stabilit prin metoda pasivă, după apariția semnelor clinice de boală, alcătuind $92,31 \pm 2,33\%$ din cazuri. Această legitate este prezentă și în raport cu structura etiologică a hepatitelor virale cronice.

A fost estimat și impactul patologiilor concomitente asupra diagnosticului de bază, care contribuie la cronicizarea procesului inflamator în ficat.

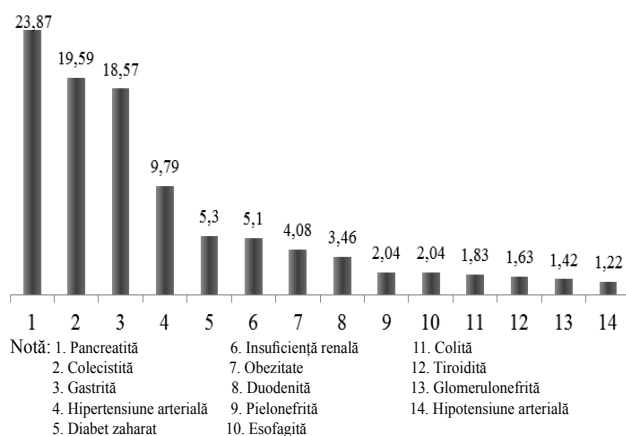


Figura 4. Pondere morbidității prin hepatite virale cronice, asociate cu patologii concomitente (%)

Analizând datele din figura 5, observăm că pe primele poziții se clasează maladiile tractului digestiv. Cu o frecvență mai înaltă (23,87%) se înregistrează pancreatita, în 19,59% cazuri se înregistrează colecistita, iar în 18,57% cazuri se determină gastrita. Celelalte patologii concomitente asociate hepatitelor virale cronice înregistrează valori mai mici de 10%.

Totodată, analiza chestionarelor a scos în evidență unii factorii de risc mai frecvent înregistrați la pacienții cu hepatite virale cronice, cum ar fi: intervenții stomatologice (22,49%), intervenții chirurgicale (21,58%), injecții intravenoase (12,0%), injecții intramusculare (11,7%), relații sexuale și utilizarea comună a obiectelor tăioase (8,2%), transfuzii de sânge sau de componente sangvine (5,77%), perfuzii de plasmă (3,64%), tatuaje (2,88%), manichiură (1,67%), transplant de țesut și organe (1,06%), piercing (0,45%), altele (0,3%).

Concluzii

Studierea particularităților epidemiologice ale morbidității prin hepatite virale cronice la etapa actuală denotă o continuă creștere în dinamica multianuală. Atât incidența, cât și prevalența a sporit de 2,5 ori în cei 11 ani analizați. Prioritar, procesul epidemic include adulții care nu au acoperire vaccinală, atingând valori de 844,9 la 100 000 populație.

În ultimii ani se observă o creștere semnificativă a pacienților cu hepatite virale cronice cauzate de virusul B cu o activitate minimală, fapt ce duce la o evoluție lentă a procesului infecțios spre ciroze hepatice și/sau cancer hepatic primar.

Evoluția hepatitelor virale cronice în mare parte depinde de factori interni ai organismului, cum ar fi comorbiditățile. În majoritatea cazurilor, pacienții au prezentat acuze la patologii concomitente ale tractului gastrointestinal, inclusiv pancreatită.

Bibliografie

1. Prisacari V., Paraschiv A., Spînu C., Holban T. *Hepatite virale parenterale și cirozele hepatice: epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*. Chișinău, 2013, 160 p.
2. *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Ediția II, Chișinău, 2009, p. 39-53.
3. Dumbrava V.-T., Lupașco I., Țurcan S., Harea G. *Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică*. În: *Curierul Medical*, № 3(368), 2010, p. 137-142.
4. Vrînceanu-Beneș A., Iarovoii P. *Dinamica morbidității prin hepatite cronice și prin ciroze hepatice de origine virală B în Republica Moldova*. În: *Curierul Medical*, 2008, p. 18-20.
5. *Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016*.

Angela Paraschiv, dr. med., conf. univ.,
Catedra Epidemiologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022205325; mob. 069060264
E-mail: angela.paraschiv@usmf.md

ROLUL IMUNITĂȚII CELULARE ȘI AL CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN IMUNOPATOGENEZA HEPATITELOR VIRALE B CRONICE LA COPII

Tatiana RABA,
IP USMF Nicolae Testemițanu, Departamentul Pediatrie

Summary

The role of cellular immunity and proinflammatory cytokines in the immunopathogenesis of chronic viral hepatitis B in children

Immunopathogenesis mechanisms of chronic hepatitis B are different fundamentally from those in other viral hepatitis and principled particularities have some properties that are dependent on HBV, the age at which infection occurred and child immunity status. Currently in the world were studied possible ways of becoming infected with HBV, the mechanisms of interaction of the virus with infected host cells, structural and nonstructural viral proteins role in trigger-

ing the immune response and the cells involved in chronic hepatitis B immunopathogenesis. However necessary vision reviewing interaction of immunocompetent cells and their role in persistent HBV infection induced in children and formed a personalized approach based on evidence.

Keywords: chronic hepatitis B, immunopathogenesis, immune response

Резюме

Роль клеточного иммунитета и провоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита В у детей

Имунопатогенетические механизмы формирования хронического гепатита В отличаются принципиально от острого вирусного гепатита и имеют некоторые свойства, которые зависят от HBV, возраста в котором произошло заражение и иммунного статуса ребенка. В настоящее время были изучены возможные пути заражения вирусным гепатитом В, механизмы взаимодействия вируса с инфицированными клетками хозяина, роль структуральных и неструктуральных вирусных белков в запуске иммунного ответа, роль провоспалительных цитокинов участвующих в формировании хронического процесса. Однако сегодня необходимо пересмотреть взаимодействия иммунокомпетентных клеток и их роль в формировании хронического течения инфекции вызванной ВГВ у детей и иметь индивидуальный подход, основанный на доказательных данных.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, иммунопатогенез, иммунный статус

Introducere

În ciuda progreselor semnificative înregistrate în vaccinarea anti-HVB și terapiei antivirale recomandate de protocoalele internaționale pentru copii, hepatita virală B cronică continuă să rămână una dintre problemele grave în medicină. În plan global, astăzi 350-400 de milioane (6%) din populația lumii este infectată cronic cu virusul hepatitei B (VHB). Prevalența infecției cu VHB printre adulți în diferite țări variază de la 0,1% până la 20% [1, 2, 13, 14, 15], iar aproximativ 1 milion de oameni decedează anual din cauza complicațiilor asociate HVB [14, 15]. 10%-30% dintre pacienții cu hepatită virală B cronică au un risc crescut de progresare a procesului inflamator infecțios și a fibrozei hepatice, evoluând spre ciroza hepatică [4, 5, 11]. Fiecare al patrulea pacient adult cu ciroză hepatică virală B, timp de 5-7 ani poate dezvolta decompensarea funcțiilor hepatice, iar în jur de 10% – malignizarea. Ponderea acestor complicații severe și mecanismele imunopatogenetice ale hepatitei virale B cronice la copii rămân puțin cunoscute [3, 9, 12, 13, 19].

Scopul studiului dat a fost determinarea rolului T limfocitelor (CD3) și a subpopulațiilor lor (CD4+, CD8+), al B limfocitelor și a semnificației interleukinelor proinflamatoare IL1 β , INF γ , TNF α în imunopatogeneza hepatitelor virale B cronice la copii.

Material și metode

Au fost incluși în studiu 55 de copii în vârstă de 3-17 ani cu hepatită virală B cronică, spitalizați în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Em. Coțaga, în Institutul Mamei și Copilului, la care a fost examinată imunitatea celulară (CD3, CD4+, CD8+, limfocitele B) prin metoda imunoenzimatică monoclonală (imunolog – d.ș.m. E. Somatii, Centrul medical MedExpert) și nivelul seric al IL1 β , INF γ , TNF α la 6 copii cu ADN VHB pozitiv efectuate în Centrul Controlul bolilor virale a Centrului Național de Sănătate Publică prin metoda ELISA (vicedirector, prof. univ., d.h.ș.m., Laureat al Premiului Național, Om Emerit C. Spânu).

Diagnosticul hepatitei virale B cronice a fost confirmat în baza datelor epidemiologice, clinice, biochimice, imunologice. Nivelul viremiei ADN VHB a fost cercetat prin metoda PCR Real Time (ROTOR Gene6000 CORBETT RESEARCH, Centrul Republican de Diagnostică Medicală, director – d.ș.m. A. Testemițanu). Activitatea morfohistologică a hepatitei virale B cronice în țesutul hepatic prelevat prin biopsie cu acul Menghini (5 copii) a fost apreciată în Laboratorul morfohistologic al Institutului Mamei și Copilului (medic morfopatolog – d.ș.m. V. Petrovici).

Ancheta epidemiologică a inclus date despre antecedenta maladiei date, prezența AgHBs presarcină la mama copilului inclus în studiu, suportarea de către copil a multiplelor manopere parenterale sau a transfuziilor de sânge, a hepatitei virale B acute în antecedentă, prezența AgHBs sau a hepatitei virale B cronice la membrii familiei, precum și alte date ce țin de posibila cale de infectare cu VHB. Rezultatele obținute au fost analizate statistic cu utilizarea testului Student, determinarea valorilor medii și a erorii-standard a mediei. Cazurile cu $p \leq 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

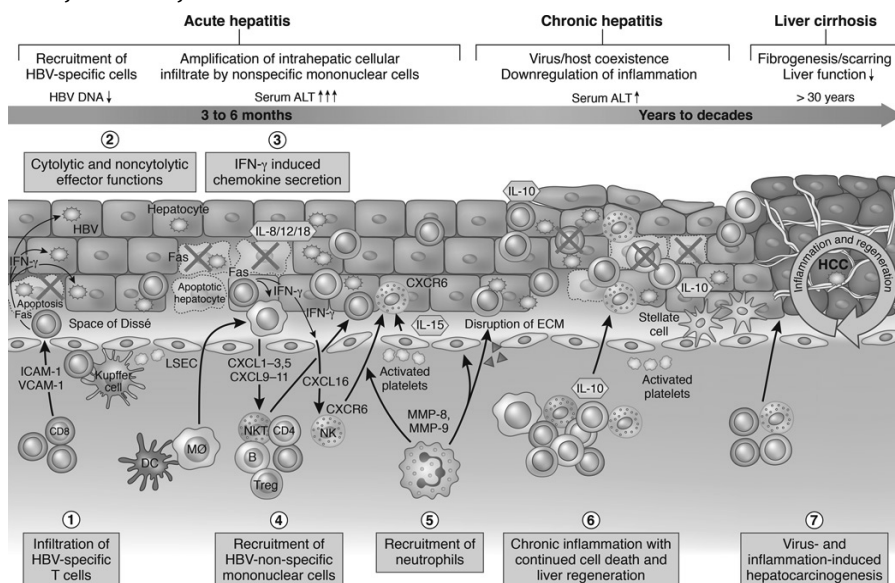
Rezultate obținute și discuții

Studiul efectuat la 55 de copii cu HVBC a demonstrat că în 82% de cazuri vârsta copiilor a fost între 6 și 15 ani, media fiind de 12,8 ani, cu predominare a sexului masculin. Conform anchetei epidemiologice, infectarea copiilor cu VHB în 43,8% cazuri s-a produs cel mai probabil pe cale orizontală (habitual), deoarece AgHBs a fost constatat pozitiv la unul dintre membrii familiei, inclusiv la mamă. Durata medie de cronicizare a infecției cu VHB la copii a fost de $2,7 \pm 0,47$ ani. La 69,5% din pacienții incluși în studiu a fost confirmată faza de viremie cu AgHBe pozitiv și ADN VHB mai mare de 2000 UI/ml. În 52,7% (29) din cazuri a fost constatată starea de imunosupresie, exprimată prin diminuarea limfocitelor T totale (CD3), limfocitelor T helper (CD4+), limfocitelor T citotoxice (CD8+) și a limfocitelor B ($P < 0,01$). Valorile serice ale

interleukinelor proinflamatorii au fost mici la majoritatea celor examinați: TNF α – la 5, IFN γ – la 4, IL1 β – la 4 copii.

Mecanismele imunopatogenetice ale hepatitei virale B cronice au unele particularități ce le deosebesc principal de cele prezente în hepatita virală B acută [1-8,10,16]. VHB pătrunde în organismul copilului, de regulă, prin căi parenterale, dar acesta poate fi inoculat și antenatal (intrauterin) sau vertical, aceasta fiind una dintre particularitățile etiopatogenetice ale infecției cu VHB la copii. Transmiterea VHB vertical de la mama infectată și viremică la făt poate fi realizată prin trei modalități: *ante partum*, prin pasajul transplacentar al virusului; *intra partum*, deoarece în timpul travaliului contracțiile uterine produc microtransfuzii de aproximativ 3 ml de sânge de la mamă la făt, și în timpul expulziei, prin contactul tegumentelor și mucoasei conjunctivale a nou-născutului cu sângele și secrețiile materne infectate; *post partum*, prin alăptarea la sân [1, 2, 3, 9, 13, 18].

Reprezentarea schematică simplificată a factorilor-cheie implicați în patogenia infecției acute și celei cronice cu VHB [12]



O altă particularitate patogenetică a infecției este că VHB nu e citopatic și nu are proprietatea de a afecta direct hepatocitele, iar leziunile hepatice se produc prin mecanism imunologic [2, 10, 11]. Citoliza hepatocitelor este determinată de limfocitele T citotoxice (CD8+) din momentul recunoașterii antigenelor VHB, localizate în interiorul hepatocitelor (vezi figura). În cazul unui răspuns imun insuficient al organismului copilului, distrugerea hepatocitelor infectate se realizează mai puțin activ și nu are loc eliminarea totală a VHB, iar procesul infecțios progresează lent spre cronicizare, cu persistența virusului [11, 12, 16].

Dat fiind faptul că sistemul imun al copilului, până la vârsta de 6-10 ani, este imperfect, în organismul infectat are loc un spectru larg de reacții imune și manifestări clinice determinate de persistența VHB – de la starea de purtător asimptomatic, hepatită acută autolimitată sau fulminantă până la hepatită cronică, cu o evoluție progresivă în timp spre ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular [1, 2, 11, 12].

Răspunsul imun anti-HVB reprezintă un proces complicat de interacțiuni dintre diferite tipuri de celule imunocompetente, fiecare având un rol bine determinat. Limfocitele T helper (CD4+) sunt celule puternice care induc sinteza citokinelor (vezi figura), fiind necesare pentru formarea subpopulației de limfocite T efectoare (CD8+) și stimularea sintezei anticorpilor de către limfocitele B. Celulele T efectoare (CD8+) elimină VHB prin

mecanism citopatic sau necitopatic, inducând diminuarea replicării virale. Concomitent, limfocitele B sintetizează anticorpi ce neutralizează virionii circulanți, astfel prevenind reinfectarea [1, 2, 12, 13]. Răspunsul imun al gazdei include recunoașterea și eliminarea VHB, pe de o parte, și producerea reacțiilor imunopatologice care au drept scop eliminarea virusului și a hepatocitelor infectate, pe de altă parte [1, 2, 12, 13]. Aceste interacțiuni virus – gazdă includ o variație relevantă de expresii clinice ale maladei și explică rolul VHB în inducerea lezării celulelor hepatice și apariția apoptozei, precum și impactul răspunsului imun la terapia antivirală. Eliminarea eficientă a VHB se bazează pe determinanții antigenici virali (AgHBs, preS1, pre-S2, AgHBcor, apariția mutațiilor genice ale VHB și lipsa sintezei AgHBe) și defectele sistemului imun ale gazdei, precum producerea de interferoni proprii, funcționalitatea sistemului celular limfocitar T și B [1, 2, 4, 7]. Activarea mecanismelor imune umorale și celulare apar înaintea leziunilor hepatocelulare induse de VHB [1, 2, 3, 6, 7, 11, 12]. Principalele celule efectoare în declanșarea mecanismelor imune în infecția cu VHB sunt limfocitele T efectoare (CD8+), iar cantitatea insuficientă a acestora întârzie eliminarea VHB, fapt demonstrat experimental pe cimpanzei [4]. Este important de menționat că procesele necroinflamatorii în hepatita virală B cronică sunt dominate de reacțiile imune produse în ficat și nu de cele virus-specifice [1, 2, 12, 13, 16, 19].

Activarea sistemului de citokine proinflamatoare (INF γ , TNF α , IL2) și creșterea

intrahepatică a subpopulațiilor limfocitelor T și B sunt dependente de nivelul replicării VHB [1, 12]. Se presupune că inițial, după infectare, VHB afectează o cantitate mică de hepatocite, ceea ce limitează progresarea infecției. Totodată, se presupune că VHB nu agunge direct în ficat, ci în măduva osoasă sau în alte organe, fapt ce corespunde perioadei de 4-7 săptămâni de aviremie de la momentul infectării. Însă această ipoteză necesită studii mai profunde și argumentare științifică [1, 10, 12, 18].

Concomitent cu cele relatate, a fost demonstrat că în procesul de interacțiune a VHB cu sistemul imun al organismului lipsește producția de INF α și INF β . Aceste citokine au proprietate activă antivirală față de VHB, însă în procesul evolutiv natural de replicare a VHB nu are loc activarea și sinteza lor. Se poate presupune că VHB include mecanismele proprii de apărare pentru a evita identificarea sa de către celulele imunocompetente ale gazdei [1, 12]. La asemenea pacienți, ALT și ASAT sunt în limita normei, lipsește activitatea histologică, iar replicarea virală VHB este foarte înaltă [1, 2, 3, 8, 12].

Cercetările experimentale efectuate pe cimpanzei au demonstrat că, în cazul unei imunități competente a gazdei, după apariția replicării VHB se dezvoltă faza acută a hepatitei virale, cu manifestări clinice tipice, producerea masivă a INF γ , TNF α și expresia limfocitelor T helper (CD4+). În hepatita virală B acută, limfocitele T specifice și NK (killer natural), prin mecanisme indirecte de mediere a INF γ și TNF α pot întrerupe expresia proteinelor virale și replicarea VHB fără distrugerea hepatocitelor infectate [1, 11]. Spre deosebire de infecția acută, în infecția cronică cu VHB are loc o sinteză insuficientă de celule NK, INF γ , TNF α și imunitatea specifică nu poate fi formată, fapt confirmat și în studiul nostru.

Concluzii

În studiile efectuate de noi a fost demonstrat dezechilibrul sistemului T-limfocitar cu imunosupresia semnificativă a limfocitelor T totale (CD3), helper (CD4+), citotoxice (CD8+) și a limfocitelor B în 52,7% (29) de cazuri ($P < 0,01$). Valorile diminuate ale citokinelor proinflamatorii IFN- γ , TNF- α , IL-1 β obținute în studiul nostru la copiii cu HVBC explică prezența unui deficit de sinteză a acestora, cu instalarea imunodeficienței secundare ($P < 0,01$) și incapacitatea de a elimina AgHBe, astfel fiind favorizată cronicizarea.

Reacțiile imune nespecifice cu activarea limfocitelor T helper (CD4+), citotoxice (CD8+), limfocitelor B și a citokinelor proinflamatorii au rolul principal, în imunopatogeneza hepatitelor virale B cronice de a recunoaște hepatocitele infectate cu VHB și de a le distruge, producând leziuni.

Bibliografie

- Balmasova I., Yushchuk N., Mynbaev O. et al. *Immunopathogenesis of chronic hepatitis B*. In: World J. Gastroenterol., 2014; nr. 20(39), p. 14156-14171.
- Baumert T., Thimme R., Weizsäcker F. *Pathogenesis of hepatitis B virus infection*. In: World J. Gastroenterol., 2007, China, nr. 13(1), p. 82-90.
- Bennett N.J. *Pediatric Hepatitis B*. Connecticut Children's Medical Center. American Academy of Pediatrics. Apr., 2014. www.medscape.com.
- Hsiang-Po H., Hong-Yuan H., Chi-Ling C. et al. *Pre-S2 Deletions of Hepatitis B Virus and Hepatocellular Carcinoma in Children*. In: J. Ped. Res., nr. 67, 2010, p. 90-94.
- Liu H.F., Sokal E., Goubau P. *Wide variety of genotypes and geographic origins of hepatitis B virus in Belgian children*. In: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2001; nr. 32, p. 274-277.
- Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. *Hepatology 2014*. 5th Edition. Gilead Sciences Europe, 2014, p. 35-176.
- Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. *Hepatology 2015*. 6th Edition. Gilead Sciences Europe Flying Publisher, p. 655.
- Ni Y.-H., Chang M.-H., Wang K.-J., Hsu H.-Y. et al. *Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma*. In: Gastroenterology, 2004, v. 127, p. 1733-1738.
- Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T. *Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity*. In: Vaccine, 2012, v. 0(12), p. 2212-2219.
- Paganelli M., Stephenne X., Sokal E.M. *Chronic hepatitis B in children and adolescents*. In: J. Hepatol., 2012, v. 57, p. 885-896.
- Pântea V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic și profilaxie)*. Chișinău, 2014, p. 259.
- Rehermann B. *Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells*. In: J. Nat. Med., 2013, v. 19(7), p. 859-868.
- Sokal E., Paganelli M., Wirth S. et al. *Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines*. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (EASL). In: Journal of Hepatology, 2013, v. 59, p. 814-829.
- World Health Organization. *Hepatitis B Fact sheet*. July, 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- WHO position paper on Hepatitis B vaccines. October, 2009. WHO. Summary of Key Points, № 1.
- Жданов К., Лобзин Ю., Гусев Д. и др. *Вирусные гепатиты*. Санкт-Петербург, 2012, с. 26-66.
- Ивашкин В.Т. *Диагностика и лечение гепатита В у взрослых: консенсус экспертов*. В: Инфекционные болезни, № 4, 2013.
- Ключарева А.А. *Диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний печени у детей*. Пособие для практических врачей. Минск, 2001, с. 67
- Крамарев С.А. *Универсальная массовая вакцинация детей раннего возраста – стратегия выбора в профилактике гепатита В*. В: Здоровье ребенка, Киев, 2010, № 4 (25). <http://www.mif-ua.com>.

Tatiana Raba, d.ș.m., conf. univ.,
 Departamentul *Pediatrie*,
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*
 Tel.: 079305818
 E-mail: tatiana.raba@usmf.md

HEMOCROMATOZA EREDITARĂ. CAZ CLINIC

Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO, Gheorghe HAREA,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Hereditary hemochromatosis: Clinic report

Hemochromatosis is an autosomal recessive disease transmitted from parents to children. Analysis of HFE gene mutations contribute significantly to the diagnosis of hereditary hemochromatosis. Based on observations from clinical studies it is estimated that 40-70% of C282Y homozygous genotype will develop clinical signs of iron overload. Homozygous status for this mutation is associated with 60-90% of all cases of hereditary hemochromatosis, while the heterozygous status present in only 3-8% of the cases. Increased serum iron levels require further diagnostic evaluation: assessing ferritin, serum transferrin saturation and ferritin coefficient. The increased level of serum ferritin, saturation ratio requires a genetic test (HFE gene) to exclude hemochromatosis. Early detection and initiation of phlebotomy before development of liver cirrhosis may reduce morbidity and extend life expectancy.

Keywords: hereditary hemochromatosis, serum iron, ferritin, serum transferrin saturation, ferritin ratio, phlebotomy, viral hepatitis

Резюме

Наследственный гемохроматоз. Клинический случай

Гемохроматоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, которое передается от родителей к детям. Исследование мутации генов HFE вносит значительный вклад в диагностику наследственного гемохроматоза. На основании клинических наблюдений в ходе научно-исследовательских испытаний у 40-70% людей с гомозиготным генотипом C282Y могут развиться клинические признаки перегрузки железом. Гомозиготный статус для этой мутации ассоциирован с 60-90% случаями наследственного гемохроматоза и только 3-8% случаев относятся к гетерозиготному статусу. Повышенный уровень сидеремии требует дополнительного исследования уровней ферритина, трансферина и коэффициента сатурации ферритина. Повышение ферритина и коэффициента сатурации нуждается в генетическом тестировании (ген HFE) для исключения гемохроматоза. Раннее диагностирование и выполнение флеботомий до развития цирроза печени может снизить заболеваемость и продлить продолжительность жизни.

Ключевые слова: наследственный гемохроматоз, сывороточное железо, ферритин, трансферин, коэффициент насыщения трансферина, флеботомия, вирусный гепатит

Introducere

Hemocromatoza ideopatică este o formă gravă de boală prin surplus de fier. Hemocromatoza include afecțiunile ereditare însoțite de supraîncărcare cronică cu fier. Aceste afecțiuni se caracterizează prin eritropoieză normală, valori crescute ale saturației transferinei și feritinei și depunerea progresivă a fierului în celulele parenchimatoase ca urmare a unei producții scăzute (dar care este normal reglată) a hormonului peptidic hepatic denumit *hepcidină* [1, 4].

De la descoperirea în 1996 a genei HFE a hemocromatozei ereditare au fost identificate și alte defecte genetice care explică mecanismul și varietatea acestei afecțiuni. Considerată mult timp drept o boală unitară monogenică, hemocromatoza reprezintă, de fapt, o afecțiune poligenică, cu multiple fațete. O teorie recentă se bazează pe axa reglatoare hepcidină-feroportină. Nivelele scăzute de hepcidină determină creșterea exprimării feroportinei (proteina care exportă fierul din celule în circulație) la nivelul enterocitelor intestinale și macrofagelor reticuloendoteliale. În așa mod crește biodisponibilitatea fierului plasmatic, se produce saturarea transferinei și apare în exces fierul nelegat de transferină, care este preluat rapid de către ficat, cord și pancreas – principalele organe afectate de supraîncărcarea cronică cu fier [1, 4].

Baza de date OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) listează 4 tipuri de hemocromatoză ereditară, caracterizate prin mutații genetice diferite. Genele afectate codifică proteine care sunt implicate în căile metabolice relevante pentru sinteza hepatică de hepcidină [7, 9].

Hemocromatoza ereditară de tip 1 reprezintă forma clasică a acestei afecțiuni și este asociată cu mutații ale genei HFE. Populațiile de origine nord-europeană prezintă incidența cea mai mare a hemocromatozei ereditare tip 1 (1 caz la 300 populație). Sexul masculin este afectat mai des decât cel feminin, raportul bărbați:femei fiind de 1,8:1. Boala apare după vârsta de 40 de ani la bărbați și după 50 de ani la femei. Ficatul este principalul organ-țintă, deoarece la nivelul acestuia se depozitează cantitatea excedentară de fier din organism. Fiind netratată, această formă de hemocromatoză poate evolua până la ciroză hepatică, iar un anumit procent din pacienți dezvoltă carcinom hepatocelular. Pancreasul este un alt organ afectat frecvent în contextul hemocromatozei primare. În stadiile incipiente (în absența cirozei), pacienții adesea dezvoltă rezistență la insulină, iar bolnavii cu ciroză prezintă frecvent diabet zaharat insulino-dependent [1, 4].

Hemocromatoza ereditară de tip 2 include cazurile de hemocromatoză juvenilă și prezintă două forme:

- hemocromatoza ereditară juvenilă tip 2A (majoritară), asociată cu o mutație localizată pe cromozomul 1q, unde se află gena HJV sau HFE2 ce codifică hemojuvelina care intervine, probabil, în modularea expresiei hepcidinei;
- hemocromatoza ereditară juvenilă tip 2B (cazuri foarte rare), asociată cu mutația homozigotă a genei HAMP, care codifică hepcidina.

Hemocromatoza juvenilă are o evoluție mult mai severă decât forma clasică a hemocromatozei și devine clinic manifestă la ambele sexe în a doua decadă de viață [2, 5, 6].

Hemocromatoza ereditară tip 3 clinic este similară cu hemocromatoza clasică și include puținele cazuri descrise până în prezent, în asociere cu mutația genei care codifică Tfr2 (receptorul 2 al transferinei). Acest receptor este bine exprimat la nivelul hepatocitelor și mediază preluarea fierului legat de transferină. De asemenea, studiile au sugerat că Tfr2 este un modulator al producerii hepcidinei ca răspuns la acumularea fierului. Valorile hepcidinei au fost scăzute sau chiar absente în majoritatea cazurilor cu mutație homozigotă pentru Tfr2 [5, 6].

Hemocromatoza ereditară tip 4 este asociată cu mutația genei SLC40A1, care codifică ferroportina. Spre deosebire de celelalte tipuri de hemocromatoză are un mod de transmitere autozomal dominant, o evoluție clinică mai blândă, iar din punct de vedere biochimic nivelurile de feritină sunt disproporționat crescute față de saturația transferinei [1, 4].

Formele neclasice ale hemocromatozei, care se deosebesc de cele clasice, frecvent sunt grupate împreună sub termenul „hemocromatoză ereditară non-HFE”. Gena HFE este localizată pe brațul scurt al cromozomului 6 și codifică o proteină similară antigenului de histocompatibilitate HLA din clasa I. Proteina HFE interacționează cu Tfr1 (receptorul 1 al transferinei), facilitând probabil preluarea fierului legat de transferină; de asemenea exercită un posibil efect modulator asupra expresiei hepcidinei.

Cea mai obișnuită mutație în gena HFE are drept rezultat substituția cisteinei cu tirozină în poziția 282 a lanțului de aminoacizi al proteinei HFE (C282Y). Statutul homozigot pentru această mutație este asociat cu 60-90% din toate cazurile de hemocromatoză ereditară, pe când statutul heterozigot – cu numai 3-8% din cazuri. În populația europeană, mutația C282Y apare în forma heterozigotă la 10% și în forma homozigotă la 0,4% din indivizi [2, 4].

Frecvența perturbărilor biochimice (valori crescute ale saturației transferinei și feritinei) la persoanele homozigote pentru mutația C282Y este relativ crescută, dar nu atinge 100%. Totodată, dezvoltarea complicațiilor clinice (ciroză hepatică, diabet zaharat, cardiomiopatie etc.) este redusă, ceea ce

indică faptul că alți factori, cum ar fi cei de mediu, pot influența expresia clinică a hemocromatozei. Pe baza observațiilor din studii clinice se estimează că 40-70% din persoanele cu genotip C282Y homozigot vor dezvolta semne clinice ale supraîncărcării cu fier. Nu este disponibil nici un test care să indice dacă o persoană cu genotip C282Y homozigot va prezenta în viitor semne și simptome clinice [6, 9].

O altă mutație în gena HFE are drept consecință înlocuirea histidinei cu acidul aspartic în poziția 63 (H63D). Această mutație este asociată cu hemocromatoza ereditară, dar efectele sale clinice sunt încă neclare. Statutul homozigot pentru mutația H63D, în absența altor factori modificatori, este insuficient pentru a produce o supraîncărcare cu fier clinic semnificativă. Totuși, heterozigoția compusă pentru C282Y/H63D a fost asociată cu concentrații hepatice de fier crescute. Aproximativ 1-2% din persoanele cu acest genotip vor dezvolta semne clinice ale supraîncărcării cu fier. Deși indivizii cu acest genotip pot prezenta dereglări ale markerilor biochimici, este posibil să nu dezvolte manifestări clinice de hemocromatoză în absența altor factori de comorbiditate: steatoză, diabet sau consum excesiv de etanol. Alela mutantă H63D se întâlnește la circa 22% din europeni [2, 5, 6].

Prevalența hemocromatozei constituie 1 caz la 300 persoane în SUA, însă frecvența cea mai înaltă se atestă la populația europeană – 10%. Incidența necropsică a hemocromatozei ideopatice este evaluată la 3,2 cazuri la 100000 necropsii. Mortalitatea este estimată la 1,7 cazuri – 10000 decese [3].

Simptomatologie clinică

Simptomele apar, în general, atunci când testele hematologice evidențiază acumulare anormală de fier [1]. În organism, fierul are rol în sinteza hematiilor. Valorile normale sunt de 60-160 μg/100 mL la bărbați și de 80-130 μg/100 mL la femei, respectiv 10,6-28,3 μmol/L la bărbați și 6,6-26 μmol/L la femei. Cantitatea de fier se consideră anormală la valori peste 30 μmol/L. Principalele semne sunt oboseala cronică și disfuncția erectilă, urmând durerile articulare și abdominale, scăderea în greutate, poliuria. La nivelul pielii, hemocromatoza produce o colorație metalică și scuame asemănătoare solzilor de pește. Acestea se manifestă la nivelul feței, umerilor, coatelor, genunchilor, organelor genitale. Frecvent apare alopecia parțială, iar unghiile capătă aspect plat și colorație albă. La nivel articular sunt prezente dureri tranzitorii, în special la nivelul articulațiilor metacarpo-falangiene și interfalangiene proximale (44%).

Afectarea hepatică în hemocromatoză se manifestă prin hepatomegalie (65-70%), care evoluează spre ciroză (30-50%) și cancer hepatic. Dereglările

sexuale sunt manifestate prin impotență (45%) și amenoree (5-15%). La nivelul pancreasului, acumularea de fier scade producerea de insulină, ca rezultat se dezvoltă diabetul, manifestat prin colorația pielii, de unde și numele de „diabet bronzat” cauzat de hemocromatoză. Manifestările la nivel cardiac se estimează prin cardiomegalie, tulburări de ritm și, în cele din urmă, instalarea insuficienței cardiace (20-50%). Triada clasică a hemocromatozei ideopatice (ciroză hepatică, diabet zaharat și pigmentarea tegumentelor) apare la concentrația fierului din organism de 20 gr (de 5 ori mai mult decât norma) [1, 4].

Diagnostic

Anamneza și examenul fizic complet sunt primii pași în diagnosticarea hemocromatozei. Se vor lua în calcul afecțiunile din trecut, hemoragiile, transfuziile sau donarea de sânge, maladiile membrilor din familie sau ale rudelor apropiate [1, 3].

Analizele de rutină în diagnosticarea hemocromatozei sunt [7, 10]:

- *Saturația transferinei* (proteină prezentă în serul sanguin, sintetizată de ficat, al cărei rol fiziologic esențial este transportul fierului necesar sintezării hemoglobinei, începând de la celulele intestinale până la (măduva osoasă). Concentrația transferinei în serul sanguin este cuprinsă în mod normal la adult între 2 și 4 g/L. Această valoare scade în caz de hemocromatoză.
- *Nivelul seric al feritinei* (glicoproteină bogată în fier, sintetizată de ficat, care asigură stocarea fierului în acest organ, dar și în splină și măduva osoasă). Feritinemia este mică în cazul curenței de fier și crescută în caz de supraîncărcare, în particular în hemocromatoză.
- *Nivelul seric al fierului* (sideremia $0 > 200$ mg).
- *Indicele fierului hepatic* = conținutul fierului în țesutul hepatic (mmol/g)/vârsta (ani) $> 2,0$.
- *Aprecierea extinderii viscerale*: analizele sangvine pentru depistarea diabetului zaharat sau a maladiilor hepatice (complicații ale hemocromatozei); hemoleucograma, frotiul sangvin, hematocritul; explorarea diabetului zaharat, radiografie osoasă, explorarea endocrină, teste genetice pentru identificarea defectelor genei HFE; biopsia hepatică pentru a cuantifica afectarea hepatică; tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) și nivelul de alfa-fetoproteină (proteina în exces în neoplasmul hepatic).

Cuantificarea feritinei nu este suficientă pentru a detecta hemocromatoza, deoarece ajunge la un nivel ridicat în formele avansate ale afecțiunii. Prezența cantității crescute de fier depozitat în ficat poate fi evidențiată prin analiza RMN, dar trebuie

excluse alte posibile cauze ale nivelului crescut de fier la nivel hepatic, precum talasemia, sindromul inflamator cronic, alcoolismul sau intoxicațiile medicamentoase [7].

Tratamentul hemocromatozei

Tratamentul hemocromatozei constă în efectuarea flebotomiilor săptămânal, timp de 2-3 ani, până când nivelul feritinei scade sub 50 mg/ml, apoi se trece la flebotomii 2-3/an. Programul de flebotomii va fi monitorizat în felul următor: 1 dată/lună determinarea Hb și a hematocritului, la 2 luni – hemograma completă cu trombocite, proteinemie; la 6 luni – sideremie, feritina serică, glicemie, glucozurie; o dată la 2 ani – puncție-biopsie hepatică.

Flebotomia nu poate vindeca complicațiile din stadiile finale, cum ar fi afectarea hepatică, insuficiența cardiacă sau diabetul zaharat, acestea necesitând tratament specific. Se practică terapia cu agenți chelatori: deferoxamină (desferal) – 50 mg/kg corp, doza totală 750-2000 mg/zi. Deferoxamina este produsă de bacteria *Streptomyces pilosus*, are proprietatea de a chelata fierul și de a facilita eliminarea lui din organism. Aceasta acționează prin legarea ionilor liberi de fier din sânge. Deferoxamina este utilizată pentru tratarea intoxicației acute cu fier, în special la copii [3, 8].

Tratamentul complicațiilor include terapia diabetului zaharat, a cirozei hepatice și a insuficienței cardiace, a hipogonadismului și a condrocalcinozei. Pacienților li se recomandă o dietă cu restricția alimentelor bogate în fier: limitarea cărnii și a organelor animaliere, restricția cerealelor și a pâinii, restricția suplimentelor cu vitamina C, excluderea alcoolului, fumatului, a preparatelor de mare (pește, scoici) [3].

Caz clinic

Prezentăm cazul unui pacient internat în secția de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican.

Pacientul de sex masculin, în vârstă de 29 de ani, internat cu diagnosticul de trimitere: hepatită cronică de etiologie virală VHC, faza de reactivare virală, activitate maximală. Hemocromatoză? Se prezintă cu următoarele *acuze*: astenie fizică, fatigabilitate, disconfort periodic în hipocondrul drept, scădere ponderală (7 kg pe parcursul ultimelor luni).

Anamneza bolii: cunoscut cu patologia hepatică din mai 2015, ocazional efectuează testele biochimice, unde se constată citoliză marcată (ALT – 300 U/L, AST – 134 U/L). Ulterior diagnosticat cu anti-VHC pozitiv și confirmat diagnosticul de hepatită cronică virală C, activitate maximală. Pe parcurs, urmează tratament hepatoprotector (silimarină, acid ursodeolic, vitamine), dar fără efect, menținându-se citoliza în limitele de 200 U/L. Este consultat și exami-

nat de către gastroenterolog în vederea inițierii tratamentului antiviral. În examinările efectuate – ARN HCV 13169519 copii/ml (3292379 UI/ml.), genotipul viral 2, Fe seric – 70,7 mkmol/l (N=10,5-28,3). La examinările suplimentare – nivel crescut al feritinei – 1750 ng/ml (N=30-400), coeficientul de saturație a transferinei – 91,36 % (15-45). Spitalizat în mod planic pentru evaluarea diagnosticului și stabilirea tacticii curative.

Datele obiective prezente evidențiază hepatomegalie moderată, consistența ficatului – elastică, marginile rotunjite. *Datele biochimice* atestă prezența sindromului de citoliză: ALT – 306 U/L (N=0-55), AST – 106,9 U/L (N=5-46); markerii autoimuni negativi; markerii virali: HBs Ag negativ, anti-HBs negativ, anti-HBcor sumar negativ, anti-HCV pozitiv. Anti-CMV IgG – 25 (pozitiv>22), anti-CMV IgM 0,20 negativ, anti-EBV IgM 0,20 negativ, anti-EBV IgG 30,0 (pozitiv>22). Markerii tumorali: alfa fetoproteina – 0,4 ng/ml (N=0-10). Cupru în urină – 54,65 mkg/24 ore (N=10-60), ceruloplasmina – 22 mg/dl (15-30). Indicii imunologici umorali: IgG 15,0 g/l (N=6,8-14,45), IgM 0,78 g/l (N=0,32-2,14), IgA 1,29 g/l (N=0,83-4,06). FibroMax: FibroTest – scor 0,1 (F0), ActiTest – scor 0,82 (A3), SteatoTest – scor 0,11 (S0), NachTest – scor 0,25 (N0), AshTest – scor 0 (H0).

Explorările instrumentale: FGDS – gastropatie eritematoasă exudativă. USG abdominală: Ficat LD – 14 cm, LS – 9,3 cm, schimbări difuze în parenchim, CBP – N, v. portă – 10-11 mm, v. lienalis – 70 mm, lien – 11,6 x 5,3 cm. Colecist – dimensiuni normale. Analiza genetică: hemocromatoză ereditară (mutații HFE C282Y/H63D): Mutația C282Y – pozitiv, mutația H63D – negativ. *Comentariu:* s-a identificat un statut homozigot pentru mutația C282Y la nivelul genei HFE.

În baza examinărilor efectuate, s-a stabilit *diagnosticul:* hepatită cronică virală C, genotip 2, faza de reactivare virală (3292379 UI/ml), activitate maximă. Hemocromatoză ereditară (HFE C282Y – homozigot).

Pe parcurs s-a efectuat flebotomie, cu exfuzia a 400 ml ser sangvin. Concomitent a fost indicat tratament hepatoprotector: sol. pentilin 5,0 i/v în perfuzie, sol. heptral 400 mg i/v – 1 dată/zi, ursosan 250 mg 2 caps. seara, sorbenți, pantoprazol 20 mg 1 past./zi – 10 zile. Pacientul a fost externat, cu supravegherea medicului-gastroenterolog, cu următoarele indicații:

- dietă cu restricția alimentelor bogate în fier: limitarea cărnii și a organelor animaliere, restricția cerealelor și a pâinii, a suplimentelor cu vitamina C; excluderea alcoolului, fumatului, a preparatelor de mare (pește, scoici);
- efectuarea flebotomiilor săptămânal timp de

2-3 ani, cu monitorizarea nivelului feritinei (50 mg/ml); efectuarea ulterioară a flebotomiilor de 2-3 ori în an;

- evaluarea biochimică: 1 dată/lună determinarea Hb, a hematocritului; la 2 luni – hemograma completă cu trombocite, proteinemia; la 6 luni – aprecierea sideremiei, feritinei serice, glicemiei, concomitent evaluarea biochimică și imunologică pentru evaluarea hepatitei cronice virale C.

Menționăm că flebotomia nu tratează complicațiile din stadiile finale: ciroza hepatică, insuficiența cardiacă sau diabetul zaharat, acestea necesitând tratament specific.

Discuții

Observațiile generate de studiile clinice au indicat faptul că analiza mutațiilor genei HFE contribuie semnificativ la diagnosticul hemocromatozei ereditare [2]. Depistarea la timp și inițierea flebotomiilor înainte de apariția cirozei poate reduce morbiditatea și poate normaliza speranța de viață. Supraviețuirea până la 10 ani este evaluată la 80%, iar până la 20 de ani – la 50-70%. Supravețuirea este invers proporțională cu volumul fierului din depozite, evaluat după numărul flebotomiilor efectuate. Testul genetic se indică la pacienții care prezintă în mod repetat valori ale saturației transferinei >45%, chiar în absența valorilor crescute ale feritinei [7].

Având în vedere faptul că testul nu detectează toate mutațiile asociate cu hemocromatoza ereditară, ci numai principalele mutații ale genei HFE (hemocromatoza clasică de tip 1), un rezultat negativ nu exclude diagnosticul. În prezența unei suspiciuni clinice se recomandă secvențierea întregii gene HFE și testarea genetică pentru tipurile mai rare de hemocromatoză ereditară 2, 3 și 4.

Screeningul populației generale nu se recomandă datorită penetranței scăzute a mutațiilor HFE. Se recomandă testarea persoanelor cu risc crescut, cum ar fi rudele de gradul I ale pacienților cu hemocromatoză ereditară. Pacienții cu hemocromatoză trebuie să evite consumul băuturilor alcoolice, pentru a nu spori afectarea hepatică, și să nu apeleze niciodată la suplimentele cu fier. Se recomandă vaccinarea împotriva hepatitei B și evitarea administrării paracetamolului și a corticoizilor, din cauza toxicității hepatice [3].

Concluzii

1. Valorile crescute sau scăzute ale hemoglobinei și hematocritului, proteinemia crescută impun necesitatea aprecierii sideremiei.

2. Nivelul crescut de sideremie necesită evaluare suplimentară a diagnosticului: aprecierea feriti-

nei, transferinei serice și a coeficientului de saturație a feritinei.

3. Nivelurile majorate ale feritinei serice și ale coeficientului de saturație necesită testare genetică (gena HFE), pentru excluderea hemocromatozei.

Bibliografie

1. Antonello Pietrangelo. *Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease*. In: The New England Journal of Medicine, June 3, 2004; nr. 350, p. 2383-2397.
2. Bergman J.P., Kemna E.H., Janssen M.C., Jacobs E.M., Stalenhoef A.F., Marx J.J., Swinkels D.W. *Hereditary Haemochromatosis: novel genes, novel diseases and hepcidin*. In: Ned. Tijdschr. Geneesk., 2007, May 19; nr. 151(20), p. 1121-1127.
3. Dumbraва Vlada-Tatiana. *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național*. Chișinău, 2005, p. 319-325.
4. Janssen M.C., Swinkels D.W. *Hereditary Hemochromatosis*. In: Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2009; nr. 23(2), p. 171-183.
5. Hanson E.H., Imperatore G., Burke W. *HFE Gene and Hereditary Hemochromatosis: a HuGE Review*. *Human Genome Epidemiology*. In: Am. J. Epidemiol., 2001, Aug 1; nr. 154(3), p. 193-206.
6. Holmström P., Marmur J., Eggertsen G., Gafvels M., Stal P. *Mild overload in patients carrying the HFE S65C gene mutation: a retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls*. In: Gut, 2002, Nov; nr. 51(5), p. 723-730.
7. Laborator Synevo. *Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate în 2014*. Ref. Type: Catalog. Laboratory Corporation of America. Directory of Services and Interpretive Guide. Hereditary Hemochromatosis, DNA Analysis. www.labcorp.com 2010. Ref Type: Internet Communication.
8. Lee H. J., Lee J., Lee S. K., Kim E. C. *Differential regulation of iron chelator-induced IL-8 synthesis via MAP kinase and NF-kappaB in immortalized and malignant oral keratinocytes*. In: BMC Cancer, 2007, Sep 13, nr. 7, p. 176.
9. www.mayomedicallaboratories.com. *Test Catalog. Hemochromatosis HFE Gene Analysis, Blood*. Ref. Type: Internet Communication, 2009.
10. Zlocha J., Kovács L., Poygayová S., Kupcová V., Durinová S. *Molecular Genetics Diagnostics and Screening of Hereditary Hemochromatosis*. In: Vnitr. Lek., 2006, Jun; nr. 52(6), p. 602-608.

Natalia Taran,

dr. șt. med., cercetător științific superior,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 079257616
E-mail: natalita_taran@yahoo.com

STUDIAREA NIVELULUI SERIC AL CUPRULUI, CERULOPLAZMINEI ȘI CITOCROMULUI P450 ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C, ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC

Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO,
Vlada Tatiana DUMBRAVA, Svetlana MAEV,
USMF Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Copper serum levels, ceruloplasmin and cytochrome P450 evaluation in chronic viral hepatitis C in dependence on the hepatic inflammation activity process

Chronic diffuse liver disease progression caused by hepatitis C virus is modulated by a variety of factors: viral, host factors and external factors. An important role in chronic hepatitis C evolution and progression belongs to the morpho-functional disorders of hepatocytes, caused by activation of lipid peroxidation processes and cascade of metabolic disorders. Increased serum copper, cytochrome P450 and ceruloplasmin levels were found in patients with chronic VHC, versus respective indices in patients from control group. Increasing copper serum levels in patients with chronic viral hepatitis C, with moderate-maximum activity degree of hepatic inflammatory process and its correlation with viral infection phase denotes hypercopperemia involvement in liver damage evolution. A direct correlation between maximum copper level in patients with moderate-maximum activity of hepatic inflammatory process was established in patients with chronic viral hepatitis C, which reflects copper participation in the development of necroinflammatory processes. A direct correlation of cytochrome P450 levels with activity of one of the main liver syndromes was found – cytolytic syndrome, which reflects the immediate reactive response to the liver parenchyma inflammation and the imbalance in the antioxidant protective system of the body.

Keywords: copper, ceruloplasmin, cytochrome P450, hepatic inflammatory process activity, viral infection phase, oxidative stress, lipid peroxidation

Резюме

Изучение сывороточного уровня меди, церулоплазмينا и цитохрома P450 у пациентов с вирусным гепатитом C в зависимости от активности воспалительного процесса

Прогрессирование хронического диффузного заболевания печени, вызванного вирусом гепатита C, обусловлено несколькими факторами: вирусом, иммунным ответом хозяина, экзогенными факторами. Одна из ключевых ролей в прогрессировании вирусного гепатита C принадлежит морфофункциональным нарушениям гепатоцитов, обусловленным активацией перекисного окисления липидов и каскадом метаболических нарушений. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом выявлены повышенные уровни меди, цитохрома P450 и церулоплазмينا в крови по сравнению с группой контроля. Повышение сывороточного уровня меди у пациентов с ХВГ C с умеренно-максимальной степенью активности печеночного воспалительного процесса и его корреляция с

фазой вирусной инфекции отражает его участие в поражении печени. У пациентов с ХВГ С выявлена прямая корреляционная связь между максимальным уровнем меди и умеренно-максимальной степенью активности печеночного воспалительного процесса, что отражает его непосредственное вовлечение в развитие воспалительных реакций. Выявлена прямая корреляционная связь цитохрома P450 со степенью активности печеночного воспалительного процесса, что отражает реакцию немедленного ответа на воспалительный процесс в паренхиме печени и дисбаланс в системе антиоксидантной защиты организма

Ключевые слова: медь, церулоплазмин, цитохром P450, активность печеночного воспалительного процесса, фаза вирусной инфекции, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов

Introducere

Infecția cu virusul hepatic C (VHC) reprezintă una dintre principalele cauze ale bolilor cronice hepatice la nivel mondial. Se estimează că 3% de populație (circa 170 mil.) sunt infectați cu VHC și la 80-90% din ei se dezvoltă boala cronică a ficatului [1, 5]. HCV C reprezintă 64% din totalul hepatitelor cronice. În funcție de prezența cofactorilor, de la 10% până la 40% din pacienții cu infecție cronică cu VHC vor dezvolta ciroză. Moartea legată de complicațiile cirozei poate avea loc la o incidență de aproximativ 4% pe an, în timp ce carcinomul hepatocelular apare la o incidență de 1-5% pe an.

Principalele variabile ce intervin în evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice sunt vârsta bolnavului, sexul, modalitatea de infectare (mai frecvent posttransfuzional) și prezența cofactorilor (consumul de alcool, starea imună a gazdei).

Progresarea bolii hepatice induse de virusul hepatitic C este modulată de o multitudine de factori: factori *virali* (încărcătura virală și genotipul), factori *ai gazdei* (vârsta de contractare a infecției > 40-55 de ani, sexul masculin, starea imună, factorii genetici) și factori *exogeni* (abuzul de alcool) [1, 5]. De rând cu acestea, un rol important în progresarea hepatitei cronice virale C aparține dereglărilor morfofuncționale ale hepatocitelor, provocate de activarea proceselor de peroxidare a lipidelor, precum și de cascada dereglărilor metabolice, printre care atrag atenția dereglările homeostaziei macro- și microelementelor [3, 4, 6]. Unele microelemente (în special cuprul), fiind esențiale pentru organismul uman, pot avea acțiune prooxidantă și profibrogenetică, în situațiile când depășesc concentrațiile optime [4, 6, 7].

Stresul oxidativ (SO), alături de procesele imunologice, este la etapa actuală din ce în ce mai mult incriminat în patogeneza infecțiilor cu virusuri hepatice [3, 4, 8]. Implicarea SO în patogeneza hepatopatiilor cronice cu diverse etiologii (virală,

inflamatorie, autoimună, alcoolică, toxică, medicamentoasă, metabolică, ciroza hepatică și transplantul hepatic) este deja bine cunoscută, argumentată prin multiple studii experimentale și clinice [3, 4, 8]. Leziunile hepatice au constituit una dintre primele dovezi ale implicării SO în patogeneza diferitor afecțiuni.

Hepatita cronică virală C se caracterizează printr-un stres oxidativ sistemic, cauzat posibil prin combinarea efectelor inflamației cronice, a supraîncărcării hepatice cu fier, leziunilor hepatice și proteinelor codate ale VHC [2, 9]. Producția crescută de specii reactive ale oxigenului și nitrogenului, împreună cu scăderea apărării antioxidante, promovează dezvoltarea și progresarea complicațiilor hepatice și extrahepatice ale infecției VHC [2, 7, 9, 10].

Mecanismele de apărare antioxidantă la nivel hepatic se bazează pe acțiunea complexă a mai multor factori. Antioxidanții (AO) hepatici intervin în contracararea diverselor verigi fiziopatogenetice hepatice (fagocitoza, apărare nespecifică antimicrobiană, reglarea imună, fibrogeneza și ciroza hepatică, hepatocarcinogeneza, ciroza biliară primitivă și alte boli colestactice).

Cuprul (Cu) are un rol important în organismul uman, fiind indispensabil pentru acțiunea unor enzime implicate în: *respirația celulară, apărarea antioxidantă, sinteza de neurotransmițători, homeostazia fierului, formarea pigmentilor, biosinteza peptidelor și a țesutului conjunctiv*. De asemenea, este cofactor esențial unui număr mare de proteine implicate în reacțiile de oxidoreducere (citocromoxidaza, monoaminoxidaza, tirozinaza și superoxidismutaza) [4, 6, 7].

Hipercupremia poate fi un inductor ai oxidării peroxistice a lipidelor, provocând ruperea ADN-lui, participă în mutageneză și cancerogeneză [4, 6, 7]. Acumularea excesivă sau eliminarea intensă a Cu generează producerea speciilor reactive de oxigen, care crește riscul potențial de afectare a structurii proteinelor tumor-supresive. Din această cauză are loc frânarea apoptozei celulelor supuse mutațiilor, care în consecință favorizează cancerogeneza [7, 8, 9].

Hipercupremia a fost postulată de unii autori ca un criteriu de prognostic nefavorabil în evoluția spre ciroză hepatică. În calitatea sa de prooxidant, hipercupremia catalizează procesul de formare a radicalilor liberi și declanșează procesul de oxidare peroxidică a lipidelor [7, 8, 9]. Aceasta provoacă deteriorarea membranei plasmatică și a membranei mitocondriilor, dereglarea funcționării ADN-ului și a proteinelor, scăderea concentrației de antioxidanți. Dialdehidul malonic, format în urma oxidării peroxistice a lipidelor, stimulează sinteza colagenului, favorizând astfel procesul de fibrogeneză [7, 13, 14].

Ceruloplasmina este o proteină multifuncțională cu rol în *homeostazia cuprului și cu rol de reactant*

de fază acută în procesul inflamator, ce apără membranele lipidice de oxidarea peroxidică [7, 10].

Ceruloplasmina este o alfa 2-globulină ce conține cupru. Aproximativ 70% din cuprul seric total este transportat de ceruloplasmină. Sinteza acesteia are loc în hepatocite, la o rată zilnică de 6 mg/kg corp. Incorporarea cuprului în ceruloplasmină (până la maxim 8 atomi de cupru/moleculă) se produce în cursul sintezei hepatice a acestei proteine. După preluarea cuprului, ceruloplasmina migrează către țesuturile utilizatoare de cupru, unde acesta este eliberat, iar proteina este catabolizată.

Ceruloplasmina are rol de antioxidant ce acționează extracelular, asigurând îndepărtarea speciilor reactive ale oxigenului generate de leucocite, în cadrul proceselor inflamatorii sau degenerative [7, 8, 10]. Concomitent cu alte proteine fixatoare de metale (transferina, lactoferina), ceruloplasmina reduce concentrația metalelor de tranziție, inhibând astfel participarea acestora la catalizarea unor reacții ce generează specii reactive ale oxigenului.

Primele structuri biochimice ce reacționează la prezența sau lipsa oxigenului în celulă sunt citocromoxidaza, **citocromul P450**, Hb și Mb. Anume aceste proteine pretind la rolul de senzori ce determină gradul de hipoxie sau de aprovizionare celulară cu oxigen [7, 8, 10]. Una dintre particularitățile esențiale ale enzimelor citocromului P450 este oxidarea unui număr enorm de substraturi naturale și practic toate xenobioticele. Concomitent cu pătrunderea în organism a xenobioticelor, are loc inducția sistemelor monooxigenazice, cu sporirea concentrației de citocrom P450 în hepatocite și creșterea activității reacțiilor enzimatice [11, 12]. Biotransformarea xenobioticelor îndeplinește un rol-cheie în mecanismele de adaptare a organismului la factorii mediului înconjurător [11, 12, 13]. Xenobioticele, pătrunzând în organismul uman, produc inducția sistemului microzomal monooxigenazic, ca urmare are loc majorarea concentrației citocromului P450 în hepatocite, cu mărirea activității reacțiilor enzimatice [11, 14].

Diverse procese fiziologice și patologice ale organismului influențează nivelul citocromului P450 hepatic [9, 11, 12]. Deoarece reacțiile de oxidare microzomală cel mai activ decurg în ficat, se presupune că pentru organul dat microzomele servesc ca sursă de bază a metaboliților activi de oxigen. Producerea metaboliților activi de oxigen de către citocromul P450 activează procesele de peroxidare lipidică, ce duc la lezarea hepatocitelor [11, 12]. Capacitatea citocromului P450 de generare a metaboliților activi de oxigen permit de a considera această clasă de enzime în calitate de reglatori importanți ai multor funcții celulare și procese patologice. Acțiunea distructivă și reglatoare a monooxigenazelor are un

mare impact în diverse forme de hepatite și fibroze hepatice, procese inflamatoare [11, 12, 13]. În afecțiunile inflamatoare este dereglat echilibrul dintre procesele pro- și antioxidative. Dacă procesul este nedirijat, are loc deprimarea funcției monooxigenazice a citocromului P450, iar adaptarea la hipoxie mărește activitatea sistemelor monooxigenazice care conțin citocrom P450 [11, 13, 14].

Deprimarea acestei funcții este realizată prin mai multe căi: interferoane, interleukine, activarea sistemului reticulo-endotelial, peroxidarea lipidică. Sistemul citocromului P450 are un rol esențial în menținerea homeostaziei chimice a mediului intern al organismului, participând la biotransformarea oxidativă a compușilor chimici și a moleculelor bioreglatoare endogene – a endobioticelor [11, 13, 14]. Actualmente, în condițiile influenței agresive a xenobioticelor asupra organismului uman, această problemă prezintă un interes deosebită.

Patologia hepatică este astăzi una dintre preocupările majore ale serviciului național de ocrotire a sănătății, deoarece datele statisticii demonstrează creșterea continuă atât a incidenței, cât și a prevalenței hepatitelor cronice virale în Republica Moldova în ultimii ani [4, 6, 7, 11]. Aprecierea factorilor ce contribuie la persistența infecției virale VHC și la cronicizarea ei este actualmente o problemă discutată pe larg de către cercetătorii din întreaga lume [1, 3, 4, 5]. Este importantă identificarea factorilor și a criteriilor ce pot să prezică evoluția fibrogenetică în HCV C, pentru a aprecia prognosticul și strategia corespunzătoare de tratament [4, 6, 7].

Scopul lucrării a fost studierea nivelului seric de Cu, citocrom P450 și antioxidanți hepatici (ceruloplasmina) la pacienții cu hepatită cronică virală C, în funcție de gradul de activitate a procesului inflamator hepatic și faza infecției virale.

Material și metode

Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican (Chișinău, Republica Moldova). Lotul de studiu a fost constituit din 102 pacienți cu hepatită cronică virală C (HCV C) din diferite localități ale republicii: 56,9% (58) femei și 43,1% (44) bărbați, cu vârsta medie de $42,21 \pm 2,04$ ani. Lotul-martor a fost alcătuit din 30 de persoane practic sănătoase – 50% (15) femei și 50% (15) bărbați, cu vârsta medie de $36,19 \pm 2,56$ ani, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale, a bolilor sistemului cardiovascular și țesutului conjunctiv, a patologiei renale, a dereglărilor autoimune și endocrine.

Repartizarea bolnavilor s-a efectuat în funcție de faza infecției virale și gradul de activitate a procesului patologic hepatic (în baza sindromului

de citoliză). Caracteristica clinică a bolnavilor a fost făcută în baza următoarelor sindroame clinice: astenovegetativ, dispeptic, algic, precum și în baza simptomelor: hepatomegalie, splenomegalie, semne de hipertensiune portală (apreciate prin criterii dopplerografice).

Acest studiu urmărește determinarea concomitentă a concentrației serice de *Cu*, *citocrom P450* și *a antioxidanților hepatici (ceruloplazmina)* la pacienții cu HCV C. Dozarea *cuprului* în serul sangvin a fost determinată prin metoda colorimetrică cu ajutorul seturilor de reagenți ale Firmei *ELITEH* (Franța), conform instrucțiunilor anexate la test. Determinarea concentrației de *citocrom P450* s-a efectuat prin metoda de apreciere a activității p-hidroxilazei după N. Orihovici (1993). Concentrația serică a *ceruloplazminei* a fost determinată prin metoda colorimetrică, descrisă de V. Kolb, V. Kamîșnikov (1984).

Rezultate și discuții

În rezultatul studiului s-au constatat valori semnificativ crescute ale *cuprului* ($39,29 \pm 2,08 \mu\text{mol/l}$), comparativ cu indicii analogici atestați la persoanele sănătoase ($15,96 \pm 0,70 \mu\text{mol/l}$, $t=10,63$, $p<0,001$). Au fost determinate concentrații mai sporite de *cupru* la pacienții cu grad moderat-maxim ($47,52 \pm 4,84 \mu\text{mol/l}$) al activității procesului inflamator hepatic versus indicii respectivi atestați la pacienții cu grad minim ($36,78 \pm 2,23 \mu\text{mol/l}$) de activitate a procesului inflamator hepatic ($p<0,05$). De asemenea, se atestă o concentrație serică crescută de cupru ($41,64 \pm 2,71 \mu\text{mol/l}$) în faza de reactivare a infecției VHC versus indicii similari din lotul-martor ($15,96 \pm 0,70 \mu\text{mol/l}$), ($p<0,001$). Totodată, la pacienții cu faza de reactivare a infecției virale C, valorile *cuprului* seric s-au relevat mai sporite ($41,64 \pm 2,71 \mu\text{mol/l}$), comparativ cu indicii similari atestați la pacienții cu faza latentă a infecției virale ($34,98 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$), $p<0,05$.

Determinarea concentrației de *antioxidanți hepatici* în serul bolnavilor cu HCV C a relevat nivel evident crescut de *ceruloplazmină* ($180,42 \pm 4,50 \text{ mg/l}$) versus datele similare la persoanele din lotul-martor ($116,42 \pm 2,66 \text{ mg/l}$, $t=12,24$, $p<0,001$). Concentrația serică de *ceruloplazmină* atestă valori crescute atât la pacienții cu grad moderat-maxim ($190,66 \pm 11,30 \text{ mg/l}$) de activitate a procesului inflamator hepatic, cât și la cei cu grad minim ($176,30 \pm 4,66 \text{ mg/l}$) de activitate, versus indicii respectivi la persoanele sănătoase ($116,42 \pm 2,66 \text{ mg/l}$, $p<0,001$, $p<0,001$). Cercetarea nivelului de *ceruloplazmină* a relevat valori crescute ale acesteia atât în faza de reactivare virală ($178,66 \pm 5,45 \text{ mg/l}$), cât și în faza latentă a infecției VHC ($183,65 \pm 8,10 \text{ mg/l}$), versus indicii respectivi înregistrați la persoanele sănătoase ($116,42 \pm 2,66 \text{ mg/l}$), ($p<0,001$, $p<0,001$).

Concentrația de *citocrom P450* ($32,56 \pm 1,21 \text{ mu/l}$) de asemenea s-a dovedit a fi mai sporită față de valorile respective înregistrate la persoanele sănătoase ($12,08 \pm 3,34 \text{ mu/l}$, $t=5,76$; $p<0,001$). Au fost determinate concentrații crescute de *citocrom P450* ($33,98 \pm 3,93 \text{ mu/l}$) atât la bolnavii cu grad minim de activitate ($33,98 \pm 3,93 \text{ mu/l}$), cât și la cei cu grad moderat-maxim de activitate ($29,09 \pm 3,87 \text{ mu/l}$), versus datele similare atestate la persoanele din lotul-martor ($p<0,001$, $p<0,01$). La bolnavii cu HCV C, valoarea *citocromului P450* s-a determinat de asemenea majorată, atât în *faza de reactivare* a maladiei ($32,87 \pm 5,72 \text{ mu/l}$), cât și în *faza latentă* a infecției ($32,15 \pm 7,92 \text{ mu/l}$), versus valorile similare atestate la persoanele sănătoase ($p<0,001$, $p<0,01$). Studiul efectuat a relatat interconexiuni directe ale concentrației de *citocrom P450* ($r_{xy}=0,33$) cu gradul de activitate a procesului inflamator hepatic, care, probabil, se explică printr-o reacție compensatoare de adaptare, ca răspuns la acțiunea combinată a virusurilor și a factorilor de mediu.

Sursele din literatura de specialitate relatează că și conținutul majorat de enzime al sistemului de *citocrom P450* în rezultatul inducției cauzează o producere excesivă de metaboliți toxici [8, 9, 11]. Generarea formelor active de oxigen de către *citocromul P450* poate fi o cauză de lezare a hepatocitelor, prin formarea radicalilor liberi și dezvoltarea cirozei hepatice [4, 7, 11]. Așadar, procesele inflamatoare provoacă perturbări în mecanismele de protecție a organismului, dereglând echilibrul dintre procesele pro- și antioxidante [4, 6, 7, 11].

Nivelul crescut de cupru în faza de reactivare a infecției versus pacienții cu faza latentă ($p<0,05$) sugerează că nemijlocit VHC este implicat în dereglarea homeostaziei *cuprului*. Iar determinarea nivelului crescut de cupru la pacienții cu grad moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic, comparativ cu cei cu gradul minim ($p<0,05$), ne permite să considerăm că nivelul sporit de cupru este provocat de procesul necroinflamator la acești pacienți.

O altă disfuncție indusă de *cuprul acumulat* în exces în HCV C este disfuncția mitocondrială. La nivelul hepatocitelor, disfuncția lanțului respirator mitocondrial determină activarea rapidă a mecanismelor care duc la apoptoză [4, 6, 7]. Interceptarea terapeutică a uneia dintre verigile patogenetice ale acestui proces ar putea avea consecințe directe asupra evoluției clinice a pacienților cu HCV C. Mecanismul toxicității *cuprului* este unul complex. *Cuprul* poate spori permeabilitatea celulară, poate inhiba enzimele intracelulare. Totodată, ionii de cupru pot provoca tumefierea mitocondriilor și pot inhiba consumul de oxigen, având drept rezultat degenerarea celulară [4, 6, 7].

Distribuția Cu și activitatea ceruloplasminei în serul sangvin pot fi parametri adiționali cu o valoare predictivă pentru răspunsul la terapia antivirală la pacienții cu HCV C.

Concluzii

1. La pacienții cu hepatită cronică virală C s-au determinat nivele serice crescute de cupru, citocrom P450 și ceruloplasmă, versus indicii respectivi la persoanele din lotul-martor.

2. Creșterea nivelului seric de Cu la pacienții cu hepatită cronică virală C cu grad moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic și corelarea acestuia cu faza infecției virale denotă implicarea hipercupremiei în dezvoltarea leziunilor hepatice

3. La pacienții cu hepatită cronică virală C s-a stabilit o corelație directă între nivelul maxim de cupru și gradul moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic (conform indicilor sindromului citolitic), ceea ce reflectă implicarea Cu în dezvoltarea proceselor necroinflamatorii

4. A fost determinată o corelație directă a citocromului P450 cu gradul de activitate a sindromului patologic hepatic (conform sindromului citolitic), fapt ce denotă răspunsul imediat la procesul inflamator și dezechilibrul din sistemul antioxidant de protecție a organismului.

5. Nivelurile crescute de Cu, ceruloplazmină și citocrom P450 reflectă perturbările ce au loc în sistemul antioxidant de protecție, provocând activarea proceselor de peroxidare a lipidelor, prin aceasta favorizând progresarea procesului inflamator hepatic.

Bibliografie:

1. Bancilă I. *Epidemiologia infecției cu virusul hepatitic C*. În: Actualități în hepatita C. (sub redacția: Gheorghe L., Gheorghe C.). București: Celsius, 2006. p. 1-13.
2. Barera G. *Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy*. In: International Scholar Research Network (ISRN) Oncol., 2012, p. 21
3. Boesecke Gh., Jan-Christian Wasmuth. *Hepatitis C*. In: S. Mauss, Th. Berg et. al. Hepatology, 2015, p. 50-61.
4. Dumbrava V-T., Maev S. *Microelementele și enzimele antioxidante la pacienții cu hepatită cronică virală C*. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în Medicina internă. Chișinău, 2009, vol. 3. p. 116-120.
5. *EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. In: Journal of Hepatology, 2015, vol. 63. j199–236-<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>
6. Lupașco I., Maev S., Dumbrava V.T. *Features of copper homeostasis in patients with chronic hepatitis C*. In: Falk Workshop: Liver and Pancreatic Diseases: Consequences of Chronic Alcoholic Consumption. Freiburg (Germany), 2010, p. 41.
7. Maev S. *Dereglările homeostaziei macro- și microelementelor la bolnavii cu hepatită cronică virală C*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2011, 122 p.

8. Marisa Repetto, Jimena Sempine, Alberto Boveris. *Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination*. Cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38477.pdf. 2012.
9. Piccoli C. et al. *HCV infection induces mitochondrial bioenergetic unbalance: causes and effects*. In: Biochim Biophys Acta., 2009, vol. 1787(5), p. 539-546.
10. Shukla N. et al. *Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor?* In: Atherosclerosis, 2006, vol. 32, p. 345-353.
11. Taran N. *Unele particularități clinico-paraclinice în hepatitele cronice virale în dependență de conținutul nitriților și nitraților în organism*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2009, 150 p.
12. Арчаков А. И., Лисица А. В. *Цитохромы P450, лекарственная болезнь и персонафицированная медицина*. В: Клиническая медицина, 2008, № 2, с. 4-8.
13. Асанов Э. О., Беликова М. В. *Возрастные особенности интенсивности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при гипоксическом стрессе*. В: Проблемы старения и долголетия, 2006, том 15, № 4, стр. 285-290.
14. Кузнецова Е.Е. и др. *Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах*. 2007, т. 4(56), с. 170-180. Иркутск: НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН.

Natalia Taran, dr. șt. med., cercet. șt. superior,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079257616
E-mail: natalita_taran@yahoo.com

APORTUL METODELOR IMAGISTICE NEINVAZIVE ÎN PREDICȚIA EVOLUȚIEI CIROZEI HEPATICE ȘI A HIPERTENSIUNII PORTALE ASOCIATE

Carolina ȚÂMBALĂ,
USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra Radiologie și Imagistică

Summary

Contribution of non-invasive imaging methods in prediction of liver cirrhosis evolution and associated portal hypertension

The diagnosis by non-invasive methods of liver cirrhosis and portal hypertension is a difficult issue and a subject of continuing research of liver pathology. The present study aims to assess the contribution of imaging methods in prediction of liver cirrhosis evolution and associated portal hypertension (PHT) and highlighting the importance of color duplex Doppler ultrasound. In the period 2012-2014 in the Department of Internal Medicine, Gastroenterology discipline, Clinical Republican Hospital were investigated

222 patients diagnosed with liver cirrhosis associated with PHT. Main group were 111 patients, investigate by complex biological and clinical imaging, including ultrasound doppler duplex color. The control group comprised 111 patients, examined to two-dimensional ultrasound, endoscopy upper gastrointestinal, hepato-lienal scintigraphy and 28 patients received computed tomography angiograph regime. Study results found similar diagnostic accuracy of ultrasound Doppler and color duplex tomoangiografy in confirmation of cirrhosis (D_{MH} 1.8, $p=0.17596$), valuing complex diagnostic approach to patients with chronic liver disease.

Keywords: cirrhosis, portal hypertension, non-invasive methods, tomoangiografy

Резюме

Вклад неинвазивных методов визуализации в прогнозировании цирроза печени и портальной гипертензии

Диагностика неинвазивными методами цирроза печени и портальной гипертензии является сложной проблемой и объектом непрерывных научных исследований в области патологии печени. Настоящее исследование направлено на оценку методов визуализации, их вклада в прогнозировании цирроза и портальной гипертензии, подчёркивая важность дуплексной доплерографии. В период 2012-2014 годов в Департаменте внутренней медицины, дисциплина гастроэнтерология, Клинической Республиканской больницы исследовали 222 пациентов, диагностированных с портальной гипертензией, связанной с циррозом. Основную группу составили 111 пациентов, обследованных с помощью цветного дуплексного картирования с определением количественных параметров на артериальном и на венозном руслах. Контрольную группу составили 111 пациентов, которые были обследованы ультразвуком, фиброгастроскопией, сцинтиграфией, и 28 пациентов – компьютерной томографией в режиме ангиографии. Результаты показали информативность цветового дуплексного сканирования сопоставимые с томографией (D_{MH} 1.8, $p=0.17596$), что делает обоснованным использование комплексного диагностического подхода к пациентам с хроническими заболеваниями печени.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, неинвазивные методы, компьютерная ангиотомография

Introducere

Stadiile avansate ale cirozei hepatice (CH) și complicațiile tardive ale hipertensiunii portale (HTP) nu prezintă dificultăți pentru diagnostic. Modificările timpurii însă se diagnostichează mult mai dificil, deoarece nu există semne caracteristice timpurii. Depistarea minuțioasă a manifestărilor timpurii este extrem de importantă pentru alegerea tacticii de tratament [1, 4, 12].

Metodele de diagnostic sigure, ce țin atât de morfologia hepatică, cât și de estimarea severității hipertensiunii portale, rămân până în prezent biop-

sia hepatică și măsurarea gradientului de presiune în venele hepatice (GPVH), alcătuind standardul de aur în diagnosticul hepatopatiilor difuze [8, 9, 10]. Valoarea de diagnostic și prognostic a acestor metode este semnificativă, dar aplicabilitatea lor rămâne totuși limitată și sunt utilizate mai mult în studii de cercetare, cu scopuri academice.

Diagnosticul prin metode neinvazive al cirozei hepatice și HTP este o problemă dificilă și subiectul studiilor științifice în patologia hepatică până în prezent [2, 3, 5]. Gama mare de metode imagistice care pot aduce repere semnificative de diagnosticare și de prognostic include: elastografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, endoscopia digestivă superioară, ecografia coventțională și dopplerografia duplex, scintigrafia hepatosplenică. Ponderele acestor metode în utilizarea cotidiană depinde atât de acuratețea lor, cât și de aspectul economic [6, 7, 11].

Scopul acestui studiu este evaluarea aportului metodelor imagistice neinvazive în predicția cirozei hepatice și a hipertensiunii portale asociate, cu evidențierea ponderii ecografiei doppler duplex color.

Material și metode de cercetare

În perioada 2012-2014, în Departamentul *Medicină Internă*, disciplina gastroenterologie, al Spitalului Universitar Clinic Republican au fost investigați 222 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică asociată cu hipertensiune portală, dintre care 111 au alcătuit lotul de bază, fiind investigați complex clinico-biologic și imagistic, inclusiv prin ecografie doppler duplex color, și 111 pacienți au alcătuit lotul de control, care au fost examinați prin ecografie bidimensională, endoscopie digestivă superioară, scintigrafie hepatolienală și 28 pacienți au beneficiat de tomografia computerizată în regim de angiografie. Vârsta medie a pacienților din lotul de bază a constituit 48.4 ± 4.7 ani, ce nu s-a deosebit semnificativ de vârsta celor din lotul de control – 53.7 ± 4.7 ani ($p < 0.05$).

La prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate un șir de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice: estimarea parametrilor și verificarea ipotezelor statistice s-au efectuat prin calcularea erorilor, a criteriului „t” și a gradului de veridicitate „p”; prezentarea datelor statistice a fost realizată prin procedee tabelare; au fost calculați indicatorii de sensibilitate, specificitate, raporturile de probabilitate pozitive și negative, intervalele de încredere, aria de sub curbele ROC (AUROC).

Rezultate obținute

O examinare vastă hemodinamică funcțională prin ecografie doppler duplex color, cu determina-

rea parametrilor velocimetriци pe versantul arterial și cel venos, a fost efectuată pacienților din lotul de cercetare. Utilizând tehnologiile dopplerografice color și spectral am determinat la 107 pacienți din 111 (96%) indicatori hemodinamici caracteristici, ce ne-au permis identificarea prezenței cirozei hepatice și HTP asociate. Ecografia convențională de care au beneficiat pacienții din lotul de control a permis o depistare mai joasă, alcătuiind 75% în diagnosticarea cirozei hepatice (84 bolnavi din 111) și 72% (80 pacienți din 111) în confirmarea prezenței HTP.

Majoritatea persoanelor din grupul de cercetare au prezentat contur microboselat al ficatului 61 (55.0%±4.72), iar la 50 pacienți (45.0%±4,72) s-a vizualizat un contur boselat ce caracterizează arhitectura denaturată în maladia hepatică cronică. Structura ficatului s-a caracterizat prin aspect variat: microgranulară în 37 (33.3%±4.47) cazuri, macrogranulară în 19 (17.1%±3.58) cazuri; mixtă a fost stabilită la 41 (36.9%±4.58) de pacienți. În 14 (12.6%±3.15) cazuri, structura hepatică a fost apreciată nodulară, fapt care a cerut diagnostic diferențiat cu leziunile de volum și investigații suplimentare. Splenomegalia cu aspect al parenchimului omogen a fost prezentă la majoritatea pacienților, oscilând de la 45 cm² până la 236 cm², fiind un semn sensibil, dar nu și specific pentru HTP asociată cirozei hepatice.

Dopplerografia în regim color a evidențiat prezența colateralelor portosistemice în diverse bazine vasculare, și doar în 12 cazuri (10.8%±2.9) ectaziile venoase nu au putut fi vizualizate. Un număr mare de indicatori hemodinamici determinați prin analiza curbei spectrale dopplerografice a permis detectarea devierilor vasculare și în stadiile compensate ale cirozei hepatice, completând tabloul morfologic. Astfel, ecografia doppler duplex color are o informativitate mai mare, comparativ cu ecografia bidimensională (figura 1) pentru prognosticul cirozei hepatice (RP-8.6, p<0.001) și al HTP (RP-10.4, p<0.001).

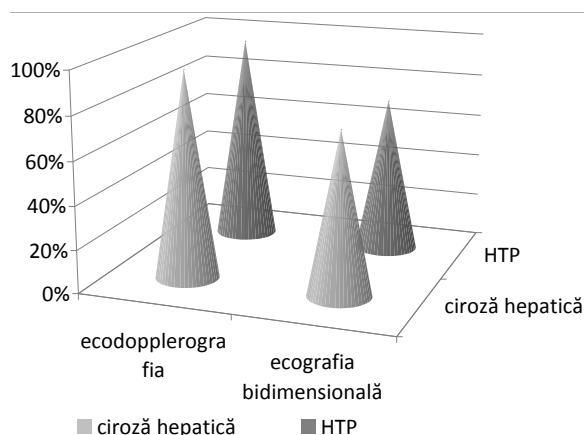


Figura 1. Analiza comparativă a ecografiei bidimensionale și ecodopplerografiei

Informație de diagnostic importantă oferă endoscopia digestivă superioară, fiind indicată pentru identificarea prezenței și evaluarea gradului de severitate al varicelor esofagiene (VE), precum și în calitate de metodă de tratament utilizată în evaluarea hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică.

În studiul prezent, gradul varicelor esofagiene, determinat prin endoscopie digestivă superioară, s-a distribuit în următorul mod: gradul I – 35 de cazuri (31.5%), gradul II – 24 (21.6%), gradul III – 13 (11.7%); absența în 32 de cazuri (28,8%). Astfel, am determinat că și în lotul de cercetare se manifestă aceeași legitate, 76% (85 persoane din 111) din pacienți au dezvoltat ectazii variceale esofagiene. Deoarece endoscopia digestivă superioară evoluează consecințele hipertensiunii portale fără a specifica cauza, am avut ca obiectiv să determinăm probabilitatea diagnosticării HTP comparativ cu ecodopplerografia duplex color (figura 2). Astfel, RP al ecodopplerografiei este de 8.2 mai mare decât cel al endoscopiei în prognozarea acestei complicații (p<0.01).

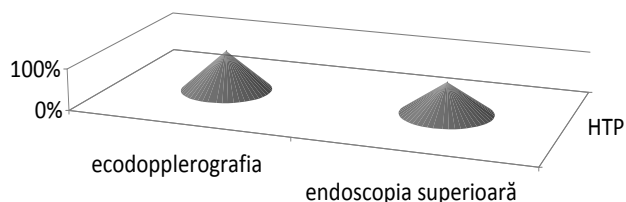


Figura 2. Analiza comparativă a ecodopplerografiei și endoscopiei

Prin scintigrafie hepatolienală a fost studiată contribuția portală de perfuzie hepatică. Severitatea sindromului hepatolienal a fost determinată în baza diminuării acumulării preparatului radiofarmaceutic în ficat și creșterii concentrației în splină. Scintigrafia secvențială ameliorează sensibilitatea generală a endoscopiei. La majoritatea pacienților incluși în studiu s-a remarcat o diminuare moderată în 40 (36.6±4.56%) cazuri sau exprimată în 32 (28.8±4.30%) cazuri a preparatului radiofarmaceutic în ficat. Concomitent, practic la toți pacienții a fost înregistrată o acumulare sporită în splină: moderat crescută în 19 (17.1±3.58%) cazuri și exprimată crescută în 51 (45.9±4.73%), confirmând prezența sindromului hepatolienal în hipertensiunea portală, dar cu o acuratețe mai mică pentru diagnosticarea cirozei hepatice.

Utilizând această metodă de diagnostic în 55 din 84 de cazuri (ce reprezintă 65%), a fost posibilă confirmarea cirozei hepatice și în 72 (85%) cazuri a fost stabilită prezența sindromului hepatolienal, fără specificarea severității modificărilor structurale hepatice (figura 3). Concluzionând, RP al ecodopplerografiei, comparativ cu scintigrafia, în progno-

zarea HTP este de 4,5 ori mai mare ($p < 0.05$), iar în prognozarea cirozei hepatice – de 14.1 ori mai mare ($p < 0.001$).

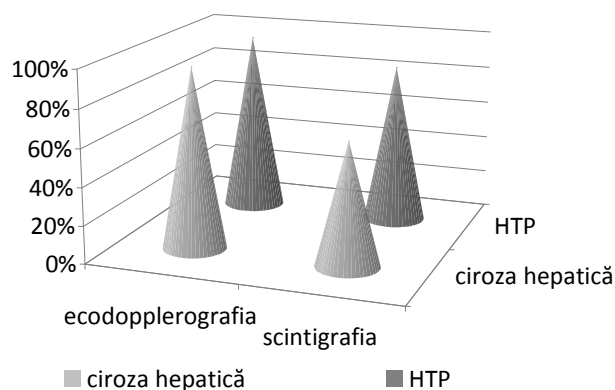


Figura 3. Analiza comparativă a ecodopplerografiei și scintigrafiei

Examenul tomografic în regim angiografic a fost indicat la 28 pacienți preponderent de interes chirurgical pentru splenopatia portal hipertensivă. Prin această metodă a fost realizată o evaluare amplă a morfologiei hepatice, cu descrierea detaliată a arborelui vascular individual. Rezerva funcțională hepatică a fost evaluată prin volumetrie hepatică și estimarea severității afecțiunii după clasificarea Rong-Tu, au fost precizate localizarea și răspândirea colateralelor portosistemice (figura 4).



Figura 4. Tablou angiotomografic de ciroză hepatică, colaterale portosistemice

Majoritatea pacienților examinați au prezentat semne specifice pentru ciroză hepatică – 26 cazuri (93%) și la toți 28 (100%) a fost confirmată HTP. Comparând ecodopplerografia și angiotomografia în ceea ce privește prognozarea cirozei hepatice (RP 2.1, $p > 0.005$) și a hipertensiunii portale asociate (D_{MH} 1.8, $p = 0.17596$), am stabilit o acuratețe similară a acestor metode (figura 5).

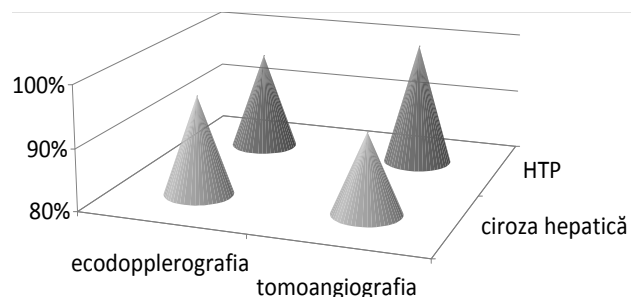


Figura 5. Analiza comparativă a ecodopplerografiei și tomoangiografiei

Discuții

Rezultatele obținute în această cercetare corespund cu rezultatele din literatura de specialitate care evidențiază aportul metodelor imagistice neinvazive în aprecierea cirozei hepatice și a hipertensiunii portale asociate și valorifică evaluarea complexă a pacientului tarat hepatic [1, 5, 10]. Ecografia doplex color este o metodă accesibilă, repetabilă, cu preț redus, și fiind aplicată profesionist, aduce informații importante cu un pronostic fezabil [2, 8].

Evaluarea comparativă a tehnicilor imagistice a evidențiat rezultate similare ale ecografiei Doppler duplex color și ale tomoangiografiei în diagnosticul cirozei hepatice și al HTP asociate ($p > 0.05$), iar aportul în comparație cu ecografia bidimensională, endoscopia digestivă, scintigrafia hepatolienală a fost superior ($p < 0.001$).

Concluzii

1. Ecografia Doppler duplex color este o metodă valoroasă în examinarea pacientului cu afecțiuni hepatice și permite personalizarea aspectului morfologic și vascular al sistemului hepatolienal.
2. Tomografia în regim angiografic permite evaluarea rezervelor funcționale hepatice și detaliază arborele vascular prin localizarea colateralelor portosistemice.
3. Abordarea imagistică complexă favorizează estimarea complexității modificărilor arhitectonice și circulatorii în ciroza hepatică și în HTP asociată.

Bibliografie

1. Berzigotti A., Ashkenazi E., Reverter E., Abraldes J.G., Bosch J. *Non-invasive diagnostic and prognostic evalu-*

- ation of liver cirrhosis and portal hypertension. In: Dis. Markers., 2011, nr. 31(3), p. 129-138.
2. 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.
 3. Berzigotti A., Seijo S., Arena U., Abraldes J.G. et al. *Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis*. In: Gastroenterology, 2013 Jan, nr. 144(1), p. 102-111.
 4. Țâmbală C. *Dopplerographic haemodynamic predictive parameters for portal hypertension associated with hepatic cirrhosis*. În: Curierul medical, nr. 4, vol. 58, august, 2015, p. 20-24.
 5. Hotineanu V., Cazacov V., Țâmbală C., Cuțitaru I., Cotonet A., Darii E. *Importanta metodelor imagistice moderne in diagnosticul hipertensiunii portale si splenopatiei portal hipertensive cirogene*. În: Arta Medica, 2010, nr. 3(42), p. 37-39.
 6. Kaibori M., Ha-Kawa S.K., Maehara M., Ishizaki M. *Usefulness of Tc-99m-GSA scintigraphy for liver surgery*. In: Ann. Nucl. Med., 2011 Nov, nr. 25(9), p. 593-602.
 7. Li Zhang, Yun-You Duan, 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.
 8. Mohammad K. Tarzarni, Mohammad H. Somi, Sara Farhang, 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.
 9. Procopeț B., Tantau M., Bureau C. *Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment?* In: J. Gastrointest Liver Dis., 2013 Mar, nr. 22(1), p. 73-78.
 10. Sgouros S.N., Vasiliadis K.V., Pereira SP. *Systematic review: endoscopic and imaging-based techniques in the assessment of portal haemodynamics and the risk of variceal bleeding*. In: Aliment Pharmacol. Ther., 2009, Nov 15, nr. 30(10), p. 965-976.
 11. Stankovic Z., Csatar Z., Deibert P., Euringer W. *A feasibility study to evaluate splanchnic arterial and venous hemodynamics by flow-sensitive 4D MRI compared with Doppler ultrasound in patients with cirrhosis and controls*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2013, Jun, nr. 25(6), p. 669-675.
 12. Țâmbală Carolina. *Evaluarea mijloacelor de diagnostic imagistic în hipertensiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică*. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, nr. 5, Chișinău, 2014, p. 112-116.

Carolina Țâmbală, doctorandă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: (022) 28 17 08, mob.: 069275083
E-mail: caroli@bk.ru

PATOFIZIOLOGIA SINDROMULUI DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN TRANSPLANTUL DE FICAT

Sergiu URSUL¹, Victor COJOCARU¹, Virgiliu GUȚAN¹,
Alexandru BOTIZATU¹, Corina GUTIU²,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Pathophysiology of multiple organ dysfunction syndrome in liver transplantation

MODS (multiple organ dysfunction syndrome) can develop in the postoperative period in patients with liver transplantation and drastically reduces the survival rate of recipients. Triggers involved in the occurrence of MODS (sepsis, shock of various etiologies, extracorporeal circulation, multiply transfused, large surgery, etc.) elicits a humoral and cell reply from the body. The clinical consequence of this humoral and cellular answer is a continuous process, constantly changing, including SIRS, CARS and MARS, which endangers the patient's life.

During the years 2013–2016 in Moldova were performed 19 surgeries for liver transplantation, which were included in the study, divided into two groups: the first group – 7 patients who met criteria MODS, lot 2 – 12 without MODS criteria. Among the primary pathological aggression that could cause severe development in MODS were recorded: a) the preoperative porto-pulmonary syndrome in 2 patients, CID syndrome – 3 patients, cholestatic syndrome and severe hepatodepressive – 7 patients; b) intraoperative – massive haemorrhage in one patient; c) postoperative – massive hemorrhage 4, relaparatomie – 2, CID syndrome – 4, acute rejection – three recipient. In conclusion, the survival of recipients is largely influenced by the development of MODS syndrome in the postoperative period of liver transplantation.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome, recipient, liver transplantation

Резюме

Патопизиология синдрома MODS после трансплантации печени

Синдром MODS, который может развиваться в послеоперационном периоде у больных с трансплантацией печени, является опасным осложнением, потому что резко может снижать выживаемость реципиентов. Триггеры возникновения MODS (сепсис, шок различной этиологии, искусственное кровообращение, многократные переливания, большая хирургия и т.д.) вызывают гуморальный и клеточный ответ организма. Этот гуморальный и клеточный ответ образуют непрерывный процесс, постоянно меняющийся, в том числе

СИРС, КАРС и МАРС, которые ставят под угрозу жизнь пациента.

За 2013-2016 годы в Молдове были проведены 19 операций по пересадке печени, которые были включены в исследование и разделены на две группы: первая группа – 7 больных, которые соответствовали критериям MODS, вторая группа – 12 пациентов без критериев MODS.

Среди первичных патологических агрессий, которые могут привести к серьезному развитию MODS, были записаны: а) предоперационное – порто-легочный синдром у 2 больных, синдром ДВС – 3 пациента, холестатический синдром – 7; б) интраоперационной – массивное кровоизлияние у одного пациента; в) послеоперационной – массивное кровоизлияние – 4, реоперация – 2, синдром ДВС – 4, острое отторжение – у трех реципиента. В заключение отметим, что выживание получателей во многом зависит от развития синдрома MODS в послеоперационном периоде после трансплантации печени.

Ключевые слова: MODS, реципиент, трансплантация печени

Sindromul MODS (multiple organ dysfunction syndrome), care se poate dezvolta în perioada postoperatorie la pacienții cu transplant de ficat, reprezintă o complicație de temut, deoarece reduce drastic rata de supraviețuire a recipienților. După Mueller A. D. și coaut., rata de supraviețuire în această grupă de bolnavi scade dramatic, ajungând la 60,3%.

Triggerii implicați în apariția MODS (sepsis, politraumatisme, arsuri extinse, șoc de diferite etiologii – hipovolemic, cardiogen, toxicoseptic etc.), pancreatită acută, intoxicații, circulație extracorporeală, iradiație, politransfuzie, infecții severe, intervenții chirurgicale de mare amploare etc.) determină un răspuns umoral și celular din partea organismului. Acest răspuns are două elemente principale: *activarea sindromului inflamator și eliberarea hormonilor de stres* (epinefrină, norepinefrină, cortizol și hormoni adenocorticotropi). Consecința clinică a acestui răspuns umoral și celular constituie un proces continuu, un sindrom dinamic, în continuă schimbare, care include SIRS (systemic inflammatory response syndrome), CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome) și MARS (mixed-antagonists response syndrome), ce periclitează viața pacientului.

Factorii incriminați în evoluția spre sindrom MODS în transplantul de ficat sunt variați și sunt clasificați în funcție de perioada de acțiune: preoperatorie, intraoperatorie și postoperatorie. Numeroase studii își pun ca scop să detecteze factorii legați de donator sau de recipient în perioada perioperatorie ce vor declanșa sindrom MODS.

Factorii atașați donatorilor incriminați evoluției acestui sindrom ar fi: vârsta, timpul de plasare în terapie intensivă, necesarul de catecolamine, hipoten-

siunea, sexul, incompatibilitatea după sistemul ABO, nivelul de transaminaze, starea macroscopică și histologică a grefei.

Factorii asociați recipientului ar fi: nivelul afectării hepatice conform clasificării Child-Pugh, necesitatea de ventilare mecanică, hemodializa, necesitatea de catecolamine, hemoragiile gastrointestinale în anamneză.

Factorii perioperatori generali sunt: timpul de ischemie rece, timpul de ischemie caldă, durata intervenției chirurgicale, pierderile de sânge intraoperatorii, necesarul de concentrat eritrocitar administrat, necesarul de plasmă proaspăt congelată, reintervenția chirurgicală.

Criterii pentru grefă: fluxul de bilă, nivelul transaminazelor, nivelul de acid lactic.

Sindromul MODS a fost definit ca insuficiența a două sau mai multe sisteme de organe.

Supraviețuirea la 9 ani a recipienților care au dezvoltat MODS cu insuficiența a mai puțin de trei sisteme a constituit 90,9% după transplantul de ficat.

Durata de ischemie caldă, pierderile sangvine, cantitatea de concentrat eritrocitar administrată și reintervenția chirurgicală au o influență majoră în dezvoltarea sindromului MODS (40-56%) și scad rata de supraviețuire a recipienților la 58-69%.

Terapia catecolaminică preoperatorie, hemoragiile gastrointestinale, ventilarea mecanică pulmonară și necesitatea a ședințelor de hemodializă sunt asociate cu o rată de 54-88% de evoluție spre MODS. Respectiv, rata de supraviețuire scade la 50-74% [10].

Disfuncția primară de grefă influențează puțin dezvoltarea MODS, iar pe termen lung nu are impact asupra supraviețuirii.

Pe parcursul anilor 2013-2016, în Republica Moldova au fost efectuate 19 intervenții chirurgicale de transplant hepatic. De la donator în viață numărul de intervenții a fost mai mare, constituind 10 cazuri, iar de la donator în moarte cerebrală – 9.

Vârsta medie a recipienților a fost de 44 ani.

În perioada postoperatorie, 7 recipienți au dezvoltat MODS. Vârsta medie în acest grup a constituit 53,4 ani vs 38,7 ani în grupul de pacienți care nu au prezentat semnele acestui sindrom.

Scorul MELD în primul grup a fost de 22,4 vs 16,2 la recipienții la care nu s-a manifestat MODS.

Scorul MODS a fost calculat pentru fiecare recipient:

- **0 puncte:** TI Mort. 0%, Spit. Mort. 0%, TI Plasare 2 Zile – 0 pacienți;
- **1-4 puncte:** TI Mort. 1-2%, Spit. Mort. 7%, TI Plasare 3 Zile – 0 pacienți;
- **5-8 puncte:** TI Mort. 3-5%, Spit. Mort. 16%, TI Plasare 6 Zile – **3 pacienți**;

- **9-12 puncte:** TI Mort. 25%, Spit. Mort. 50%, TI Plasare 10 Zile – **2 pacienți**;
- **13-16 puncte:** TI Mort. 50%, Spit. Mort. 70%, TI Plasare 17 Zile – **2 pacienți**;
- **17-20 puncte:** TI Mort. 75%, Spit. Mort. 82%, TI Plasare 21 Zile – 0 pacienți;
- **21-24 puncte:** TI Mort. 100%, Spit. Mort. 100% – 0 pacienți.

S-a observat apariția sindromului MODS la recipientii care în perioada preoperatorie, în urma investigațiilor și a examenului clinic, au prezentat comorbidități și sindroame severe, ca urmare a evoluției patologiei ficatului. Astfel, la doi recipienti în perioada preoperatorie s-a depistat sindrom portopulmonar. Ambii, pe fundalul unui teren pulmonar cvasinormal [SaO₂ – 98-99%, PaO₂ – 97 – 99 mmHg (FiO₂ – 0,21)], cu ECG în limitele normei, la ecografia cordului – dilatare severă a AD și VD, PSVD – 55-58 mmHg și dispnee la efort minim fizic. În perioada postoperatorie au prezentat semne de MODS.

În cadrul sindromului respectiv, recipientii au prezentat semne de disfuncție a mai multor sisteme de organe, cum ar fi sistemele nervos central, pulmonar, cardiovascular, intestinal, renal, endocrin și homeostazic (CID). Trei recipienti au dezvoltat disfuncții a 2 sisteme, 3 – a trei sisteme de organe și un recipient – 4 disfuncții.

Așadar, supraviețuirea recipientilor este în mare parte influențată de dezvoltarea sindromului MODS în perioada postoperatorie a transplantului de ficat. Rolul major le revine factorilor legați de recipient și cei intraoperatorii. Nu se observă o influență hotărâtoare a factorilor legați de donator și de funcția primară a grefei. Prevenirea MODS va îmbunătăți rata de supraviețuire a recipientilor după transplant.

Media de vârstă la pacienții cu/fără MODS a fost diferită. Se poate observa o creștere a incidenței sindromului la persoanele cu vârsta peste 40 de ani, din cauza asocierii comorbidităților existente.

Numărul zilelor de spitalizare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu MODS.

Bibliografie

1. Wang H.L., Anderson C.D., Glasgow S. et al. *Liver*. In: H. Liapis, H.L. Wang (Eds.). *Pathology of solid organ transplantation*. Springer, Heidelberg (Germany); 2011, p. 199-314.
2. Hassoun Z., Shah V., Lohse C.M. et al. *Centrilobular necrosis after orthotopic liver transplantation: association with acute cellular rejection and impact on outcome*. In: *Liver Transpl.*, 2004; nr. 10, p. 480-487.
3. Brown R.S. *Hepatitis C and liver transplantation*. In: *Nature*, 2005; nr. 436, 973-978.
4. Burton J.R., Rosen H.R. *Acute rejection in HCV infected liver transplant recipients: the great conundrum*. In: *Liver Transpl.*, 2006; nr. 12, p. S38-S47.
5. Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T. et al. *Comparison of procalcitonin (PTC) and C-reactive protein (CRP) plasma concentration at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS*. In: *Critical Care*, 1999, p. 45-50.
6. Rusavy Z., Sramek V., Lacigova S. et al. *Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients*. In: *Crit. Care Med.*, 2004; nr. 8, p. 213-220.
7. Vincent J.L., De Mendonca A., Cantraine F. et al. *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study*. In: *Crit. Care Med.*, 1998; nr. 26, p. 1793-1800.
8. Mueller A.R., Platz K.P., Kremer B. *Early postoperative complications following liver transplantation*. In: *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2004 Oct; nr. 18(5), p. 881-900.
9. Cavallari A., Vivarelli M., Bellusci R., Jovine E., Mazziotti A., Rossi C. *Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach*. In: *Hepatogastroenterology*, 2001 Jan-Feb; nr. 48(37), p. 179-183.
10. Mueller A.R., Platz K.P., Krause P., Kahl A. et al. *Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation*. In: *Transpl. Int.*, 2000; 13 Suppl 1: S158-61.
11. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. *Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome*. In: *Crit. Care Med.*, 1995; nr. 23, p. 1638-1652.
12. Torbenson M., Wang J., Nichols L., Jain A., Fung J., Nalesnik M.A. *Causes of death in autopsied liver transplantation patients*. In: *Mod. Pathol.*, 1998 Jan; nr. 11(1), p. 37-46.

Sergiu Ursul, dr. șt. med., asist. univ.,
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 069338161; e-mail: sergiu.ursul@usmf.md

MECANISME IMUNOLOGICE ASOCIATE CU
TULBURAREA METABOLISMULUI SEROTONINEI
CA SUBSTRAT BIOLOGIC AL DEPRESIEI
LA PACIENȚII CU HEPATITE CRONICE VIRALE

I. VENGHER, V.-T. DUMBRAVA, I. LUPAȘCO,
G. HAREA, E. CHIRVAS, N. TARAN, T. GHELIMICI,
A. GRIBINIUC, E. BEREZOVSCAIA,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolaie Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

The immunological mechanisms associated to serotonin disturbances like a biological substrate of depression in patients with chronic viral hepatitis

Depression is a frequent comorbid conditions in chronic viral hepatitis and occurs due to the interaction of various mechanisms. We aimed to study parameters of serotonin metabolism (serotonin, tryptophan, 5-oxy-indolacetic acid) and the circulates immune complexes in depressive and nondepressive patients with chronic viral hepatitis (ChVH). We had investigated 147 patients with ChVH. We revealed the emotional state of participants using the Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-21). The serotonin metabolism was appreciated by quantification of serotonin and tryptophan blood-levels and determination of excretion of the 5-oxy-indol-acetic acid (5-OIA) in urine. All patients data were compared with data from the control group (CG) – 29 healthy persons. In patients with ChVH the depressive scores were obtained in 85% of patients. We found the higher levels of CIC in depressive versus nondepressive patients. Serotonin, tryptophan and 5-OIA were lower in patients with ChVH versus CG. We noticed a very significant serotonin, tryptophan and 5-OIA depletion in patients who had depressive scores. In patients with increased values of CIC we determined important decreasing of tryptophan and serotonin. Decreasing of serotonin and tryptophan levels depend on the high transaminases activity. We determined the high prevalence of depression in ChVH (85%). We suppose that developing of depression in ChVH involves the immunological mechanisms, which are responsible for the serotonin and tryptophan depletion and contribute at maintenance of cytolytic processes.

Keywords: hepatitis, depression, serotonin, tryptophan, CIC

Резюме

Иммунологические механизмы, ассоциированные с нарушениями обмена серотонина, в качестве биологического субстрата депрессии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

Депрессия часто сопутствует хроническим вирусным гепатитам (ХВГ) и ее развитие возможно путем взаимодействия различных механизмов. Целью

данного исследования было определение параметров обмена серотонина (серотонина, триптофана, 5-оксиндолацетической кислоты – 5-ОИК) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у депрессивных и недепрессивных больных с ХВГ. Обследовано 147 больных ХВГ. Наличие и степень депрессии определяли с помощью теста Гамильтона-21. Исследование системы серотонина состояло в определении уровней серотонина и триптофана в крови и 5-ОИК в суточной моче испытуемых. Контрольной группой (КГ) послужили 29 практически здоровых лиц. У пациентов с ХВГ депрессия обнаружена в 85% случаев. Концентрация ЦИК была выше у депрессивных больных в сравнении с недепрессивными. Уровни серотонина, триптофана и 5-ОИК были ниже при ХВГ относительно КГ. У больных ХВГ отмечается более выраженное снижение уровня данных показателей при наличии депрессии, чем в ее отсутствии. Пациенты с повышенной концентрацией ЦИК отличались снижением уровней серотонина и триптофана. Снижение данных показателей ассоциировалось с повышенным уровнем трансаминаз. Депрессия была выявлена у 85% пациентов с ХВГ. Развитие депрессии предполагает участие иммунологических механизмов, ответственных за снижение показателей обмена серотонина и способствующих цитолизу.

Ключевые слова: гепатиты, депрессия, серотонин, триптофан, ЦИК

Introducere

Aspectele interacțiunilor psihosomatice în hepatitele cronice virale pe parcursul ultimelor decenii reprezintă o arie de interes științific și sunt studiate în numeroase cercetări. Se discută rolul diverselor mecanisme implicate în dezvoltarea depresiei la pacienții cu hepatite virale. Este recunoscut și dovedit impactul factorilor psihogeni (stresul psihologic cauzat de diagnosticarea bolii, tipul personalității, bariera de rezistență la stres, starea somatică și psihoemoțională preexistentă etc.).

Concomitent cu factorii psihogeni, în hepatitele cronice virale sunt implicați un șir de factori biologici. Există numeroase studii ce confirmă participarea sistemului imun la apariția și menținerea depresiei. Mecanismele citokinice conduc la tulburarea metabolismului serotoninei atât la nivel de receptori pre- și postsinaptici [1], cât și prin redirectionarea metabolizării triptofanului (precursor al serotoninei) pe calea kinureninică, ce are ca rezultat o sinteză scăzută de serotonină. Există și relații despre acțiunea directă a virusului VHC asupra creierului [2-5].

Totodată, se cunoaște că la baza patogeniei hepatitelor virale de asemenea stau mecanismele imune. Modificările verigilor imunității celulare și umorale pot avea impact asupra statutului psihoemoțional al pacienților cu hepatite cronice virale. Rezultatele cercetărilor arată că legătura din-

tre sistemul imun și creier este mediată de citokine [6], acestea afectează structurile cerebrale implicate în depresie (axa hipotalamo-pituitar-adrenală și sistemul monoaminergic) [7].

Citokinele proinflamatorii (IL-1 β , α I-FN, γ -IFN, α -TNF) afectează metabolismul serotoninei prin stimularea indoleamin-2,3-dioxigenazei, ca rezultat scade nivelul de triptofan periferic (precursor al serotoninei) [8]; IL-1, IL-2, α -TNF au proprietatea de activare a sistemului noradrenalinei; IL-1, IL-6, α -TNF favorizează depresia prin stimularea axei hipotalamo-pituitar-adrenale [9].

Numeroși savanți consideră că depresia asociată tratamentului cu preparate de IFN la bolnavii cu hepatite virale de asemenea este mediată de un mecanism citokinic. Ca răspuns la α -IFN se alterează expresia receptorilor serotoninici 5-HT_{2C} prin modificarea 5-HT_{2C} mRNA sub acțiunea adenozin dezaminazelor ARN [8, 9]. Conflictul autoimun a fost propus ca mecanism al depresiei și de savantul Rozanov V.A. (Ucraina), care într-un studiu asupra soldaților cu încercări de suicid a depistat la 40% din ei creșterea în ser a titrului anticorpilor către „antigenul cerebral” (complex proteic, extras din țesutul creierului uman) [10].

Interacțiunile dintre statutul imun și cel emoțional sunt bidirecționale. Astfel, a fost demonstrat efectul imunosupresor al emoțiilor negative – creșterea biosintezei IL-1, IL-3, α -IFN, α -TNF în debutul stresului acut. Există unele dovezi că episodul depresiv major este acompaniat de activarea răspunsului imun, cu creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii, iar tratamentul îndelungat cu antidepressante normalizează răspunsul imun prin IL-6 și proteinele fazei active, *in vitro* antidepressantele măresc concentrația IL-10 [11].

În acest context, noi am emis ipoteza că susceptibilitatea pacienților cu hepatite cronice virale la depresie este condiționată nu doar de factorii psihogeni, dar are și substrat biologic, reprezentat de modificările sistemului serotoninic sub influența tulburărilor de imunitate, existente în infecția cu virusuri hepatice.

Scopul cercetării a fost aprecierea parametrilor ce caracterizează metabolismul serotoninei (serotonină, triptofan, acid 5-oxiindolacetic) și a concentrației complexelor imune circulante la pacienții cu hepatite cronice virale în funcție de prezența și de gradul depresiei.

Material și metode

Au fost examinați 147 pacienți – 84 (57,14%) bărbați și 63 (42,86%) femei – cu hepatite cronice virale B, C, D. Vârsta medie a constituit 37,29 \pm 0,89 ani.

Existența și gradul depresiei au fost determinate cu ajutorul testului Hamilton (HDRS-21). Suma punctelor de la 0 până la 7 se interpretează ca lipsă a depresiei; 8-16 puncte – depresie ușoară, 17-25 puncte – depresie moderată, 26-52 puncte – depresie severă.

Serotonina (5-hidroxitriptamina) a fost apreciată în sângele integral prin metoda fluorimetrică, prin reacție cu dialdehida o-ftalică, pe lungimile de undă 360 nm și 480 nm. Se consideră normală concentrația de serotonină 44 \pm 9 mcg/l (sau 0,3 mcmol/l) [12]. Concentrația triptofanului circulant a fost determinată prin metoda analizei spectrale, la lungimea de undă 254 nm. Concentrație normală se consideră valorile cuprinse între 10,4 și 29,18 mcM/l.

Excreția metabolitului serotoninei, acidului 5-hidroxiindolacetic, a fost apreciată prin determinarea concentrației lui în urina nictimală prin metoda fluorimetrică, pe lungimile de undă: de excitație – 295 nm, de emanație – 330 nm și 550 nm. Excreție normală nictimală a 5-OIA se consideră 5,0 \pm 0,65 mg/24 ore (28,5 mcmol/24 ore) [12].

Parametrii studiați la pacienții cu HC virale au fost analizați în funcție de: vârstă, sex, activitatea procesului hepatic (ALT \leq 2N sau ALT>2N), valorile CIC, prezența și gradul depresiei. S-a făcut comparația cu datele din lotul-martor, constituit din 29 de persoane practic sănătoase. Lotul-martor este comparabil cu lotul de pacienți după criteriile de sex și vârstă.

Rezultate obținute

Rezultatele testului Hamilton au evidențiat loturile de pacienți cu HC virale în funcție de prezența și de gradul depresiei: lot D-0 – lipsa depresiei 22 pacienți (14,97%), lot D-1 – depresie ușoară 78 (53,06%), lot D-2 – depresie grad mediu sau sever 47 (31,87%). În total, depresia de diferit grad în HC virale 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).

În lipsa depresiei, serotonina, triptofanul și 5-OIA au fost comparabile cu cele din lotul-martor, iar la pacienții cu HC virale depresivi acești parametri au constituit respectiv: 32,31 \pm 0,66 mcg/l, 11,79 \pm 0,42 mcM/l și 4,42 \pm 0,06 mcM/l, fiind semnificativ mai scăzute versus pacienții nedepresivi 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).

Parametrii metabolismului serotoninei au fost studiați în funcție de activitatea procesului hepatic. La pacienții cu activitate minimală a procesului hepatic (n=64) triptofanul și serotonina au avut concentrații mai mari – 14,75±0,80 mcM/l și 35,63±0,95 mcg/l versus bolnavii cu activitate moderată-maximală (n=83) – 12,57±0,63 mcM/l și 32,60±0,87 mcg/l, p<0,05 și p<0,05 respectiv. Excreția urinară nictimerală a metabolitului principal al serotoninei, acidului 5-oxiindolacetic, a fost aproximativ similară în procesele hepatice active și în cele cu activitate minimală.

La pacienții cu HC virale a fost studiată concentrația CIC, care a avut valori mai crescute – 156,33±20,54 UDO, comparativ cu lotul-martor – 32,90±2,05 UDO, p<0,001, acestea fiind expresia dezechilibrului imunologic. Numai pacienții nedepresivi au avut valori ale CIC 43,65±7,83 UDO aproximativ similare cu ale subiecților sănătoși, p>0,05. În lotul de bolnavi cu HC virale, acest parametru a fost semnificativ mai înalt – 175,59±23,35 UDO, în comparație cu lipsa depresiei, p<0,001. CIC au crescut odată cu amplificarea simptomatologiei depresive, în depresia moderată-severă fiind mai înalte – 249,11±49,38 UDO – comparativ cu depresia de grad ușor – 129,64±21,27 UDO, p<0,05.

Creșterea activității citolitice a fost acompaniată de majorarea valorilor serice ale CIC, cele mai înalte cifre apreciindu-se în lotul de pacienți cu HC virale cu activitate moderată-maximală (n=77) – 224,69±33,92 UDO, versus cei cu activitate minimală (n=60) – 68,60±9,27 UDO, p<0,001.

În acest studiu a fost cercetată și implicarea sistemului imun în tulburarea metabolismului serotoninei. Astfel, în lotul de pacienți cu CIC crescute (n=68) au fost mai scăzute valorile triptofanului – 10,91±0,53 mcM/l, serotoninei – 31,06±0,96 mcg/l și excreția 5-OIA – 4,38±0,08 mg/24 ore, versus persoanele fără dezechilibru imunologic (n=79) – 15,76±0,73 mcM/l; 36,39±0,79 mcg/l și 4,62±0,07 mg/24 ore (p<0,001; p<0,001 și p<0,05). Ponderea pacienților cu valori subnormale ale acestor parametri de asemenea a fost mai mare în prezența dezechilibrului imunologic – 57,35% (39); 76,65% (46) și 50,00% (34), versus lipsa lui – 25,32% (20); 32,91% (26) și 24,05% (19), p<0,001; p<0,001 și p<0,001.

Discuții

Prevalența depresiei în hepatitele cornice virale a fost estimată de numeroși autori în intervalul de 25-74%. Aceste diferențe de rezultate se explică prin metodologia variată și instrumentele diferite de diagnosticare a depresiei, utilizate în cercetări [13, 14]. Se presupune că în realitate aceste cifrele pot fi mai mari. În studiul nostru am utilizat ca instrument de

măsurare a depresiei Testul Hamilton (HDRS-21) și am determinat scoruri depresive la 85% din pacienții cu HC virale (B, C, D).

O serie de publicații din literatura de specialitate sugerează existența asocierii depresiei cu tulburările de imunitate și activarea răspunsului imun. A fost prezentat rolul citokinelor, inclusiv a interferonului, proteinelor plasmatiche de inflamație acută, imunității celulare [15-18]. Unele studii demonstrează că inflamația poate avea consecințe psihologice. După provocarea răspunsului inflamator acut la persoanele sănătoase, prin mecanisme citokinice, este posibilă apariția simptomelor depresive [17, 18]. Modificările comportamentului la persoanele cu procese inflamatorii de asemenea sunt induse de citokine și au la bază tulburarea activității enzimei indoleamin-2-3-dioxigenaza (implicată în metabolismul serotoninei).

În studiul prezentat a fost cercetată asocierea depresiei și a tulburărilor metabolismului serotoninei cu concentrația CIC. Complexele imune circulante (CIC) se formează prin interacțiunea anticorpilor cu antigenul imunogenic. Se cunoaște că CIC sunt modulatori ai răspunsului imun celular și umoral. CIC posedă capacitatea de a induce a citokinelor și astfel contribuie la inflamație și la leziuni tisulare. Acest tip de afectare a țesuturilor este prezent în diverse patologii. În hepatitele cornice virale CIC reflectă infecția persistentă. Este cunoscut faptul că CIC participă la patogeniza HC virale și sunt responsabile de dezvoltarea manifestărilor extrahepatice [19, 20].

În studiul nostru, pacienții cu HC virale depresivi au avut concentrații de CIC crescute (p<0,001), comparativ cu cei nedepresivi și aceste rezultate corespund cu datele din literatură.

Cercetările consacrate modificărilor de imunitate în depresie arată asocierea cu catabolismul triptofanului și direcționarea lui pe calea kinureninică datorită activării enzimei indoleamin-oxigenaza (echivalența ei hepatică este triptofan-dioxigenaza) [21]. Cu toate acestea, nu toate studiile confirmă relația dintre concentrațiile periferice ale serotoninei și ale triptofanului cu depresia. Unii cercetători sugerează că valorile triptofanului circulant corelează slab cu concentrația lui în lichidul cefalorahidian. Alte studii raportează scăderea concentrației periferice de serotonină și triptofan în depresie [22-24]. Această ipoteză este susținută de cercetările care arată un beneficiu clinic după administrarea triptofanului la pacienții depresivi [25, 26].

Studiul prezentat de noi confirmă ipoteza menționată, deoarece la pacienții depresivi s-au apreciat concentrații de triptofan și serotonină mai scăzute (p<0,001, p<0,001), comparativ cu pacienții

nedeprativi. Scăderile de triptofan și serotonină la pacienții depresivi cu HC virale din studiul nostru s-au asociat cu creșterea concentrației CIC ($p < 0,001$, $p < 0,001$) și au fost mai evidențiate în procesele hepatice cu activitate moderată-maximală ($ALT > 2$) ($p < 0,001$, $p < 0,001$), comparativ cu hepatitele cornice cu activitate minimală ($ALT \leq 2$).

Concluzie

Depresia este un fenomen frecvent în hepatitele cronice virale, care se dezvoltă cu participarea mecanismelor biologice, cum ar fi tulburarea metabolismului serotoninei, influențată de activarea răspunsului imun și de activitatea procesului hepatic.

Bibliografie

- Weissenborn K., Ennen J.C., Bokemeyer M. et al. *Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment*. In: Gut., 2006; nr. 55, p. 1624-1630.
- Forton D.M., Karayiannis P., Mahmud N., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants*. In: J. Virol., 2004; nr. 78, p. 5170-5183.
- Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2006; nr. 18, p. 333-338.
- Ibidem.
- Weissenborn K., Krause J., Bokemeyer M. et al. *Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy*. In: J. Hepatol., 2004; nr. 41, p. 845-851.
- Corcos M., Guilband O., Hjalmarsson L. et al. *Cytokines and depression: an analogic approach*. In: Biomed. Pharmacother., 2002; nr. 56, p. 105-110.
- 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.
- Wichers M.C., Koek G.H., Robaey G. *IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity*. In: Mol. Psychiatry, 2004, Oct. 19.
- Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; nr. 5(4), p. 375-388.
- Розанов В.А., Моховиков А.Н., Вассерман Д. *Нейробиологические основы суицидальности*. В: Украинский Медицинский Журнал, 1999; № 14, с. 35-42.
- Maes M. *The immunoregulatory effects of antidepressants*. In: Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2001; nr. 16(1), p. 95-103.
- Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике*, том 2. Минск, 2002, с. 426-439.
- Dieperink E., Ho S.B., Thuras P., Willenbring M.L. *A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C*. In: Psychosomatics, 2003, nr. 44(2), p. 104-112.
- Schäfer A., Wittchen H.U., Seufert J., Kraus M.R. *Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review*. In: Int. J. Methods Psychiatr. Res., 2007; nr. 16(4), p. 186-201.
- Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis*. In: Psychosom. Med., 2009 Feb; nr. 71(2), p. 171-186.
- Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. In: Nature Rev. Neurosci., 2008; nr. 9, p. 46-56.
- Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Mashal N.M., Irwin M.R. *Inflammation and social experience: an inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood*. In: Brain Behav. Immun., 2010, nr. 24(4), p. 558-563.
- Charles L. Raison, Andrew H. Miller. *Is Depression an Inflammatory Disorder?* In: Curr. Psychiatry Rep., 2011; nr. 13(6), p. 467-475.
- Dienstag J.L. *Hepatitis B as an immune complex disease*. In: Semin. Liver. Dis., 1981, nr. 1(1), p. 45-57.
- Tsai J.F., Margolis H.S., Jeng J.E., Ho M.S., Chang W.Y., Lin Z.Y., Tsai J.H. *Circulating immune complexes in chronic hepatitis related to hepatitis C and B viruses infection*. In: Clin. Immunol. Immunopathol., 1995, nr. 75(1), p. 39-44.
- Kraus M.R., Al-Taie O., Schäfer A., Pfersdorff M., Lesch K.P., Scheurlen M. *Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C*. In: Gastroenterology, 2007; nr. 132(4), p. 1279-1286.
- Loftis J.M., Patterson A.L., Wilhelm C.J. et al. *Vulnerability to somatic symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: A 16-week prospective study*. In: J. Psychosom. Res., 2013; nr. 74(1), p. 57-63.
- Hasler G. *Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?* In: World Psychiatry, 2010 Oct; nr. 9(3), p. 155-161.
- Maes M., Meltzer H.Y., Scharpé S. et al. *Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression*. In: Psychiatry Res., 1993; nr. 49(2), p. 151-165.
- Turner E.H., Loftis J.M., Blackwell A.D. *Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan*. In: Pharmacol. Ther., 2006; nr. 109(3), p. 325-338.
- Schaefer M., Winterer J., Sarkar R. et al. *Three cases of successful tryptophan add-on or monotherapy of hepatitis C and IFNalpha-associated mood disorders*. In: Psychosomatics, 2008; nr. 49(5), p. 442-446.

Inna Vengher,

Laboratorul Gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu,

Tel.: 022 205539; mob.: 069 053013

E-mail: inna.vengher@gmail.com

SINDROMUL HEPATORENAL

Ion ARTENI,

USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1**Summary****Hepatorenal syndrome**

Hepatorenal syndrome (HRS) is defined as functional renal failure, potentially reversible, which occurs both in patients with acute or chronic liver diseases and also with severe evolution and in patients suffering from fulminant hepatic failure or acute alcoholic hepatitis, in absence of any other causes of renal disorder. Up soon there were a lot of controversies regarding the definition, pathogenetic mechanisms and principles of treatment of HRS. An international agreement regarding this field developed and standardized the definition of HRS, diagnostic criteria that have been proposed for implementation worldwide. This article highlights the most recent relevant data on the definition, pathogenesis, the diagnosis and treatment criteria of the HRS.

Keywords: hepatorenal syndrome, cirrhosis, terlipressin

Резюме**Гепаторенальный синдром**

Гепаторенальный синдром определяется как функциональная почечная недостаточность, потенциально обратимая, которая развивается у больных с острыми и хроническими тяжелыми заболеваниями печени, а также в случаях остропротекающей печеночной недостаточности или острым алкогольным гепатитом в отсутствии других причин почечных дисфункций. До сих пор существовало множество разногласий по поводу определения патогенетических механизмов, принципов лечения гепаторенального синдрома.

Международный консенсус по профилю разработал и стандартизировал определение гепаторенального синдрома, диагностические критерии, которые были предложены к внедрению на международном уровне. В этой работе выставлен обзор последних данных в отношении определения, патогенеза, диагностических критерий и лечения гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, цирроз печени, терлипессин

Date generale

Datele statistice publicate în ultimii ani relatează despre o incidență înaltă a disfuncției renale, însoțită de creșterea intoxicației uremice în afecțiunile hepatice acute sau cronice cu evoluție severă [7, 11, 14].

Noțiunea de *sindrom hepatorenal* (SHR) a fost propusă încă din 1916 de către savantul P. Merklen, iar mai târziu, în 1932, patologia în cauză a fost

descrișă de F.C. Helwig cu coautorii ca sindromul "ficat-rinichi". Ulterior, sindromul hepatorenal a fost definit ca diverse variante ale insuficienței renale în patologia ficatului. În 1939, W. Nonnenbruch presupune că acesta este combinația unor afecțiuni grave ale ficatului, cu dereglări semnificative a funcției renale, fără modificări morfologice în rinichi. Sindromul hepatorenal a fost asociat cu boli hepatice avansate, fiind însoțit de anomalii hemodinamice sistemice și de mortalitate sporită.

Pentru prima dată, SHR a fost recunoscut de savanții Hecker și Sherlock în 1956 la pacienții cu ciroză hepatică, caracterizat prin oligurie progresivă, excreția foarte scăzută de sodiu urinar, hiponatriemie, dar nu și proteinurie. Murray Epstein a fost primul care a caracterizat vasodilatația splanhnică și vasoconstricția renală ca modificări-cheie în hemodinamică la pacienții cu sindromul hepatorenal.

Definiție

Sindromul hepatorenal definește instalarea, aparent fără nicio cauză specifică, a unei insuficiențe renale funcționale, progresive, teoretic reversibile, la un pacient cu insuficiență hepatică gravă, cu prezența hipertenziei portale sinusoidale, caracterizat prin dereglarea hemodinamicii arteriale și modificări ale activității sistemelor endogene și vasoactive, dar cu funcția tubulară păstrată și aspect normal al rinichilor din punct de vedere histologic [5, 8].

Epidemiologie

SHR este o complicație relativ comună de ciroză, care apare în 18% din cazuri la pacienții cirolici în termen de un an de la stabilirea diagnosticului și 39% în termen de cinci ani de la diagnosticarea afecțiunii hepatice. Cele mai multe date epidemiologice referitoare la SHR provin din populații cu ciroză hepatică [2]. Estimările unor autori indică că cel puțin 40% din pacienții cu ciroză și ascită vor dezvolta SHR în cursul istoriei naturale a bolii lor.

SHR este cea mai frecventă complicație fatală în ciroza hepatică, cu aproape 50% cazuri de deces în primele două săptămâni de la dezvoltarea acestei complicații [20]. Conform datelor relatate în unele studii, SHR tip I, la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, a fost înregistrat în 20,0% din cazuri, iar SHR tip II – în 6,6% [2, 10]. Sindromul hepatorenal a fost înregistrat frecvent în diverse complicații ale cirozei hepatice, inclusiv în alte patologii ale ficatului:

- 5% în hemoragia digestivă superioară;
- 10% în ascitele tratate cu paracenteze masive;
- 17% în cirozele cu ascită;
- 25% în hepatitele alcoolice severe;
- 30% în peritonitele bacteriene spontane;
- 50% în cirozele cu insuficiență hepatică.

Studii epidemiologice din diferite țări arată că oamenii de toate rasele care suferă de boli hepatice cronice sunt egal supuși riscului pentru dezvoltarea SHR. Cea mai mare frecvență de dezvoltare a SHR a fost stabilită la pacienții cu boli hepatice cronice în perioada de vârstă predominant 40-80 de ani [7].

Morfologie

Examenul morfologic al rinichilor la pacienții decedați de ciroză hepatică decompensată cu ascită, complicată cu SHR, nu a evidențiat careva modificări structurale, cu excepția constricției celulelor mezangiale. Rinichi intact organic – o condiție pentru diagnosticul acestui sindrom, a fost demonstrat de mai multe ori în ceea ce privește morfologia, precum și funcția normală a rinichiului la un individ cu SHR.

Fiziopatologie

Fiziopatologia SHR este foarte complexă, iar mecanismul-cheie în dezvoltarea sindromului hepatorenal actualmente sunt considerate vasodilatația arterială periferică și vasoconstricția renală. Pe parcursul ultimelor decenii, savanții au sugerat diverse mecanisme în patogeneza insuficienței renale secundare, dezvoltate în cazul leziunilor acute sau cronice de ficat [4, 8].

În consecință, au fost propuse mai multe ipoteze pentru a explica dezvoltarea SHR la pacienții cu suferință hepatică severă:

- Ipoteza vasodilatației periferice arteriale.
- Ipoteza de subumplere.
- Ipoteza reflexului hepatorenal.
- Ipoteza sindromului circulator hiperdinamic.
- Ipoteza insuficienței suprarenale.

Ipoteza vasodilatației periferice arteriale. În ultimii ani, în patogeneza dezvoltării sindromului hepatorenal tot mai mult se ia în considerație ipoteza vasodilatației periferice arteriale (vasodilatației critice), la baza căreia se află dilatarea arteriolelor periferice. Aceasta este determinată de progresarea afecțiunii ficatului sau a infecției bacteriene, care duce la scăderea volumului sangvin și debitului cardiac, vasoconstricție renală, activarea sistemului renină-angiotensină, în rezultatul căreia are loc retenția de sodiu, care intensifică vasoconstricția și dezvoltă insuficiența renală.

Ipoteza de subumplere. Teoria respectivă anterior demonstra că vasele renale sunt spasmate din cauza dilatării vaselor de sânge din circulația splanhnică, pe fundalul prezenței afecțiunilor hepatice severe. Consecința acestui fenomen este scăderea volumului "eficient" de sânge detectat de către aparatul juxtaglomerular, care duce la secreția de renină și activarea sistemului renină-angiotensină, fapt ce favorizează vasoconstricția vaselor sangvine din

rinichi. Cu toate acestea, efectul mediatorilor menționați este insuficient pentru a contracara acțiunea substanțelor vasodilatatoare în circulația splanhnică ceea ce duce la "umplerea incompletă", persistentă în sistemul sangvin renal, cu dezvoltarea vasoconstricției renale, conducând la insuficiență renală.

Ipoteza reflexului hepato-renal. Pe parcursul ultimilor ani, mai mulți savanți în studiile efectuate au sugerat ideea privitor la prezența reflexului hepatorenal, pe care îl presupun că ar fi mecanismul fiziopatologic primar în dezvoltarea insuficienței renale în bolile de ficat (ipoteza „overflow”). Reflexul hepatorenal este activat de adenzină, în spațiul periportal Mall, fiind dependent de fluxul sangvin hepatic. În consecință are loc activarea unui baroreflex hepatorenal, care stimulează nervii simpatici renali, ceea ce duce la retenția de sodiu și apă. Astfel, s-a demonstrat că disfuncția renală este mediată prin intermediul reflexului hepatorenal, dependent de adenzină, în special adenzină A1, în bolile hepatice acute și cronice.

Ipoteza sindromului circulator hiperdinamic. Giroza hepatică se asociază și cu o serie de tulburări cardiovasculare, care influențează morbiditatea și mortalitatea bolnavilor suferinzi de această boală. Aceste tulburări includ: sindromul circulator hiperdinamic și cardiomiopatia cirotică, cele două manifestări fiind legate una de alta. Sindromul circulator hiperdinamic se caracterizează prin creșterea debitului cardiac, scăderea rezistenței vasculare periferice și a presiunii arteriale. Pe fundalul debitului cardiac crescut, funcția cardiacă este anormală sub diferite aspecte la bolnavul cirotic. Există o atenuare a răspunsului contractil sistolic și diastolic la stres, modificări de repolarizare, inclusiv creșterea intervalului QT, dilatarea sau hipertrofia camerelor ventriculelor cardiace. Au loc modificări structurale macro- și microscopice, modificări biofizice în membrana cardiomiocitelor, atenuarea stimulării sistemului beta adrenergic și supraactivarea sistemelor inotrop negative mediate de cGMP.

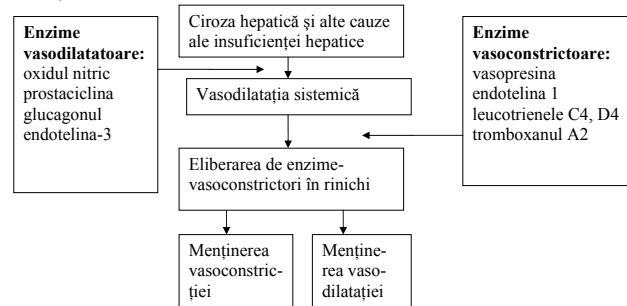
Astfel, tulburările cardiovasculare constatate în afecțiunile cronice decompensate ale ficatului au fost recunoscute ca așa-numita "cardiomiopatie cirotică" [1]. Aceasta poate contribui de asemenea la dezvoltarea patogenezei sindromului hepatorenal, mai ales la pacienții cu peritonită spontană. Dacă anterior se credea că vasoconstricția renală se datorează doar vasodilatației arteriale, recent a fost demonstrat că și deteriorarea progresivă a funcției cardiace participă la dezvoltarea SHR.

Ipoteza insuficienței suprarenale. Dezvoltarea insuficienței suprarenale în SHR este însoțită de asocierea infecției bacteriene severe, cu intensificarea acțiunii substanțelor vasodilatatoare endogene ca răspuns la procesul inflamator.

Așadar, constatăm că până în prezent au fost propuse diferite ipoteze pentru a explica dezvoltarea SHR în ciroza hepatică decompensată. Studiile din ultimele decenii au contribuit la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei SHR în bolile hepatice acute sau cronice cu hipertensiune portală, care au stabilit că **tulburările în hemodinamica sistemică, activarea secundară a mecanismelor vasoconstricției renale și stimularea sistemului nervos simpatic renal** sunt potențialele mecanisme-cheie și sunt caracteristice în dezvoltarea SHR [4, 8, 9, 10].

1. Tulburările în hemodinamica sistemică. În ciroza cu hipertensiune portală și insuficiență hepatică sunt înregistrate tulburări hemodinamice, precum vasodilatația sistemică, care influențează creșterea fluxului sangvin regional în circulația splanhnică și creșterea compensatoare a debitului cardiac. **Vasodilatația sistemică și scăderea tensiunii arteriale în afecțiunile hepatice se dezvoltă ca rezultat al creșterii nivelului substanțelor vasodilatatoare (oxidul de azot, prostaciclina, glucagonul etc.) în circuitul splanhnic (vezi figura).** Presiunea arterială medie scade, de obicei, la limitele 60 mm Hg, iar fluxul sangvin renal nu se mai poate adapta la variațiile presiunii sangvine sistemice, întrucât mecanismele de autoreglare a circulației renale sunt funcționale doar la presiuni arteriale medii peste 70-75 mm Hg [9]. Progresarea insuficienței hepatice, cu accentuarea hipertensiunii portale și a ascitei, nu mai permite o adaptare corespunzătoare a răspunsului compensator cardiac la scăderea volumului sangvin eficient, ca rezultat al vasodilatației splanhnice.

Etapele de dezvoltare a SHR: ciroza hepatică (hipertensiunea portală) → vasodilatația sistemică → vasoconstricția renală → SHR



Consecințele vasodilatației sistemice:

- Scăderea presiunii sistemice;
- Activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron;
- Creșterea eliberării de vasopresină;
- Activarea sistemului nervos simpatic;
- Creșterea sintezei sistemice și renale de mediatori (vasodilatatori / vasoconstrictori).

Diminuarea vădită a volumului sangvin duce la o vasoconstricție pronunțată a vaselor renale, ceea ce determină dezvoltarea SHR.

2. Activarea mecanismelor vasoconstricției.

Unii autori consideră că veriga de bază în patogeneza SHR este vasoconstricția pronunțată și stabilă a vaselor renale, apărută secundar pe fundalul vasodilatației splanhnice chiar și neînsemnate [4, 17]. Hipotensiunea arterială este factorul-cheie în SHR care, chiar dacă nu se ajunge la valori de șoc, aceasta provoacă vasoconstricție și hipoperfuzie renală, cu scăderea filtrării glomerulare. Totuși, vasoconstricția arteriolară renală reprezintă una dintre principalele modificări hemodinamice care caracterizează SHR, care în consecință provoacă reducerea marcată a perfuziei renale și a ratei de filtrare glomerulară.

Funcția de excreție renală a sodiului și a apei libere este, de asemenea sever alterată, majoritatea pacienților prezentând retenție marcată de sodiu și hiponatremie diluțională. La pacienții cirofici, relația dintre fluxul sangvin renal și presiunea de perfuzie este alterată din cauza activării stimulilor vasoconstrictori: endotelina 1, leucotrienele C4 și D4, vasopresina, tromboxanul A2, prostaglandina F2, adenzina. Fluxul sangvin renal devine cu atât mai dependent de tensiunea arterială, cu cât boala hepatică este mai avansată și progresează continuu. Prin urmare, mecanismul în cauză demonstrează că SHR se dezvoltă în rezultatul acțiunii sistemelor vasoconstrictoare, activate ca răspuns homeostatic pentru subumplerea extremă a circulației arteriale renale, păstrând funcția tubulară a rinichilor pe fundalul perfuziei renale și ratei filtrării glomerulare (RFG) foarte reduse.

3. Stimularea sistemului nervos simpatic.

Sistemul nervos simpatic este activat rapid și intens la pacienții cu SHR, catecolaminele determinând vasoconstricție în patul vascular renal, cu retenție de sodiu. Există o corelație strânsă între creșterea presiunii portale și activitatea sistemului nervos simpatic la nivel renal, vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare, care generează creșterea sintezei de renină, determinând scăderea ratei de filtrare glomerulară, majorarea reabsorbției de Na și apă. Inervația hepatorenală reprezintă astfel un element important, dar nu determinant, în dezvoltarea SHR. Sistemul nervos simpatic și sistemul renină–angiotensină–aldosteron sunt sistemele predominante responsabile de vasoconstricția renală. Activitatea ambelor sisteme este crescută la pacienții cu ciroză și ascită, iar acest efect este amplificat în SHR [2, 3].

Așadar, SHR poate fi definit ca un dezechilibru între două sisteme: unul responsabil de vasoconstricție, altul – de vasodilatație.

Cauze și factori de risc

Au fost identificate anumite cauze care declanșează SHR la persoanele cu ciroză hepatică sau

insuficiență hepatică fulminantă. Acestea includ: factorii de risc asociați cu dezvoltarea SHR la pacienții cu ciroză neazotemică, factorii de risc care precipită instalarea sindromului hepatorenal, factorii ce agravează evoluția SHR [7, 20].

Factorii de risc asociați cu dezvoltarea SHR la pacienții cu ciroză neazotemică sunt:

- excreția urinară de sodiu scăzută (<5 mEq/L);
- sodiu seric scăzut (hiponatremie de diluție);
- reducerea excreției de apă;
- presiunea arterială medie joasă;
- activitatea reninei plasmatică crescută;
- noradrenalina plasmatică crescută;
- osmolaritatea plasmatică scăzută;
- osmolaritatea urinei majorată;
- potasiul plasmatic crescut;
- episoade anterioare de ascită;
- atrofia hepatică;
- prezența varicelor esofagiene;
- ureea serică moderat crescută (> 30 mg/dl);
- sporirea moderată a creatininei serice (> 1,5 mg/dl);
- GFR redus moderat (<50 ml/min).

Trei factori de risc importanți și ușor de recunoscut au fost presupuși în dezvoltarea SHR: tensiunea arterială medie scăzută <80 mm Hg, hiponatremia de diluție și retenția urinară severă de sodiu (sodiu urinar <5 mEq/l) [8].

Factorii de risc care precipită instalarea sindromului hepatorenal cuprind:

- malnutriția, atrofia hepatică, varicele esofagiene;
- hemoragia digestivă, terapia diuretică agresivă;
- paracenteza intempestivă, creșterea presiunii abdominale prin ascită;
- medicația nefrotică și hepatotoxică;
- oliguria, hipotensiunea arterială;
- infecțiile, peritonita bacteriană.

În aproape jumătate din cazurile cu SHR, unul sau mai mulți factori precipitanți pot fi identificați, printre cei mai frecvent înregistrați sunt: infecțiile bacteriene (57%), hemoragia gastrointestinală (36%), peritonita bacteriană (20-25%) și paracenteza terapeutică (7%) [3, 8].

Factorii care agravează evoluția SHR:

- afectarea severă a funcției ficatului (icter, coagulopatie etc.);
- disfuncții circulatorii (hipotonie arterială, nivel crescut al reninei și norepinefrinei serice).

Clasificare

În 1996, Asociația Internațională Ascites Club a definit două tipuri de SHR:

- SHR de tip 1 formă progresivă și prognostic nefavorabil;

- SHR de tip 2, care se înregistrează mai frecvent, dar evoluează mai benign.

Medicii trebuie să știe că ambele forme de SHR cu fiziopatologie similară au diferite manifestări clinice, evoluție și pronostic.

Semne și simptome

SHR nu are o simptomatologie specifică lui, iar pe primul plan, de regulă, apar semnele clinice ale afecțiunii de bază. Cu toate acestea, detectarea stigmatelor caracteristice bolilor hepatice este importantă, fiindcă cei mai mulți pacienți cu risc de dezvoltare a SHR sufereau, de regulă, de o afecțiune hepatică acută sau cronică. Dezvoltarea SHR este suspectată atunci când apare oliguria, iar testele sangvine relatează despre alterarea funcției renale. În tabloul clinic predomină semnele insuficienței hepatice, care determină hipertensiune portală, și simptomele caracteristice insuficienței renale.

În funcție de rapiditatea dezvoltării SHR și declinul funcției renale, conform clasificății expuse mai sus, au fost descrise două forme de sindrom hepatorenal: SHR tip 1 și SHR tip 2.

SHR de tip 1 (formă acută) este caracterizat prin deteriorarea rapidă și spontană a funcției renale, cel puțin dublarea nivelului creatininei serice inițiale > 2,5 mg/dl (221 mmol/l) sau o reducere a RFG cu 50% până la un nivel < 20 ml/minut în mai puțin de două săptămâni [6, 20]. Această formă este întâlnită la pacienții cu insuficiență hepatică acută, hepatită acută etilică sau decompensare acută a cirozei hepatice. Pacienții dezvoltă frecvent icter sever și tulburări de coagulare. De obicei, este implicat un factor precipitant: paracenteza masivă sau tratamentul intempestiv cu diuretice. SHR de tip 1 este adesea indus de apariția unui stimul de precipitare ca infecția, în rezultatul dezvoltării peritonitei bacteriene spontane. Efectul acut al evenimentului de precipitare duce la deteriorarea rapidă a funcției circulatorii, la insuficiență renală și hepatică severă, coagulopatie, encefalopatie și deces în câteva zile sau săptămâni de la debutul sindromului.

SHR de tip 2 este o consecință a evoluției naturale a bolii hepatice, cu o progresare lentă a insuficienței hepatice, hipertensiune portală și disfuncție circulatorie, care frecvent se dezvoltă insidios la pacienții cu ciroză avansată și ascită [7, 10]. Dereglări ale funcției circulatorii hepatice și renale la acești pacienți nu se determină o perioadă mai îndelungată (luni), iar simptomele sunt, în general, mai subtile. SHR de tip 2 este caracterizat de o insuficiență renală lent progresivă sau stabilă, astfel încât consecințele clinice principale nu sunt insuficiența renală acută, ci ascita refractară. Creatinina serică crește încet pe parcursul mai multor săptămâni sau luni și, de obicei,

nu depășește 180 mmol/l (1,3 mg/dl), cu o reducere progresivă reciprocă a ratei de filtrare glomerulară în absența unui factor precipitant, clearance-ul creatininei este mai mic de 40 ml/min, iar sodiul urinar <10 mmol/l. Tabloul clinic este dominat de ascita refractară, iar funcția ficatului este relativ stabilă. SHR de tip 2 este considerat o complicație a unor afecțiuni ce ar face parte dintr-un spectru de boli asociate cu presiuni sporite în circulația venei porte, care începe cu acumularea de lichid în cavitatea abdominală (ascită) [4, 5]. Cele mai multe persoane cu SHR de tip 2 au ascită diuretic-rezistentă înainte de a dezvolta o deteriorare a funcției renale. Pacienții cu SHR de tip 2 sunt predispuși să dezvolte un SHR de tip 1, în cazul asocierii unei infecții sau unui alt factor precipitant.

Metode de diagnostic de laborator și instrumentale

Indicii relevanți ce caracterizează dereglările funcționale ale rinichilor sunt: clearance-ul creatininei în 24 de ore, ureea și creatinina serică, osmolaritatea urinei, natriul seric și urinar, hemoleucograma, sumarul urinei.

Interpretarea examinărilor clinico-biochimice și serologice:

- **Sumarul urinei:** în analiza de urină nu vor fi determinate modificări esențiale. Numărul eritrocitelor în urină < 50 în câmpul de vedere, nivelul proteinuriei < 500 mg/24 ore.

- **Determinarea Na și a creatininei** în urină se utilizează în calitate de test-screening pentru aprecierea gradului de retenție a sodiului urinar. Concentrația Na în urină se estimează la un nivel < 10 mmol/l. Pacienții cu excreții scăzute de sodiu urinar (<5 mEq/l) au un risc mai mare de a dezvolta SHR.

- **Osmolaritatea** urinei este crescută față de osmolaritatea plasmei, deoarece funcția tubulară a rinichilor este păstrată.

- **Clearance-ul creatininei** în 24 de ore (< 40 ml/min); funcția de concentrare a rinichilor, de regulă, este păstrată în SHR.

- **Ureea și creatinina** serică sunt înregistrate la valori peste 8,2 mmol/l și respectiv 1,5 mg/dl (133 mmol/l), care progresează continuu (zile, săptămâni). Ureea și creatinina nu pot fi criterii sigure de determinare a ratei filtrației glomerulare în SHR. Este important de menționat că, dacă nivelul concentrației creatininei serice este crescut, iar nivelul sodiului seric rămâne în limitele normale, atunci nu se stabilește diagnosticul de SHR.

- **Hiponatremia <130 mmol/l.** La pacienții cu insuficiență hepatică de asemenea se poate înregistra așa-numită "hiponatriemie dizolvată/diluată". Aceasta se datorează creșterii vasopresinei sintetizate ca răspuns la hipoperfuzia rinichilor.

- **Alte teste cuprind:** probele ficatului, coagulograma, proteina generală și fracțiile proteice,

hiperactivitatea reninei și adrenalinei serice, crioglobulinemia, examenul lichidului ascitic, alpha-fetoproteina, hemocultura, examenul histologic renal.

- **Studii imagistice:** ecografia abdominală, ecocardiografia.

Diagnostic

Diagnosticul sindromului hepatorenal este, în general, un diagnostic de excludere, el trebuie suspectat la orice pacient cu boală hepatică cronică sau acută, în prezența insuficienței hepatice și a hipertensiunii portale, care induc progresiv creșterea produșilor retenției azotate [5, 8, 20].

A. Prima etapă în diagnosticul SHR este reprezentată de demonstrarea insuficienței renale, nu întotdeauna ușoară în cazul pacienților cu ciroză hepatică decompensată. Aceștia pot prezenta valori normale sau ușor crescute ale creatininei serice în prezența unei rate reduse de filtrare glomerulară din cauza:

- reducerii masei musculare;
- scăderii producției de creatinină endogenă;
- reducerii sintezei hepatice de uree din cauza insuficienței hepatice.

Din aceste motive, SHR poate fi subdiagnosticat în practica medicală.

B. Cea de-all-a etapă în diagnosticul SHR este reprezentată de excluderea altor cauze de insuficiență renală la pacientul cu ciroză hepatică și ascită.

C. A III-a etapă în diagnosticul SHR este stabilirea formei clinice de SHR – SHR tip 1 sau SHR tip 2, deoarece severitatea, prognosticul și supraviețuirea diferă la cele două entități.

Prima încercare de organizare a criteriilor de diagnostic a făcut-o Asociația Internațional Ascites Club (1996), aceasta constând în gruparea pe criterii majore și criterii adiționale sau minore.

Criteriile majore de diagnostic pentru sindromul hepatorenal includ:

- Boli cronice sau acute de ficat cu insuficiență hepatică avansată și hipertensiune portală.
- Creatinina serică > 1,5 mg/l (>132 mmol/l) reflectând scăderea ratei de filtrare glomerulară; clearance-ul creatininei < 40 ml/min.
- Absența oricărei alte cauze evidente pentru afecțiunea renală acută, inclusiv infecția bacteriană, șocul, tratamentul curent sau recent cu medicamente nefrotoxice.
- Absența îmbunătățirii funcției renale (scăderea creatininei serice ≤ 1,5 mg/dl sau creșterea clearance-ului creatininei ≥ 40 ml/min), după întreruperea administrării diureticelor și expansiunea volumului plasmatic cu 1,5 litri de soluție salină normală intravenos sau albumină.

- Proteinurie <500 mg/dl și lipsa de dovadă ultrasonografică a obstrucției sau afecțiunii parenchimotoase renale.

Criteriile minore, adiționale de diagnostic al

SHR:

- Volumul de urină scăzut <500 ml/24 ore.
- Concentrația de sodiu urinar redusă <10 mEq/l în absența diureticilor.
- Osmolaritatea urinei mai mare de osmolaritatea plasmei.
- Lipsa hematiilor eritrocitelor în sedimentul urinar < 50 în câmpul de vedere.
- Sodiul seric <130 mmol/l.

Utilizarea criteriilor majore și criteriilor adiționale propuse de Asociația International Ascites Club (1996) a arătat în timp că acestea nu erau suficient de precise în diagnosticarea SHR, lăsând practic ambiguități chiar în definirea SHR. Din acest motiv, Asociația respectivă, prin grupul de lucru reunit la San Francisco în 2006, redefiniște mai clar SHR prin prisma procedurilor de diagnostic necesare, dar este mai puțin strict cu prezența infecției, aceasta nemai-fiind un criteriu de excludere din diagnostic.

Actualmente, conform deciziei International Ascites Club de la San Francisco 2006, SHR se stabilește în baza următoarelor criterii:

- ciroza hepatică cu ascită;
- creatinina serică > 1,5 mg/dl (> 133 mmol/l);
- lipsa normalizării creatininei serice (scădere până la < 1,5 mg/dl), peste minim 2 zile după anularea diureticilor și restabilirea volumului circulator sangvin cu albumină în doze 1 g/kg, maximum 100 g;
- lipsa șocului;
- lipsa utilizării preparatelor nefrotoxice;
- lipsa afecțiunilor renale care se manifestă cu proteinurie (> 500 mg/24 ore), microhematurie (>50 eritrocite în c.v.) și/sau modificări ultrasonografice ale rinichilor.

Criteriile noi de diagnostic al SHR revizuite la San Francisco în 2006, propuse pentru pacienții cu ciroză hepatică, au fost diferențiate față de cele stabilite în 1996, principalele diferențe fiind:

- Clearance-l creatininei a fost exclus din criteriile de diagnostic, deoarece este mai complicat și pretabil erorilor fals pozitive, comparativ cu determinarea creatininei serice.
- Insuficiența renală apărută la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene, în absența șocului septic trebuie considerată ca SHR.
- Tratamentul farmacologic (albumină, agenți vasoconstrictori) al SHR trebuie inițiat fără a aștepta rezoluția completă a infecției.
- Se recomandă ca expansiunea volumului plasmatic să se realizeze prin administrare de

albumină, datorită efectului său superior, și nu cu soluții saline.

- Criteriile minore nu sunt esențiale pentru diagnostic și au fost excluse.

Actualmente nu există niciun test specific care poate stabili diagnosticul de SHR.

Diagnostic diferențiat

Diagnosticul diferențiat dintre pacienții cu SHR și cei cu alte cauze de disfuncție renală asociată cirozei este crucial, atât din punctul de vedere al managementului clinic, cât și pentru aprecierea prognosticului pacientului și prioritizarea transplantului hepatic sau a transplantului combinat hepatorenal. Diagnosticul diferențiat se va efectua între sindromul hepatorenal și alte cauze de insuficiență renală, precum: boala prerenală, glomerulonefrita acută și cea cronică, în special necroza tubulară acută, care deseori este destul de dificil [8, 10].

Multe afecțiuni renale sunt asociate cu boli de ficat și trebuie să fie excluse înainte de a stabili diagnosticul de sindrom hepatorenal. În algoritmul de diagnostic SHR se impune excluderea oricărei cauze de insuficiență renală. Există afecțiuni renale în cursul bolilor hepatobiliare (boli glomerulare datorate complexelor imune circulante în hepatita cronică cu HVC, HVB; glomeruloscleroza în ciroza hepatică; boli tubulare renale), sau agresiuni în care sunt afectate concomitent atât funcția renală, cât și cea hepatică, determinând sindromul hepatorenal (boala polichistică hepatorenală, hemocromatoza, boala Wilson, amiloidoza, diabetul zaharat, LES, panarteriita nodoasă, șocul, insuficiența cardiacă, arsuri).

Tratament

Terapia ideală pentru sindromul hepatorenal este îmbunătățirea funcției hepatice de recuperare, tratamentul antiviral eficace al hepatitei B decompensate, recuperarea insuficienței hepatice acute sau efectuarea transplantului de ficat [2, 14].

Tratamentul farmacologic. Abordarea unor viziuni noi în tratamentul SHR a schimbat principiile de bază ale medicației, axându-se pe preparatele vasoconstrictoare, spre deosebire de utilizarea inițial predominantă de vasodilatatoare [12, 17]. Motivul pentru această schimbare este faptul că evenimentul inițial în SHR este vasodilatația circulației splanhnice, iar utilizarea unui vasoconstrictor poate împiedica astfel activarea substanțelor vasoconstrictoare endogene. Preparatele vasoconstrictoare sistemice au demonstrat rezultate pozitive, devenind promițătoare în terapia SHR [13, 15]. Acestea includ analogi de vasopresină (ornipresina, terlipresina), analogi de somatostatina (octreotid) și agoniști alfa-adrenergici (norepinefrina, midodrina). Preparatele

vasoconstrictoare sunt utilizate pentru a reduce vasodilatația splanhnică și, ulterior, vasoconstricția renală reflexă.

Terlipresina s-a dovedit a fi cel mai de succes preparat vasoconstrictor și cel mai des folosit în tratamentul SHR. Experiența clinică largă, eficiența și profilul de siguranță superior fac ca terlipresina să fie considerată prima opțiune terapeutică la pacienții cu SHR de tip 1 [6]. Tratamentul cu terlipresină este inițiat cu doze de 0,5-1 mg la 4-6 ore, aplicat intravenos sau în perfuzie intravenoasă continuă, începând de la o doză inițială de 2 mg/zi. În cazul când nivelul creatininei a scăzut cu numai 25% în a treia zi de tratament, doza preparatului se mărește la 2 mg la 4 ore sau 12 mg/zi, în perfuzie continuă intravenoasă. Administrarea terlipresinei în doze de 0,5-2 mg/4-6 h intravenos a fost asociată cu o ameliorare a funcției renale la aproximativ 60% din pacienți, incidența efectelor secundare ischemice fiind de aproximativ 10%.

Norepinefrina (noradrenalina) este o catecolamină, iar activitatea sa alfa-adrenergică o face un vasoconstrictor puternic, atât pe vasele venoase, cât și pe vasele arteriale; prin urmare, este un preparat medicamentos potențial pentru tratamentul SHR. Noradrenalina este un remediu similar după acțiune cu terlipresina și poate fi utilizat ca o alternativă [15].

Midodrina și octreotidul sunt alte alternative de tratament, cu un efect similar asupra parametrilor circulatorii, pot fi considerați agoniștii alfa-adrenergici. Avantajul față de terlipresină este prețul lor mai mic, dar ele înregistrează respectiv și o eficacitate mai mică decât terlipresina [13].

Midodrina se recomandă a fi administrată de la 5-7,5-12,5-15 mg, în 3 prize/zi + octreotid 100-200 mcg în 3 prize/zi + albumină pe parcursul a 20 de zile. Efectele lor combinate (midodrină și octreotid + albumină) sunt benefice și îmbunătățesc hemodinamica sistemică și cea renală. Combinația de midodrină oral și octreotid subcutanat este de perspectivă datorită posibilității utilizării ei pentru tratarea pacienților cu SHR în condiții de ambulatoriu. O recuperare completă a insuficienței renale a fost observată la 49% dintre pacienți.

Misoprostolul este un analog de prostaglandine (PgE1) și se administrează în doze de 0,2-0,4 mg oral, de 4 ori pe zi, timp de 4 zile.

Pentoxifilina. Tratamentul hepatitei alcoolice severe cu pentoxifilină 400 mg de 2 ori în zi a dus la scăderea incidenței SHR față de lotul cu placebo (8% vs 35%) și a mortalității (24% vs 46%).

N-acetilcisteina. Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut, dar datele unor studii constată că N-acetilcisteina poate minimiza vasodilatația

splanhnică și producția de oxid nitric prin reducerea radicalilor de oxigen.

Antibioticele sunt indicate în tratamentul SHR doar dacă disfuncția renală este precipitată de o infecție. Profilaxia cu preparate antibacteriene joacă un rol important în prevenirea peritonitei bacteriene spontane, care, la rândul său, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea SHR de tip 1 [18]. Pentru că cea mai frecventă cauză a SHR de tip 1 este peritonita bacteriană spontană, se recomandă administrarea preparatului antibacterian cefotaxim (claforan), ciprofloxacinei, norfloxacinei, fluorochinolonei cu activitate împotriva agenților microbieni: pseudomonas, streptococ, staphylococcus epidermidis și cele mai multe organisme gramnegative.

Albumina. Au fost făcute mai multe încercări de a influența sindromul hepatorenal prin diferite mijloace de corecție a hipovolemiei. Albumina umană s-a dovedit a fi cel mai potrivit și util preparat substituent pentru expansiunea volumului plasmatic și de întreținere a debitului cardiac. Au fost demonstrate rezultate mai bune atunci când albumina era utilizată în terapia de combinație cu preparatele vasoconstrictoare, astfel amplificându-se efectele farmacologice în tratamentul SHR. Actualmente, albumina este considerată preparatul de bază în terapia SHR în combinație cu preparatele vasoconstrictoare [6, 18]. Cantitatea de albumină administrată intravenos variază între studii: un model clasic este de 1 gram de albumină pe kilogram de greutate corporală în prima zi, până la un maximum de 100 g, urmată de 20-40 grame pe zi din ziua următoare. La pacienții cu peritonită bacteriană spontană se recomandă administrarea intravenoasă a albuminei 1,5 g/kg la momentul diagnosticului de infecție și o altă doză de albumină 1 g/kg începând cu ziua a 3-a a tratamentului, când au fost incluse și antibiotice care reduc dereglările funcționale renale și micșorează nivelul mortalității. Preparatele vasoconstrictoare plus albumină îmbunătățesc funcția renală la 40-60% din pacienții cu SHR de tip 1.

Preparatele diuretice, de regulă, nu sunt utilizate în timpul administrării preparatelor vasoconstrictoare plus albumină, conform recomandărilor mai multor protocoale clinice în domeniu.

Terapia de substituție renală la pacienții cu SHR trebuie să se bazeze doar pe posibilități reale de regenerare hepatică, recuperare a funcției hepatice sau transplant hepatic. Suportul artificial hepatorenal poate servi ca punte terapeutică spre transplantul hepatic în insuficiența hepatică acută cu SHR de tip 1 [10]. Decizia de a iniția o metodă de substituție renală este condiționată de prezența encefalopatiei, hipotensiunii și a tulburărilor de coagulare. Totuși, întârzierea aplicării terapiei de substituție renală se

corelează cu un risc mare de mortalitate – până la 90,0%.

Sistem de recirculare cu adsorbanți moleculari (MARS). Dializa hepatică, MARS (molecular adsorbent recirculating system), este o tehnică de epurare extracorporală, derivată din hemodializă, în rezultatul căreia sunt eliminate toxinele ce trebuie să fie neutralizate de ficat, substanțele hidrosolubile, precum și cele legate de albumină, care se acumulează în insuficiența hepatică. Aceasta se face, de regulă, prin adăugarea de dializat în cantități mari de albumine (membrane-bound) capabile de a lega și a elimina toxinele, oferind un mijloc de suport hepatic extracorporal până la efectuarea transplantului hepatic.

Șunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Aceasta este o metodă nechirurgicală de decompresie portală, utilizată ca o terapie de alternativă pentru pacienții cu ciroză hepatică, sângerare din varicele esofagian sau gastric, care nu răspunde la manoperele endoscopice și tratamentul conservator. Un șunt portosistemic intrahepatic transjugular implică decompresia presiunii portale ridicate prin plasarea unui stent mic între vena portă și vena hepatică [16]. Procedura în cauză se efectuează prin intermediul unui cateter radiologic ghidat, care este trecut în vena hepatică, fie prin vena jugulară internă, fie prin vena femurală.

Dializa. Pacienții cu sindrom hepatorenal la care insuficiența renală progresează pot fi tratați prin utilizarea dializei, care este cel mai frecvent indicată atunci când bolnavii sunt în așteptarea unui transplant de ficat sau atunci când există posibilitatea de îmbunătățire a funcției hepatice.

Șuntul peritoneovenos este un șunt prin care se scurge lichidul din peritoneu, de obicei în vena jugulară internă sau în vena cavă superioară. Este constituit dintr-un tub lung, cu o supapă de reținere, aplicat subcutanat din peritoneu la vena jugulară internă, care permite trecerea lichidului ascitic direct în circulația vasculară sistemică. Frecvent această procedură a fost utilizată la pacienții cu ascită refractară și insuficiență renală datorată sindromului hepatorenal. Ca rezultat s-a înregistrat creșterea volumului lichidului în circulația sistemică, diminuarea mecanismelor de sinteză a substanțelor vasoconstrictoare (cum ar fi sistemul renină-angiotensină-aldosteron), o creștere semnificativă a excreției de sodiu urinar și o ameliorare RFG.

Transplantul hepatic ortotopic reprezintă tratamentul ideal al sindromului hepatorenal la pacienții selecționați, eradicând atât insuficiența hepatică, cât și cea renală [1, 15]. Anomaliile renale se normalizează la o lună după efectuarea transplantului hepatic. Cu toate acestea, din cauza listei mari

de așteptare, în majoritatea centrelor de transplant, cei mai mulți pacienți decedează înainte de a fi efectuat transplantul de ficat. Astfel, există o necesitate stringentă de terapii alternative eficiente pentru a crește șansele de supraviețuire a pacienților cu SHR până la transplantul de ficat.

Prognostic

În general, mortalitatea la pacienții cu insuficiență hepatică este substanțial crescută, mai ales în cazul în care dezvoltă sindrom hepatorenal. Fără tratament, cei mai mulți bolnavi decedează în câteva săptămâni de la debutul insuficienței renale.

Prognosticul sindromului hepatorenal rămâne nefavorabil în absența transplantului hepatic, aproape toți pacienții decedând [19]. Riscul de deces în sindromul hepatorenal este foarte mare, iar mortalitatea persoanelor cu SHR de tip 1 este de peste 50,0% pe termen scurt. Singura opțiune de tratament pe termen lung pentru această stare este transplantul de ficat. Până la efectuarea transplantului hepatic, pacienții cu SHR selecționați și incluși în lista de așteptare, de regulă, primesc tratamente medicamentoase, care îmbunătățesc tulburările circulatorii renale, sau li se aplică un șunt portosistemic intrahepatic transjugular, pentru a reduce tensiunea arterială în vena portă.

Prognosticul nefavorabil se explică prin asocieria infecției, cum ar fi peritonita bacteriană spontană, sau a hemoragiei variceale, intervențiilor chirurgicale majore, hepatitei alcoolice acute sau a leziunilor hepatice acute suprapuse pe ciroză. Prognosticul pentru ambele tipuri de SHR rămâne incert, existând un timp de supraviețuire de 2 săptămâni și 6 luni, respectiv.

Bibliografie

1. Alqahtani S., Fouad T., Lee S. *Cirrhotic cardiomyopathy*. In: Semin. Liver Dis., 2008, nr. 28, p. 59-69.
2. Angeli P., Morando F., Cavallin M., Piano S. *Hepatorenal syndrome*. In: Contrib. Nephrol., 2011, nr. 174, p. 46-55.
3. Angeli P., Merkel C. *Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis*. In: Journal of Hepatology, 2008, nr. 48, p. 93-103.
4. Arroyo V., Terra C., Gines P. *Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome*. In: J. Hepatol., 2007, nr. 46, p. 935-946.
5. Arroyo V., Gines P., Gerbes A., Dudley F., Gentilini P., Laffi G. et al. *Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: Hepatology, 1996, nr. 23, p. 164-176.
6. Boyer T., Sanyal A., Garcia-Tsao G., Blei A., Carl D., Bexon A., Teuber P. *Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics*. In: J. Hepatol. 2011, nr. 55, p. 315-321.
7. Cardenas A., Gines., Uriz J. et al. *Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical*

- course, predictive factors, and shortterm prognosis. In: *Hepatology*, 2001, nr. 34, p. 671-676.
8. Cavasi E. *Sindromul hepatorenal: actualități în definiție, patogeneză, diagnostic și tratament*. În: *Clujul Medical*, Sep. 2009, vol. 82 (3), p. 320-324.
 9. Cojocaru V., Hotineanu V., Borș M., Cazacov V., Ferdohleb A. *Sindromul hepatorenal*. În: *Arta Medica*, 2011, nr. 1 (44), p. 39-45.
 10. Corneci D., Marinescu Ș., Săndesc D., Azamfirei L., Grigoraș G., Ionescu D., Tomescu D., Corneci C., Manolescu G. *Sindromul hepatorenal*. În: *Recomandări Societatea Română de ATI*. București, 2009, p. 1-24.
 11. Dumbrava V. *Medicină internă* Vol. II. *Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie*. Ediția II-a, Chișinău, 2008.
 12. Gluud L., Christensen K., Christensen E., Krag A. *Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome*. In: *Hepatology*, 2010, nr. 51, p. 576-584.
 13. Karwa R., Woodis C. *Midodrine and octreotide in treatment of cirrhosis-related hemodynamic complications*. In: *Ann. Pharmacother.*, 2009, nr. 43, p. 692-699.
 14. Low G., Alexander G., Lomas D. *Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis and treatment*. University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge Biomedical Campus, Division of Gastroenterology & Hepatology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, p. 11.
 15. Nassar Junior A., Farias A., D' Albuquerque L. et al. *Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. In: *PLoS One*, 2014, p. 66.
 16. Rössle M., Gerbes A. *TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update*. In: *Gut.*, 2010, nr. 59, p. 988-1000.
 17. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C., Valer P., Ginès P., Moreira V., Milicua J., Jiménez W., Arroyo V. *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2005, nr. 42, p. 439-447.
 18. Salerno F., Navickis R., Wilkes M. *Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials*. In: *Clin. Gastroenterol Hepatol.*, 2013, p.111-123.
 19. Schepke M., Appenrodt B., Heller J., Zielinski J., Sauerbruch T. *Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study*. In: *Liver Int.*, 2006, nr. 26, p. 834-839.
 20. Поликарпова Т., Мазурчик Н., Огурцов П. и др. *Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина*. В: *Клиническая фармакология и терапия*, 2009, № 18, с. 4.

Ion Arteni, dr. med., conf. univ.,
Catedra Medicină de Familie,
USMF N. Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1
Tel.: 069372347,
e-mail: i.arteni@ms.md

PARTICULARITĂȚILE DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PEDIATRICĂ

Alexandru BOTIZATU,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Characteristics of multiple organ dysfunction in pediatric cardiac surgery: review of literature

Multiple organ dysfunction is the main cause of death rate in ICU. It is activated by injuries that determine massive activation of inflammation mediators: politrauma, extensive burns, different etiology shocks, acute pancreatitis, intoxication, extracorporeal circulation, irradiation, multiple transfusions, severe infections, massive tissue destruction.

Extracorporeal circulation is known to be a trigger of systemic inflammatory response. Difference of systemic inflammatory response depends on age, high sensibility on surgical trauma of immature organs, raport of length of extracorporeal circulation is bigger at youngs and have an increased sensitivity to harmful effects of cardiopulmonary shunting.

Final result of the inflammatory response are endothelial lesions, capillary extravasation and finally MODS. Most aspects of patients with high perioperative complications are relative fixed (genotype, preoperative health status, surgical difficulty, etc.), but the degree to which it can be improved (for example by optimization of hemodynamic by using mechanical support or pharmacological drugs) is still in process of evolution.

Keywords: *multiple organ dysfunction, pediatric cardiac surgery, ICU*

Резюме

Характеристики полиорганной дисфункции в детской кардиохирургии: обзор литературы

Полиорганная недостаточность является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии. Она вызвана массивной активацией медиаторов воспаления при расширенных тканевых травмах впоследствии политравмы, обширных ожогов, шока разной этиологии, острого панкреатита, экстракорпорального кровообращения, радиации, политрансфузии, сложных инфекциях, объемных хирургических вмешательства и т.д.

Экстракорпоральное кровообращение выделяется последующим развитием системной воспалительной реакцией организма. Отличие воспалительного ответа зависит от возраста больного, из-за более острой чувствительности «незрелых» систем и органов к хирургической травме и большей разницы в соотношении

экстраторпорального кровообращения у больных (более юных и менее тучных).

Финальным результатом такого комплексного воспалительного ответа организма являются эндотелиальная травма, капиллярная экстравазация и развитие синдрома полиорганной недостаточности. Многие из данных больного с высоким риском развития серьезных постоперационных осложнений практически неизменны (генотип, предоперационное состояние здоровья, хирургические особенности и т.д.), тем не менее, возможность их улучшения (как например улучшение гемодинамики используя фармакологические и нефармакологические средства) продолжает изучаться.

Ключевые слова: полиорганная дисфункция, детская кардиохирургия, интенсивная терапия

Introducere

Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS – Multiple Organ Dysfunction Syndrome) reprezintă una dintre cele mai controversate probleme clinice în terapia intensivă. Prin definiție, MODS este disfuncția sau insuficiența a două sau mai multe organe și sisteme la un pacient aflat în stare critică, homeostazia putând fi menținută doar prin intervenții terapeutice [1].

MODS este un răspuns nespecific al organismului la activarea răspunsului inflamator și a semnalelor antiinflamatoare, este consecința activării unor cascade biologice de către diferiți agenți cauzali (singuri sau în combinație).

Organele afectate cel mai frecvent sunt: aparatele respirator, cardiovascular, renal; ficatul, sistemul nervos central, dar și tractul digestiv, funcția hematologică, metabolică, endocrină și imună [3].

Disfuncția multiplă de organe este cauza majoră de mortalitate în secțiile de terapie intensivă și aceasta o demonstrează un studiu multicentric European, care arată că MODS apare la 71% din pacienții internați în secțiile de terapie intensivă, în special la cei cu sepsis [4], dar poate fi declanșat și de alte leziuni care determină activarea masivă a mediatorilor inflamatori: politraumatisme, arsuri extinse, șoc de diferite etiologii (hipovolemic, cardiogen, toxicoseptic etc.), pancreatită acută, intoxicații, circulația extracorporală, irradiație, politransfuzie, infecții severe, intervenții chirurgicale de mare amploare etc., toate având în comun distrugerile tisulare masive.

Pentru prima dată, la începutul anilor '70 ai sec. XX, disfuncția multiplă de organe este văzută ca un sindrom cu afectare severă și concomitentă a mai multor sisteme vitale, folosindu-se termenul de MSOF (insuficiență multiplă de organe și sisteme) [3].

Din 1991 se recomandă utilizarea termenului MODS, deoarece prin definiție sunt incluse și modificările biochimice ale organelor.

MODS este caracterizat prin inflamație sistemică și leziuni tisulare generalizate. Se știe că atunci când sunt lezate țesuturile, simultan organismul eliberează mediatori pro- și antiinflamatori. Echilibrul dintre aceștia facilitează repararea tisulară și vindecarea.

Însă atunci când răspunsul inflamator este exagerat, apare dezechilibrul, manifestat prin leziuni endoteliale, disfuncție microvasculară, alterarea oxigenării tisulare și leziuni multiorganice [1].

Consecințele unui răspuns antiinflamator exagerat sunt anergia și imunosupresia, cu apariția infecțiilor și/sau sindromului septic. MODS este, de fapt, un „continuum”, un sindrom dinamic în continuă schimbare, care include SIRS (systemic inflammatory response syndrome), dar și CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome) și MARS (mixed-antagonists response syndrome).

La începutul secolului XX, un pacient cu leziuni severe ori răspundea prompt la tratament, ori evolua rapid către exitus, fără să dezvolte disfuncție multiplă de organe. Însă, dezvoltarea terapiei intensive a permis prelungirea vieții la pacienții aflați în stare critică, prin folosirea unor tehnici moderne de suport vital, făcând astfel posibilă apariția disfuncției multiple de organe și a unei serii de probleme iatrogene asociate.

Indiferent de etiologia MODS, tabloul clinic și paraclinic, modificările morfopatologice ale organelor implicate în sindromul inflamator sistemic sunt asemănătoare [5]. Susținerea funcției organelor vitale (cord, plămân, rinichi) a dus la prelungirea evoluției unor stări critice și a dus la apariția altor disfuncții, cum ar fi cele hepatice, ale tractului gastrointestinal (hemoragii, perforații, translocarea bacteriană), tulburări imunologice, metabolice („autocanibalismul” musculaturii scheletice, cu insuficiență hepatică consecutivă); practic toate organele pot ajunge în stadiul de disfuncție [6].

Modul de apariție simultană sau secvențială este dat de severitatea leziunilor primare, a complicațiilor ce se dezvoltă, de antecedentele și condițiile genetice ale pacienților [2]. Totodată, intervențiile invazive de monitorizare și terapie sunt surse noi de colonizare și infecție, conducând la dezvoltarea sepsisului și a disfuncției multiple de organe.

MODS se dezvoltă în condiții de tulburări severe în homeostazia organismului. Etiologic există mai mulți factori ce contribuie la apariția sindromului de disfuncție multiplă de organe prin evoluția și complicațiile pe care le dau: sepsis, peritonită și infecții intraabdominale, pneumonie, infecții necrotizante ale țesuturilor moi, pancreatită acută, leziuni tisulare extinse, politraumatisme, arsuri, ischemia tisulară cauzată de șoc (hipovolemic, cardiogen, obstructiv, distributiv), boli autoimune, rejetul unui organ transplantat, factori iatrogeni: țesut devi-

talizat neîndepărtat, transfuzii multiple, ventilația mecanică, circulația extracorporală, intervenții chirurgicale extinse, intoxicații.

Fiziopatologia MODS nu este complet elucidată, la dezvoltarea lui contribuind tulburările de perfuzie tisulară, efectele citotoxice directe ale agenților infecțioși sau a produșilor lor, imunosupresia prin eliberarea în exces a mediatorilor pro- și antiinflamatori, apoptoza celulară [3]

Conform definiției, MODS este disfuncția clinică sau biochimică a două sau mai multe organe, care apare în cadrul unor îmbolnăviri acute, homeostazia organismului putând fi menținută doar prin intervenții terapeutice.

Disfuncția poate fi completă (de ex., anurie în insuficiența renală acută) sau numai biochimică (de ex., nivel crescut de creatinină serică). În ciuda acestei definiții clare, diagnosticul de MODS de multe ori întâmpină greutăți.

MODS este în general considerată a fi principala cauza de morbiditate și mortalitate pentru pacienții admiși la o unitate de terapie intensivă [6].

Disfuncția multiplă de organe în chirurgia cardiacă

Disfuncția multiplă de organe este cel mai bun predictor al mortalității la pacienții cardiochirurgicali care necesită ventilație mecanică postoperatorie prelungită.

Multe aspecte ale pacienților cu un risc de complicații grave perioperatorii sunt percepute ca fiind relativ fixe (genotip, starea de sănătate preoperatorie, dificultatea chirurgicală etc.), dar gradul în care acestea pot fi îmbunătățite (de exemplu, optimizarea hemodinamicii folosind preparate farmacologice sau suport mecanic) este încă în curs de evaluare.

Disfuncția cardiopulmonară este prezentă, într-o anumită măsură, la fiecare pacient, având în vedere chirurgia pe cord deschis. Inima este afectată atât de clampul aortic, ceea ce duce la ischemie-reperfuzie, cât și de un traumatism chirurgical direct, care este o consecință a procedurii de corecție. Prin clampare, inima este reperfuzată cu leucocite și trombocite activate, care apoi interacționează cu endoteliul miocardului postischemic [7].

După cum s-a menționat în multe studii, factorul de necroză tumoral a fost dovedit a avea efecte inotrope negative, fiind implicați și alți mediatorii inflamatori. La nou-născuții cu disfuncție miocardică, după operație de "switch arterial" s-au determinat nivele crescute de citokine proinflamatorii IL-6 și IL-8. Deși nu este posibil să se separe din contribuțiile individuale ale leziunii miocardice directe ca urmare a ischemiei și prejudiciului suplimentar cauzat de mediatorii inflamatori, răspunsul inflamator este

tot mai mult recunoscut ca o contribuție majoră la disfuncția miocardică postoperatorie [7].

Circulația extracorporală modifică de asemenea circulația pulmonară, astfel încât numai circulația bronșică perfuzează plămâni. Parenchimul pulmonar este atât o sursă, cât și o țintă a răspunsului inflamator după CEC.

Leziunile inflamatorii post-CEC rezultă în creșterea rezistenței vasculare pulmonare, scăderea complianței, a capacității funcționale reziduale, creșterea dezechilibrului ventilație-perfuzie cu șunt intrapulmonar, extravazare de lichid în spațiul interstițial și reducerea activității surfactantului. Hemodiluția augmentează extravazarea lichidului prin reducerea presiunii oncotice.

Ischemia poate duce la pierderea controlului tonusului endotelial vascular pulmonar, care este amplificat de reperfuzie [8].

Sechestrarea de neutrofile activate în vascularizația pulmonară, împreună cu complementul, citokinele și leucotrienele activate, poate induce leziuni ale membranei alveolare și capilare, cu creșterea în continuare a edemului interstițial.

Disfuncția renală preoperatorie și/sau leziunea renală ca urmare a debitului cardiac scăzut sau post-CEC contribuie la disfuncția renală postoperatorie. Rata de filtrare glomerulară, precum și capacitatea de diluție și de concentrare sunt imature la nou-născuți și sugari. Fiziopatologia implică un spectru larg de mecanisme, inclusiv hipoperfuzia intraoperatorie a rinichilor, perfuzie nonpulsatilă, mediatorii de răspuns inflamator sistemic.

Eliberarea de compuși vasoconstrictori în timpul CEC, inclusiv catecolamine, vasopresină și tromboxan, duce la activarea sistemului renină-angiotenzină, care poate compromite și mai mult perfuzia renală. Disfuncția renală poate induce reținerea apei în organism, clearance lichidian întârziat după CEC, edem pulmonar interstițial și suport ventilator prelungit.

Creierul copilului este în curs de dezvoltare, deosebit de sensibil la un prejudiciu de hipoxie, ischemie-reperfuzie, mediatorii inflamatori din cauza vascularizației sale fragile și a activității sale metabolice ridicate.

Cauzele intraoperatorii de leziuni cerebrale sunt anomalii de autoreglare și perfuzia cerebrală, ischemia-reperfuzia, inflamația și embolia.

Pe lângă intervenția chirurgicală, alte cauze de sechele cerebrale în patologia cardiacă congenitală sunt: anomalii structurale preexistente, sindroamele genetice, hipoxia și hipoperfuzia preoperatorie.

Examenenele neurologice din perioada postoperatorie au identificat o varietate de anomalii, inclusiv convulsii, hipotonie, dereglări piramidale, asimetria de tonus muscular și dificultăți de alimentare [9].

Răspuns inflamator sistemic în chirurgia cardiacă

Chirurgia cardiacă provoacă un răspuns inflamator viguros, care are implicații clinice importante. În raportul societății de chirurgie toracică (baza națională de date), 20% (22000) de pacienți cu "risc scăzut" au dezvoltat complicații postoperatorii [10]. Incidența MODS după by-pass cardiopulmonar (CEC) a fost de 11%, cu o rata a mortalității de 41%.

Impactul răspunsului inflamator asupra rezultatului postoperatoriu al pacientului este potențial remedial și, prin urmare, merită atenție. Factorii care influențează incidența, severitatea și rezultatul clinic al răspunsului inflamator, și în special motivele pentru care anumiți pacienți dezvoltă complicații perioperatorii amenințătoare de viață, în prezent nu sunt bine înțelese.

Trei perspective distincte contribuie la înțelegerea legăturii dintre răspunsul inflamator și efectele clinice adverse. În primul rând, complexul interacțiunii dintre citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii poate influența tabloul clinic și evoluția SIRS după o intervenție chirurgicală cardiacă [11].

În al doilea rând, poate fi văzut un scenariu de leziuni concomitente, prin care se dezvoltă sechele grave după intervenția chirurgicală cardiacă, ca urmare a unor evenimente adverse, cum ar fi infecția sau hipoperfuzie de organe în curs CEC [11]. În al treilea rând, s-a sugerat ideea că ar putea exista o concepție fundamental greșită despre răspunsul inflamator.

Rezultatele combinate din conversia unui răspuns homeostatic inerent autolimitat, bine controlat la un proces distructiv necontrolat, duc la disfuncție de organe [13].

Activatorii nespecifici ai răspunsului inflamator includ traumatismul chirurgical, pierderea de sânge sau transfuzii și hipotermia. În plus, CEC poate activa în mod specific răspunsul inflamator prin intermediul a cel puțin trei mecanisme distincte. Un mecanism implică "activarea de contact" directă a sistemului imunitar, ca urmare a expunerii de sânge pe suprafețele externe ale circuitului CEC. Al doilea mecanism implică prejudiciul ischemie-reperfuzie la creier, inimă, plămâni, rinichii, ficatul, ca urmare a clampării aortice [8].

Restabilirea perfuziei privind eliberarea din clampul aortic este asociată cu activarea indicilor-cheie ai răspunsului inflamator. Endotoxemia poate activa în mod indirect cascada inflamatoare. Hipoperfuzia splanchnică, o constatare comună în timpul și după CEC, poate deteriora bariera mucoasei, care permite translocarea intestinală a endotoxinelor [14]. Concentrațiile sistemice de endotoxine se corelează strâns cu gradul de disfuncție

cardiovasculară ca urmare a CEC. Cu toate acestea, importanța endotoxinelor în stimularea răspunsului inflamator la chirurgia cardiacă rămâne în dubiu, cu dovezi contradictorii în ceea ce privește importanța translocației intestinale.

Particularitățile SIRS în chirurgia cardiacă la copii

Circulația extracorporală este cunoscută în declanșarea unui răspuns inflamator la nivel sistemic. Diferența în răspunsul inflamator depinde de vârstă, prin sensibilitatea crescută la prejudiciu pe fundalul sistemelor de organe imature. Raportul de mărime a circuitului foarte mare la pacienții mai tineri și mai mici are o sensibilitate crescută la efectele nocive ale șuntării cardiopulmonare [15].

În această ordine de idei, sunt revizuite componentele răspunsului inflamator după CEC cu referire în special la grupa de vârstă pediatrică, inclusiv impactul supra sistemelor de organe. În plus, strategiile actuale de monitorizare, prevenire și tratament al răspunsului inflamator după CEC la copii sunt limitate.

Efectele nocive ale CEC și răspunsul inflamator ulterior sunt urmări ale condițiilor extreme întâlnite în timpul suportului extracorporal, ce includ activarea celulelor în contact cu suprafețele externe ale circuitului de by-pass, stresul mecanic al clampării aortice, ischemia-reperfuzia țesuturilor, hipotensiunea arterială, perfuzia nonpulsatilă, hemodiluția cu anemie relativă, produsele administrării de sânge, administrarea de heparină și protamină, hipotermia [12].

Un răspuns inflamator sistemic rezultă cu activarea cascadelor celulare și umorale, inclusiv activarea complementului, coagulării și căii fibrinolitice, eliberarea de endotoxine, producerea de citokine, activarea endotelială cu expresia moleculelor de adeziune leucocitare, activarea leucocitelor și trombocitelor, precum și producția și eliberarea de oxigen-radicali liberi, oxid nitric, derivați de acid arahidonic, de enzime proteolitice. Aceste cascade inflamatorii creează un sindrom de "leak" capilar și disfuncție multiplă de organe. Pacienții pediatrici sunt mult mai sensibili la răspunsul inflamator din mai multe motive, inclusiv cerințele metabolice mai mari, vascularizația pulmonară reactivă, sisteme imature de organe, cu alterarea homeostaziei [16].

Pacienții, în special sugari și nou-născuți, au de asemenea un risc crescut din cauza decalajului enorm dintre dimensiunea circuitului CEC și pacient, cu volume de circuit de peste 200-300% mai mare decât volumul de sânge circulant al pacientului. În plus, o cerere mai mare de metabolizare a copiilor necesită de asemenea rate mai mari de pompe de debit, fiind perfuzați la rate de până la 200 ml/kg/min.

Combi-nația dintre un circuit relativ mai mare și ratele crescute de perfuzie pentru pacienții-copii duce la expunerea în exces a sângelui la suprafața externă a circuitului [15].

Sistemele imature și aflarea la diferite etape de dezvoltare a organelor expun pacienții mai tineri la un risc mai mare.

Dezvoltarea creierului continuă în timpul copilăriei, unele regiuni de dezvoltare ale acestuia sunt asociate cu o activitate metabolică sporită, în special utilizarea de oxigen, aceste domenii de activitate metabolică sunt supuse riscului înalt de prejudiciu CEC, inclusiv legat de ischemie-reperfuzie, permeabilitatea crescută a vaselor și formarea edemelor.

Plămânii nou-născutului sunt de asemenea imaturi. Există o diferență de 10 ori mai mare a numărului de alveole la adulți comparativ cu copiii, acest număr crește complet la vârsta de 8 ani. Această imaturitate pulmonară a nou-născuților predispune la dezvoltarea edemului pulmonar și a hipertensiunii pulmonare.

Fluxul sangvin renal la naștere este mai mic decât în copilărie, din cauza rezistenței vasculare renale crescute. Fluxul sangvin renal crește în timpul primei săptămâni de viață, dar nu atinge valorile de adulți până la vârsta de 2 ani. Mai mult, nou-născuții au funcția de autoreglare renală mai scăzută decât la adulți, ceea ce duce la reabsorbția și excreția de sodiu limitate, mecanismele de concentrare, diluare și capacitatea de a regla homeostazia acido-bazică fiind de asemenea reduce.

Sistemul imunitar la nou-născuți de asemenea este imatur, cu un număr de neutrofile care prezintă deficite funcționale, inclusiv scăderea adeziunii, deformabilității și chemotaxisul, precum și activarea insuficientă a complementului. Activarea complementului se produce atât pe calea de alternativă (stimulat de contactul cu suprafața externă, endotoxina, kalikreina), cât și pe cale clasică (heparină-protamină). Expunerea sângelui la circuitul extracorporeal activează calea de alternativă, care conduce la formarea de C3a și C5a, iar administrarea de heparină cu protamină activează calea clasică, cu o creștere a nivelului de C4a și majorarea în continuare a nivelului de C3a. Anaphylatoxina C3a și activarea C5a duc la aderența și degranularea neutrofilelor, activarea bazofilelor și mastocitelor, cu eliberarea de histamină, precum și agregarea plachetară [17].

Unele studii au legat nivelurile crescute ale complementului cu apariția complicațiilor postoperatorii, în special cu nevoia de ventilație mecanică prelungită, dar aceste rezultate nu sunt uniforme, iar alte studii nu au arătat o corelație între activarea complementului și leziunile pulmonare acute sau reacțiile adverse hemodinamice. Seghaye și echipa sa au constatat că copiii care au dezvoltat complicații

legate de CEC au avut o conversie de C3 constant mai mare decât cei fără complicații postoperatorii, dar același grup nu a reușit să demonstreze o corelație între activarea complementului și rezultatele negative la nou-născuți [18].

Neutrofilele sunt activate de către o mare varietate de stimuli, inclusiv contactul cu suprafața externă, endotoxine, citokine, complement, factorul de activare trombocitar, ischemia-reperfuzie etc. Odată activate, neutrofilele încep procesul de aderare endotelială și de migrație, cu eliberarea ulterioară de proteaze și derivați ai radicalilor de oxigen liberi.

Disfuncția endotelială alterează bariera celulară, cu extravazarea lichidului. Studiile efectuate la pacienți-copii și adolescenți au arătat o scădere a numărului leucocitelor circulante cu inițierea CEC și o creștere în circulație a elastazei neutrofilelor și mieloperoxidaza, inducând aderența, activarea și degranularea neutrofilelor.

Concentrațiile plasmatice ale moleculelor de adeziune s-au dovedit a fi mai mari la copiii supuși unei intervenții chirurgicale pe cord deschis, comparativ cu adulții. La copii, expresia moleculelor de adeziune este corelată cu durata CEC, sugerând că activarea neutrofilelor are loc în rezultatul CEC.

Peptidele kininelor sunt vasodilatatoare puternice, care participă de asemenea la inflamație, ceea ce duce la creșterea permeabilității vasculare și la chemotaxisul de neutrofile. Activarea sistemului de contact este compusă din kinin-kalikreină, coagulare-fibrinoliză și sistemul complement.

În timpul CEC, factorul XII este activat prin contactul cu suprafețele artificiale, care apoi transformă prekallikreina în kalikreină în prezența kininogenului cu masă moleculară crescută. Kalikreina intră apoi în bucla de "feedback" pozitiv cu factorul XIIa, pentru a activa factorul XII suplimentar, de asemenea se scindează de pe suprafața kininogenului cu masă moleculară mare, pentru a produce bradikinină. În plus față de răspunsul la circuitul de CEC, nivelurile plasmatice de kalikreină au fost găsite crescute în mod semnificativ după administrarea heparinei.

Efectele biologice ale kininelor sunt mediate prin intermediul receptorilor β_1 și β_2 , receptorii β_2 sunt exprimați în mai multe tipuri de celule, dar au o afinitate mai specifică pentru bradikinină. Activarea receptorilor B2 duce la eliberarea de calciu, oxid de azot, eicosanoide, radicali liberi și citokine [20].

Bradikinină se poate lega de asemenea de receptorii de pe celulele endoteliale, care produc apoi prostaglandine vasoactive și oxid nitric, ceea ce duce la vasodilatație și permeabilitate capilară crescută. Bradikinină a fost găsită în parenchimul cerebral cu niveluri crescute observate în spațiul interstițial din creier în timpul ischemiei cerebrale.

Mediată de activarea receptorilor B2, bradikinină poate crește permeabilitatea barierei hemato-

encefalice după ischemie-reperfuzie, rezultând în extravazarea de plasmă, cu formarea edemului și perturbarea fluxului sanguin cerebral. Studiile pe șobolani au arătat că leziunile ischemice cerebrale sunt scăzute la cei tratați cu antagoniști ai receptorilor de bradikinină.

Aprotinina, un inhibitor puternic de formare a bradikininei, a demonstrat reducerea riscului de leziuni neurologice la adulți expuși la CEC.

Cascada acidului arahidonic este activată de o serie de stimuli inflamatori care au ca rezultat activarea ciclooxygenazei și fosfolipaza A2. Rezultatele activării acidului arahidonic sunt producția de tromboxani, leucotriene și prostaglandine [19].

Membrana celulelor neutrofile este principala sursă de acid arahidonic, dar parenchimul pulmonar este de asemenea un teren important de sinteză, eliberare și degradare a eicosanoidelor.

Tromboxanul A2, un vasoconstrictor puternic și promotor al agregării plachetare, provine în principal din trombocite, se produce într-o mare măsură în plămâni.

Prostaglandinele E1, E2 și prostaciclina sunt de asemenea eliberate în timpul CEC. Aceste substanțe au efecte vasodilatatoare și antiagregante trombocitare, care vin să contrabalanseze efectele de tromboxan A2.

Leucotrienele B4, chemoattractante puternice, care favorizează extravazarea plasmei și aderența leucocitară, sunt de asemenea crescute în timpul și pentru o perioadă scurtă de timp după CEC. Amploarea producerii eicosanoidelor în timpul CEC este mai mare la pacienții pediatrici.

Citokinele sunt produse de monocite, macrofage, limfocite și celulele endoteliale. Producția este stimulată de ischemie-reperfuzie, activarea complementului, eliberarea endotoxinelor și este amplificată de efectul altor citokine. Citokinele pot fi de protecție sau dăunătoare, în funcție de concentrația lor, de celula în care acționează și de prezența altor citokine [16]. Cele mai importante citokine produse în timpul CEC sunt citokinele proinflamatoare (factorul de necroză tumoral (TNF), interleukina (IL) 1, IL-6, IL-8) și cele antiinflamatoare (IL-10 și antagonistul receptorilor IL-1 – IL-1ra) [16].

Factorul de necroză tumoral, IL-1, IL-6 și IL-8 – toate sunt crescute după CEC și toate sunt participante în răspunsul inflamator acut.

TNF și IL-1 sunt citokine inflamatoare timpurii, care inițiază răspunsul inflamator, de asemenea sunt și pirogene. TNF facilitează interacțiunea leucocite-endotelii; creșterea factorului de necroză tumorală la sugari postoperatoriu a fost corelată cu sindromul de "leak" capilar. Factorul de necroză tumoral s-a dovedit a avea un efect inotrop negativ, în studii pe animale, în mod special în funcția cardiacă.

Rezultatul final al acestui răspuns inflamator complex sunt leziunile endoteliale, extravazarile capilare și, în final, sindromul de disfuncție multiplă de organe.

Bibliografie

- Hotineanu V. ș. a. *Criterii de diagnostic și factori de risc în dezvoltarea disfuncției multiple de organe în sepsisul chirurgical sever*. În: Jurnalul de Chirurgie, nr. 6(4), 2010, p. 444-448.
- Reid Clare L. et al. *Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome*. În: Critical care medicine, nr. 30(10), 2002, p. 2216-2221.
- Cristescu Vasilică. *Corelații între aspectele clinice și anatomopatologice în cadrul disfuncției multiple de organe*. Rezumatul tezei de doctorat. Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie, 2011.
- Sakr Y., Sponholz C., Reinhart K. *Organ dysfunction in the ICU: a clinical perspective*. În: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine Supringer; 2007, p. 238-243.
- Beal Alan L., Frank B. Cerra. *Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction*. În: Jama, nr. 271(3) 1994, p. 226-233.
- Barie Philip S., Lynn J. Hydo, Eva Fischer. *A prospective comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems for prediction of mortality in critical surgical illness*. În: Journal of Trauma and Acute Care Surgery, nr. 37(4), 1994, p. 660-666.
- Menasche Philippe. *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function*. În: Current opinion in cardiology, nr. 10(6), 1995, p. 597-604.
- Serraf A. et al. *Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass*. În: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1997; nr. 114, p. 1061-1069.
- Wernovsky G. et al. *Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease*. În: Curr. Opin. Cardiol., 2005; nr. 20, p. 94-99.
- Grover F.L. *The Society of Thoracic Surgeons National Database: Current status and future directions*. În: Ann. Thorac. Surg., 1999; nr. 68, p. 367-373.
- de Mendonça-Filho, Hugo T.F. et al. *Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study*. În: Critical Care, nr. 10(2), 2006, p. R46.
- Hensley F.A. *A Practical approach to cardiac anaesthesia*. 2008, by Lippincott Williams & Wilkins, p. 261-289; 559-587;
- Schure A.Y. *Cardiopulmonary bypass in infants and children: what's new?* În: S. Afr. J. Anaesthesiol. Analg., 2010; nr. 16(1).
- Martinez-Pellus A. et al. *Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass*. În: Intensive care medicine, nr. 23(12), 1997, p. 1251-1257.
- Kozik Deborah J., James S. Tweddell. *Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children*. În: The Annals of thoracic surgery, nr. 81(6), 2006, p. S2347-S2354.
- Seghaye M.C. *The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children*. În: Cardiol. Young, 2003; nr. 13, p. 228-239.

17. Chenoweth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins.* In: N. Engl. J. Med., 1981; nr. 304, p. 497-503.
18. Seghaye M.C. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure.* In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1993; nr. 106, 978-987.
19. Downing S.W., Edmunds L.H. Jr. *Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass.* In: Ann. Thorac. Surg., 1992; nr. 54, p. 1236-1243.
20. Hellal F., Pruneau D., Palmier B. et al. *Detrimental role of bradykinin B2 receptor in a murine model of diffuse brain injury.* In: J. Neurotrauma, 2003; nr. 20, p. 841-851.

Alexandru Botizatu, doctorand, asist. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu;
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2
Mob. 069979555,
E-mail: alexandru.botizatu@usmf.md

IMUNOPATOLOGIA ASTMULUI BRONȘIC

*Elena CHIRVAS, Iulianna LUPAȘCO,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA,*
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Immunopathology of asthma

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation. It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation. Immunopathology of asthma involves humoral and cell mediated immune response. The inflammatory response in the airways of patients with asthma involves an orchestrated interplay of the respiratory epithelium, innate immune system, and adaptive immunity that initiates and drives a chronic inflammatory response. The present review focuses on the complex immune-inflammatory response in patients with asthma.

Keywords: *innate and adaptive immune systems, asthma*

Резюме

Иммунопатология бронхиальной астмы

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе. Иммунопатология

бронхиальной астмы включает изменения гуморального и клеточного иммунного ответа. Воспалительный ответ со стороны дыхательных путей у астматиков состоит из оркестрованного взаимодействия эпителия дыхательных путей, элементов врожденной и адаптивной иммунной системы, которые инициируют и управляют хроническим воспалительным ответом. Данный обзор фокусируется на комплексном иммуно-воспалительном ответе у больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: *врожденная и адаптивная иммунная система, бронхиальная астма*

Introducere

Astmul bronșic (AB) reprezintă o afecțiune cronică a căilor respiratorii răspândită în diferite țări, afectând de la 1% până la 18% din populație [10], interesând persoane de toate vârstele, rasele, grupurile etnice. OMS estimează că actualmente în lume sunt afectați de astm bronșic 300 milioane de persoane [1, 4, 10, 12]. Astmul bronșic este o maladie cu tendințe de creștere în ultimii ani, în special printre copii [11].

În Republica Moldova, conform datelor Centrelor Naționale de Management în Sănătate, de asemenea se apreciază în ultimii ani creșterea incidenței și prevalenței [12], în anul 2014 incidența astmului bronșic fiind de 2,2 la 10 mii de locuitori, iar prevalența fiind de 23,4 la 10 mii de locuitori, comparativ cu anul 2010, când incidența astmului bronșic constituia 2,0 la 10 mii de locuitori, iar prevalența – 21,2 la 10 mii de locuitori. Băieții sunt mai frecvent afectați decât fetele, iar după pubertate sunt afectate mai des femeile decât bărbații [4].

Factorii genetici și ai mediului ambiant pot contribui la inițierea AB. Printre factorii genetici au fost identificate mai mult de 100 de gene majore și minore de susceptibilitate: alelele HLA specifice, polimorfismul receptorilor $Fc\epsilon R1-\beta\beta$, IL-4, CD14 etc. Printre factorii mediului ambiant au fost specificați: virusurile, vaccinurile, sensibilizarea cu alergeni, igiena excesivă, tratamentul cu antibiotice din primii ani de viață, expoziția la factori profesionali [4]. Genele expresate preferențial pe epiteliu sau pe mezenchim și mușchiul neted, decât pe celulele inflamatorii și cele immune, cresc susceptibilitatea la AB [6]. Majoritatea astmaticilor pot fi atopici, dar numai o minoritate dintre cei cu atopie sau maladii atopice (inclusiv cei cu reactivitate la alergeni inhalați) vor dezvolta AB. Ipoteza igienei presupune că lipsa expunerii la virusuri și/sau la alte bacterii și paraziți „murdari” inhalați sau ingerați în societatea modernă conduce la supraactivitatea sistemului Th2 (alergic) și subactivarea sistemului Th1 (antiviral) [7].

AB, de regulă, este asociat cu hiperreactivitatea căilor respiratorii la stimuli direcți sau indirecti (exerciții fizice, alergeni, acțiunea substanțelor iritante, schimbarea vremii, infecții virale respira-

torii), de asemenea și cu inflamația cronică a căilor respiratorii. Aceste schimbări, de regulă, se mențin chiar și în absența simptomelor bolii sau la normalizarea indicatorilor funcției respiratorii ventilatoare, dar schimbările acestea pot dispărea în rezultatul tratamentului. În prezent, o legătură strânsă între particularitățile patofiziologice și anumite pattern-uri clinice sau răspunsul pacientului la tratament nu s-a determinat [10].

Pentru înțelegerea importanței clinice a clasificării fenotipice a AB sunt necesare studii în continuare. S-au apreciat multiple fenotipuri ale maladii [9, 10]. Dintre cele mai frecvente sunt: AB alergic; AB nonalergic; AB cu debut tardiv; AB cu „limitare fixată a vitezei fluxului de aer”; AB pe fundalul obezității.

În patogenia AB sunt implicate componentele imunității înnăscute și adaptive [3, 5]. Celulele inflamatorii implicate în AB sunt: celulele epiteliale ale căilor aeriene, diferite subpopulații ale celulelor T și B, mastocitele, celulele dendritice, eozinofilele, bazofilele, macrofagii, iNKT-celulele și trombocitele, precum și citokinele, chemokinele și semnalele costimulatoare și reglatoare. Infiltrarea căilor respiratorii cu eozinofile și limfocite CD4+ este însoțită de remodelarea căilor aeriene, caracterizată prin vasodilatare, șuntare microvasculară, formare excesivă de mucus și exudat, ruptură epitelială și creșterea numărului de celule caliciforme în epiteliu, hipertrofia musculaturii netede, și, în special, depozitarea subepitelială a collagenului interstițial; toate aceste schimbări pot juca un rol în fixarea obstrucției fluxului de aer [2].

Mecanismele răspunsului inflamator alergic

Răspunsul imun în astmul alergic constă din două faze: 1) răspuns de tip I de hipersensibilitate, de sensibilizare și de memorie și 2) faza efectoare, care poate fi divizată în faza imediată a răspunsului și faza tardivă. În timpul fazei de sensibilizare, diferențierea și expansiunea clonală a celulelor T helper 2 (Th2) CD4+ alergen-specifice producătoare de interleukină (IL)-4 și IL-13 sunt esențiale în producerea IgE alergen-specifice de către limfocitele B. IgE alergen-specifice se leagă de FcεRI cu afinitate înaltă de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor, conducând la sensibilizarea pacienților. La o nouă întâlnire cu alergenul cauzal, celulele efectoare sensibilizate eliberează mediatori anafilactogeni responsabili de simptomele clasice ale fazei imediate. Dacă contactul cu alergenul persistă, faza tardivă se petrece peste 6-12 ore. Celulele Th2 alergen-specific activate produc IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, care joacă un rol-cheie în menținerea nivelului de IgE specifică, eozinofilie, recrutarea celulelor inflamatorii în țesutul inflammat [8].

Cascada inflamatorie și imună este inițiată de **receptorii de tip Toll-like** (TLR), ce fac parte din familia receptorilor transmembranari de tip 1 care joacă

rolul-cheie în activarea sistemului imun înnăscut, prin activarea căilor de semnalizare proinflamatorii ca răspuns la agenții bacterieni. TLR sunt expresate mai ales pe celulele sistemului imun: monocite, macrofage, celule dendritice și limfocite B. Sunt de asemenea expresate pe celule nonimune: celule epiteliale, endoteliocite și fibroblaste. TLR₁, TLR₂, TLR₄, TLR₅, TLR₆ și TLR₁₁ sunt expresate pe suprafața celulară, iar TLR₃, TLR₇, TLR₈ și TLR₉ sunt expresate în veziculele intracelulare: endosomole, lisosomale și reticulul endoplasmatic [8].

Celulele epiteliale sunt considerate „santinele” active ale căilor aeriene. Una dintre căile ce par critice pentru apărarea gazdei contra infecției virale respiratorii și care contribuie la dezvoltarea AB este bazată pe transducția interferon (IFN)-semnalului. Deficiența IFN-semnalului compromite apărarea gazdei contra virusurilor respiratorii la nivelul celulelor epiteliale. Celulele epiteliale pot fi de asemenea sursă de Th2-citokine (IL-25, limfoproteina stromală timică – TSLP, IL-33), cu inducerea producerii IL pe calea răspunsului de tip Th2. Există celule ale sistemului imun înnăscut care pot să răspundă la citokinele epiteliale prin creșterea producerii de IL-13 și IL-5 [7]. Ele au fost numite non-B/non-T celule, celule helperi naturali, nuocite sau celule limfoide înnăscute (innate lymphoid cells) (ILC). Sub acțiunea virusurilor, macrofagele alveolare activate generează IL-33, care stimulează ILC să producă IL-1.

O caracteristică fundamentală a sensibilizării la alergen este digestia și prelucrarea alergenilor inhalați de către **celulele dendritice** (CDs), situate în epiteliul căilor respiratorii și submucozal. Digestia alergenului este îmbunătățită de legarea IgE la receptorii cu afinitate înaltă de pe CDs, ceea ce facilitează internalizarea alergenului. Odată aflați în interiorul CDs, prelucrarea alergenilor de către catepsina S și selecția ulterioară a peptidelor încărcate pe CDs și prezentate cu moleculele HLA clasa II este abilitatea fundamentală a acestor celule, servind ca celule antigen-prezentatoare limfocitelor T. Odată captivat alergenul de CDs, este primit semnalul de migrare a colecției limfoide la locul unde are loc prezentarea alergenului.

Receptorii CDs chemokinici specifici, inclusiv CCR 7 și liganzii săi CCL 19 și CCL 21 (în măsură mai mică CXCR 4 și ligandul său CXCL 12), sunt implicați în această migrare chemotactică, permițând contactul cu celulele T naive. Prezentarea peptidelor antigenice selectate receptorilor limfocitelor T inițiază sensibilizarea și ulterior răspunsul imun către alergenul specific. Natura răspunsului imun depinde dacă angajarea moleculelor costimulatoare selective decurge paralel. Pentru activarea eficientă a celulelor T antigen-dependente, angajarea CD80 (B7.1) ori CD86 (B7.2) de pe celulele dendritice cu CD28 de pe celulele T (T-cell) duce la sensibilizare, întrucât lipsa

sau ineficiența angajării acestor molecule costimulatoare pot duce la anergie. O metodă de alternativă de prevenire a sensibilizării și de refacere a T-cell anergice este implicarea moleculelor costimulatoare secundare, a antigenului T-limfocitelor citotoxice (CTLA 4), care au o afinitate mai înaltă decât CD 80 sau CD 86 către CD28 și pot preveni, prin urmare, costimularea CD 80 (CD86). Aceasta este baza succesului aplicării clinice a agentului imunomodulator (CTLA4 – immunoglobulin fusion proteic abatacept) în artritele reumatoide și în modelul pe animale de inflamație alergen-indusă a căilor aeriene [6].

Capacitatea CDs de a genera IL-12 determină echilibrul dintre răspunsurile Th1 și Th2, IL-12, polarizând diferențierea T-cell în favoarea răspunsului Th1. Dar, deși IL-12 este capabilă a contracara sensibilizarea Th2, este de asemenea capabilă să contribuie la exprimarea maximală a maladiei alergice a căilor aeriene postsensibilizare. Odată sensibilizate, T-cell nu numai că migrează înapoi din căile aeriene spre locul prezentării antigenului sub influența chemokinelor CCL 11, CCL 24; CCL 7, CCL13, CCL 17 și CCL 22 (care interacționează cu receptorii săi reciproci CCR 3, CCR 4, CCR 5, CCR 6, CCR 7 și CCR 8), ci T-cell de asemenea devin potente de a produce un șir de citokine, majoritatea dintre care sunt expresate pe brațul lung al cromozomului 5, numite IL-3, IL-4; IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF). IL-1 β este produsă de macrofage, monocite, CD și de celulele epiteliale și musculare netede în cantități mari și IL-2 produsă de T-cell, ulterior sporesc proliferarea T-cell antigen-indusă și maturizarea.

Există acum dovezi că cel puțin în AB ușor sau moderat tipul Th2-celular domină repertoriul T-celular în căile aeriene. Prin producerea citokinelor, Th2-cell au capacitatea de a recruta secundar celulele efectoare, precum sunt macrofagii, bazofilele și eozinofilele, în zonele inflamatorii unde aceste celule sunt amorsate și apoi activate pentru secreția de mediatori. Constatarea faptului precum că ar fi interesate secreția IL-4 și IL-13, CCR9+natural killer (NK) T-cell în orchestrarea răspunsului inflamator în astmul cronic a fost schimbată. Per total, există T-cell de tip Th2 purtătoare de receptori de chemokine CCR4, care sunt celule ce domină răspunsul imun alergic și pot fi celule mult mai probabil responsabile de desfășurarea răspunsului inflamator cronic. Ba chiar a fost raportată asocierea severității AB cu creșterea CCR4+T-cell.

Astfel, inhibitorii CCR4 (the antibody-dependent cell cytotoxic monoclonal antibody KM 2760) ar putea fi foarte eficiente în tratamentul AB prin inactivarea sau eliminarea CCR4+Th2-cells. Deși tipul Th2 de T-limfocite poate fi important în patogenia AB ușor sau moderat, în transformarea patologiei în formă mai severă pot fi recrutate T-cell de tip Th1,

având capacitatea de a secreta tumor necrosis factor α (TNF- α) și IFN- γ .

Acest profil T-celular mult mai complicat poate contribui la explicarea aspectelor de agresiune și afectare tisulară ale răspunsului imun în patologia mult mai severă. Deși celulele de tip Th1, precum CD8+T-cell, sunt incriminate în AB sever și în timpul exacerbărilor AB (în special, în timpul infecțiilor virale), mecanismele precise prin care ele realizează aceste efecte sunt încă necunoscute [6].

Limfocitele T-helper CD4+ (Th CD4+) joacă rolul-cheie în orchestrarea răspunsului inflamator [13]. Subpopulațiile Th CD4+ sunt: Th₁, Th₂, Th₁₇, Th₉, Th₂₂ și LT REG. *LTh₁* produc IFN- $\gamma\gamma$, sunt responsabile de activarea fagocitozei, de producerea opsoninelor și de generarea răspunsului imun celular. Joacă un rol important în protecția contra agenților patogeni intracelulari și sunt implicate în autoimunitatea organo-specifică și în dezordinile inflamatorii cronice. *LTh₂* produc IL-4, IL-5, IL-9 și IL-13, îndreptate contra paraziților și helminților, sunt responsabile de patogenizarea afecțiunilor alergice, precum AB atopic. *LTh17* produc IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 și IL-26, implicate în protecția față de bacterii și fungi extracelulari, sunt responsabile de dezordinile autoimune și AB sever. *LTh9* produc IL-9 și IL-10, implicate în AB alergic, bolile intestinale inflamatorii și autoimunitate. *LTh22* produc IL-22, implicate în patologia și homeostaza pielii [4].

Limfocitele T-citotoxice CD8+ (LTc CD8+) se divizează în 2 subpopulații: Tc1 și Tc2. Diferența constă în secreția IL-12 și IL-4. Aceste celule sunt identificate la pacienții cu astm, BPCO, cancer, respingerea grefei. LTc2 și LTc1 pot produce INF- γ , dar LTc2 produc în cantități mai mici; LTc2 produc IL-4 în cantități mai mici comparativ cu LTh CD4+.

Prezența LTc CD8+ în căile respiratorii a astmaticilor este bine documentată prin biopsii bronșice la pacienții cu AB atopic și nonatopic, producătoare de IL-4, IL-5, INF- γ independente de IL-12. IL-4 produsă de LTh CD4+ ar putea fi necesară pentru amorsarea și tranziția LTc CD8+ în fenotipul TC2, secretant de IL-4, IL-5 și IL-13. În sputa pacienților cu AB s-a demonstrat o producere crescută de citokine (IL-4 și IL-5) de către LTc CD8+, care este în relație cu severitatea bolii. LTc CD8+, în special cele cu fenotipul Tc1, sunt capabile de a modera inflamația și a suprima hiperreactivarea bronșică [4].

Limfocitele T REG (LT REG) sunt importante în menținerea homeostazei imune în căile respiratorii. LT REG CD4+CD25+ care produc IL-10 pot regla sensibilizarea alergică în vivo prin efect inhibitor asupra Th2 sau celulelor dendritice din pulmon. Celula dendritică poate produce citokine imunomodulatoare, precum IL-6, care are efect inhibitor asupra LT REG și IL-10. IL-10 este citokină imunomodulatoare cu funcție centrală în timpul fazei de rezoluție a inflamației, inhibând răspunsul proinflamator al sistemului imun

înnăscut și adaptiv. IL-10 promovează producerea Ig G4 și inhibă IgE; echilibrul dintre Ig G4 și Ig E se asociază cu însănătoșirea pacientului [4].

NKT (T killeri naturali) reprezintă o linie nouă de limfocite, distincte de LT, LB sau NKc (killeri naturali). NKT se caracterizează prin expresarea TCRs, ce constau din Va24 și Ja18 (la om). iNKT = invariante NKT, adică la aceștia TCRs sunt restrânse după alt repertoriu (Va24 și Ja18). Ei reglează, fiind activați, diverse procese ale răspunsului imun, precum inflamația alergică, răspunsul imun antitumoral și autoimun. iNKT pot induce simptome de AB alergic independent de LTh2. iNKT produc INF- γ , IL-4, IL-5, IL-13 (de tip Th1 și Th2). iNKT pot inhiba sau exacerba răspunsul alergic. Studiile mai noi susțin că iNKT participă în astmul de altă etiologie, precum AB cronic, ocupațional, rezistent la steroizi, AB de efort, AB aspirinic, unde LTh2 nu sunt mai puțin importanți [4].

Macrofagii pulmonari se diferențiază de monocitele care circulă în sânge. Se disting macrofagi activați clasic (M1) și pe cale de alternativă (M2). M1 sunt activați de către INF- γ și LPS, derivate din bacteriile gramnegative. M1 produc citokine proinflamatorii, precum IL-1 β și IL-6, conducând la proliferarea LTh2 și activarea ulterioară a fibroblaștilor și a altor celule. IL-4 și IL-13, produse în cantități mari în pulmonii de către LTh2 la pacienții alergici, contribuie la activarea alternativă de macrofagi M2 [4]. În astmul corticosteroid refractar de durată, monocitele și macrofagii au capacitatea să joace un rol important [6].

Mastocitele (M). Cea mai timpurie reacție a AB în timpul provocării cu alergeni inhalați este dependentă de mastocite, nu doar din epiteliul și submucoasa căilor respiratorii (mucosal-type mast cells tryptase positive, chymase negative), sub controlul T limfocitelor (IL-3, IL-4 și IL-9), ci și din straturile mult mai profunde periferice (stratul musculaturii netede din căile respiratorii centrale și periferice). În aceste locuri, mastocitele interacționează cu stratul muscular neted al căilor respiratorii prin acțiunea mediatorilor: leucotriene (LT) D4, prostaglandine (PG) D2 și histamina, de asemenea contribuind la fibrogeneză și creșterea în grosime a musculaturii netede, ca parte a răspunsului de „remodelare”.

Mastocitele din mușchii netezi ai căilor respiratorii (tryptase positive, chymase positive și carboxypeptidase positive) sunt mai dependente de factorul celular stem (SCF) pentru supraviețuirea lor. Totodată, CXCL 8 și CXCL 10 produse de mușchii netezi ai căilor respiratorii sunt importanți nu doar în recrutarea mastocitelor în acest compartiment prin interacțiunea receptorilor lor CXCR 3 și CXCR 2 respectiv, ci și în pregătirea lor pentru îmbunătățirea secreției mediatorilor. Și invers, mastocitele secretă CCL19, care prin receptorii săi CCR 7 stimulează mi-

grarea în mușchii netezi ai căilor respiratorii și probabil contribuie la hiperplazia mușchilor netezi.

Mastocitele și eozinofilele sunt o sursă importantă de metaloproteinaze matrix zinc-dependente (MMP)-3 și MMP-9, care, prin interacțiunea lor cu proteinele din matrice și proteoglicani, sunt incriminate de asemenea în remodelarea peretelui căilor respiratorii. Activarea M, în special prin receptorii cu afinitate către IgE (Fc ϵ RI), duce la eliberarea citokinelor ambalate în granulele M (TNF- α , IL-4 și IL-5), dar și a citokinelor și chemokinelor secretate peste 72 de ore (faza tardivă a bronhoconstricției alergen-induse). La activare, indiferent de subtipul mastocitelor, mastocitele eliberează mediatori din granule, precum: histamina, triptase și alte proteaze, heparină și citokine: PGD2, tromboxane (TX) A2 și cisteinil-leucotriene (LTC4 și LTD4). Acești mediatori sunt agenți potenți de a contracta mușchii netezi și de asemenea cresc permeabilitatea microvasculară. PGD și LTD4 interacționează cu receptorii de pe suprafața eozinofilelor, macrofagilor, bazofilelor și mastocitelor. Antagoniștii cisteinil-leucotrienelor, precum montelukast și pranlukast, nu numai blochează efectele acute ale leukotrienelor, ci posedă și un efect antiinflamator [6].

Eozinofilele (E). O celulă remarcabilă în inflamația AB alergică este eozinofilul [13]. Eozinofilele în mare parte inițial sunt recrutate din măduva osoasă din precursorii CD34, ca urmare a eliberării PGD2, cisteinil-leucotrienelor, citokinelor și chemokinelor din căile aeriene ale astmaticului. IL-3 și GM-CSF și eotaxinele 1-3 sunt cruciale în derivarea timpurie a eozinofilelor din celulele CD34+ precursori din măduva osoasă, cu IL-5, fiind responsabile de maturizarea E și recrutarea lor în căile respiratorii. Eozinofilele sunt o sursă bogată de proteine bazice granulate (proteina bazică, peroxidaza eozinofilică) și proteina cationică eozinofilică, de asemenea au capacitatea de a genera licosanoide, precum prostacilin (PGI2) și cisteinil-leucotriene, și eliberează superoxizi cu potențial de a afecta tisulară și o gamă de citokine și chemokine.

Reducerea dramatică în spută și țesut a eozinofilelor în timpul tratamentului cu corticosteroizii orali sau inhalatori, asociată cu ameliorarea clinică, conduce la ideea că E sunt fundamentale în disfuncția căilor respiratorii în AB și sunt ținta principală pentru această clasă de preparate medicamentoase. De asemenea, au capacitatea de a genera transforming growth factor (TGF)- β 1 și de a susține proliferarea fibroblaștilor, sinteza de colagen și maturizarea miofibroblaștilor [6].

Bazofilele se consideră celule inflamatorii circulante IgE-induse. Ele acționează și, probabil, suntacompaniate de infiltrația eozinofilică [6].

Trombocitele. S-a demonstrat că trombocitele participă în inflamație, precum și în tulburările sistemului cardiovascular. Sunt capabile să interacționeze

cu leucocitele și cu celulele endoteliale, ceea ce sugerează că, posibil, au un rol în adeziunea leucocitelor, prin urmare și în migrarea acestora în țesuturi. S-a demonstrat că activarea trombocitelor induse de alergen produce bronhoconstricțiile la om.

Un studiu realizat pe animale relevă importanța plachetelor în bronhoconstricția acută, hipersensibilitatea căilor respiratorii și în remodelarea peretelui bronșial, intervenind în migrarea leucocitelor din vasele sangvine în țesutul pulmonar și în recrutarea eozinofilelor și limfocitelor din pulmon în inflamația alergică. Trombocitele umane expresează receptorii FcεRI para-IgE, iar stimularea receptorilor induce eliberarea de citokine și serotonină. Prin urmare, T se comportă ca „celule” inflamatorii „per se” în AB alergic, și nu numai ca spectatori pasivi [4].

Eterogenitatea astmului. Utilizarea markerilor neinvazivi ai inflamației căilor aeriene sugerează prezența cel puțin a 4 „fenotipuri” distincte ale AB: eozinofilic, neutrofilic, mixt – inflamator și paucigranulocitar (fără neutrofile și fără eozinofile). AB neutrofilic se apreciază la unii pacienți cu AB sever și în timpul exacerbărilor virus-induse ale AB. Pacienții cu AB sever tratați cu corticosteroizi orali manifestă de asemenea inflamație neutrofilică în absența eozinofilelor.

În general, AB asociat cu neutrofile tinde să fie mai agresiv, posibil cu distrucție tisulară mai exprimată și remodelare. AB paucigranulocitar a fost descris la pacienții cu nivelul MMP-9 normal în spută (în contrast cu nivele crescute la pacienții cu AB eozinofilic), ceea ce sugerează că epiteliul anormal sau mecanismele de bază și/sau mușchii netezi pot conduce la un fenotip al AB fără prezența inflamației evidente. AB refractar este un fenotip inflamator distinct, este asociat cu supra-reglarea (upregulation) căii TNF-α, cu creșterea expresării receptorilor TNF-α pe membrană și a enzimei de conversie a TNF-α pe monocitele din sângele periferic. Pacienții cu asemenea fenotip răspund la terapia anti-TNF. Defectele în acetilarea histonei din nucleu, supraexpresia β-izofomelor receptorilor corticosteroizilor, defectul în semnalizarea vitaminei D și remodelarea peretelui căilor aeriene conduc la progresarea obstrucției fixe a căilor aeriene [6].

Concluzii

1. Astmul bronșic este însoțit de inflamația cronică a căilor respiratorii.
2. Răspunsul anormal în astmul bronșic, ce rezultă din interacțiunea dintre gene și factorii mediului înconjurător, poartă un caracter imunoinflamator.
3. Răspunsul imunoinflamator în astmul alergic constă din două faze: răspuns de tip I de hipersensibilitate și faza efectoare.

4. În patogenia astmului bronșic participă componentele imunității înnăscute și adaptive.
5. Principalele celulele imunoinflamatorii implicate în astmul bronșic sunt: celulele epiteliale ale căilor aeriene, diferite subpopulații ale celulelor T și B, mastocitele, celulele dendritice, eozinofilele, bazofilele, macrofagii, iNKT-celulele și trombocitele, precum și citokinele, chemokinele și semnalele costimulatoare și reglatoare.
6. Conform profilului inflamator la nivel molecular, se disting cel puțin 4 „fenotipuri” specifice ale astmului bronșic: eozinofilic, neutrofilic, mixt inflamator și paucigranulocitar (fără neutrofile și fără eozinofile).
7. Abordarea acțiunii mediatorilor și celulelor în analiza literaturii efectuată reprezintă baza tratamentului actual al astmului bronșic și evidențiază un potențial pentru dezvoltarea noilor agenți terapeutici în viitor.

Bibliografie

1. Bart N. Lambrecht, Hamoda Hammad. *The immunology of asthma*. In: Nature Immunology, 2015, nr. 16, p. 45-56.
2. Fabbri L.M., Romagnoli M., Corbetta L. et al. *Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, nr. 167, p. 418-424.
3. Faoud T. Ishmael. *The inflammatory response in the pathogenesis of asthma*. In: JAOA, suppl. 7 (the Whale patient), vol. 111, no 11, November 2011, p. s11-s17.
4. Freddy Alexander Pazmiño, Myriam Lucia Navarrete-Jiménez. *Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica*. In: Rev. Fac. Med., 2014, vol. 62, no 2, p. 265-277.
5. Holgate S.T. *Innate and adaptive immune response in asthma*. In: Nat. Med., 2012; nr. 18, p. 673-683.
6. Holgate S.T. *Pathogenesis of asthma*. In: Clinical & Experimental Allergy, 2008, vol. 38, Issue 6, p. 872-897.
7. Michael J. Holtzman. *Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens*. In: J. Clin. Invest., 2012; nr. 122(8), p. 2741-2748.
8. Oscar Palomares Cezmi, A. Akdis. *Immunology of the asthmatic response*. In: Pediatric Allergy: Principles and Practice, vol. null, Issue nule, 2016, p. 250-261.
9. Wenzel S.E. *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. In: Nat. Med., 2012; nr. 18, p. 716-725.
10. *Global Strategy for asthma management and prevention*. Revised 2014, official site: www.ginasthma.org.
11. Protocol Clinic Național Astmul bronșic la copii. Chișinău, 2015.
12. Protocol Clinic Național Astmul bronșic la adult. Chișinău, 2013.
13. Andrieș L., Barba D., Cernetchi O., Stratan V. *Imunologie clinică*. Chișinău, 2014, p. 19-82.

Elena Chirvas, cercetător științific,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022205539; mob. 079414945
E-mail: helenau.76@mail.ru

EFICACITATEA FIZIOTERAPIEI ÎN TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA PROGRESĂRII MIOPIEI DOBÂNDITE

Rodica BÎLBA,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Effectiveness of physiotherapy in the treatment and prevention of acquired myopia progression

The study included 80 eyes with mild and moderate myopia, between the ages of 7 and 19 years old. The aim of the study was to assess the efficacy of physiotherapy treatment comparison to single vision correction in progression prevention of acquired myopia. Physiotherapy showed the highest efficiency in patients with mild myopia and 17-19 years of age and lowest in patients 7-16 years of age. The analysis of the spherical equivalent and axial length dynamics revealed the myopia stabilization during the study under the influence of physiotherapy. This can be explained by the rapid restoration of the accommodative function due to physiotherapeutical stimulation.

Keywords: *psysiotherapy, correction, acquired myopia*

Резюме

Эффективность физиотерапии в лечении и профилактики прогрессирования приобретённой близорукости

В исследование были включены 80 глаз пациентов со слабой и умеренной близорукостью, в возрасте от 7 до 19 лет. Цель исследования – оценить эффективность физиотерапевтического лечения в сравнении с монофокальной оптической коррекцией зрения при приобретённой близорукости. Анализ сферического эквивалента показал замедление прогрессирования миопии под влиянием физиотерапевтической стимуляции.

Ключевые слова: *физиотерапия, коррекция, приобретённая близорукость*

Introducere

Miopia este una dintre cele mai des întâlnite tulburări oculare. Progresarea miopiei poate duce la modificări majore ireversibile ale globului ocular, soldate cu pierderea vederii. Miopia complicată este una dintre cauzele principale ale invalidizării ca rezultat al patologieilor oculare [2, 4-7]. Frecvența miopiei în țările dezvoltate ale lumii este de 19-42%, atingând în unele țări estice cifra de 70% [3, 8].

Prevalența prin bolile ochiului și ale anexelor sale în rândul populației Republicii Moldova este reprezentată de trei maladii: cataracta, miopia și glaucomul. Media anuală a prevalenței miopiei constituie 45,5 cazuri la 10 mii de locuitori. În perioada

2007–2011, indicatorul dat a fost de 1,5 ori mai mare decât în perioada 2003–2006. Media anuală a incidenței miopiei este de 9,1 cazuri la 10 mii de locuitori, cu valori extreme de 6,4 cazuri la 10 mii de locuitori în 2006 și 11,8 cazuri la 10 mii de locuitori în 2011.

În structura prevalenței și incidenței maladiilor oculare la copii, majoritatea cazurilor revin miopiei. Media anuală a prevalenței miopiei constituie 93,9 cazuri la 10 mii de copii. Media anuală a incidenței miopiei la copii în Moldova (anii 2003-2011) constituie 23,4 cazuri la 10 mii de locuitori [1].

Scopul studiului a fost evaluarea eficacității fizioterapiei în tratamentul și profilaxia progresării miopiei dobândite.

Material și metode

În studiu au fost incluși 40 de pacienți (80 de ochi), care au fost divizați în 2 loturi a câte 20 de persoane (40 de ochi): lotul de bază, care a efectuat tratament fizioterapeutic, și lotul de control, care au beneficiat de corecție optică monofocală. La rândul lor, ochii din fiecare lot au fost randomizați în câte 2 loturi, în funcție de gradul miopiei (mic sau mediu), iar acestea – în câte 2 loturi în funcție de vârstă (7-16 ani și 17-19 ani).

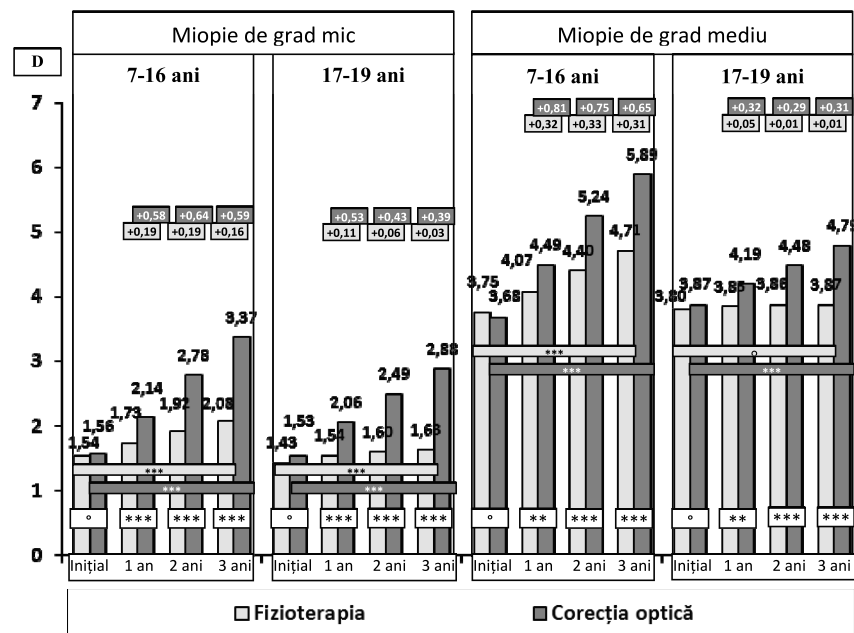
Subiecții din lotul de bază, timp de 10 zile, au urmat zilnic un complex de proceduri fizioterapeutice, cu un interval de 5-10 min. între ele. Inițial s-a acționat timp de 1 min. asupra fiecărui punct al acupuncturii, selectat din punctele biologic active generale GI4, GI11, E36, TR5, cu curent electric cu intensitatea de 25-60 μ A de polaritate negativă și asupra punctelor acupuncturii locale V1, E1, VB1, BT5, V2, HT1, HT2, HT3, HT9 cu curent electric cu intensitatea de 15-20 μ A cu polaritate pozitivă. Apoi s-a efectuat stimularea mușchiiului ciliar cu laser cu radiație heliu-neon de intensitate joasă, timp de 4 min. Cei din lotul de control au purtat corecție optică aeriană monofocală, care a fost schimbată în funcție de eventualele modificări de refracție pe parcursul studiului.

Rezultate obținute și discuții

Datele obținute au demonstrat că tratamentul fizioterapeutic a influențat mai benefic evoluția valorilor sferoechivalentului, indiferent de vârstă și gradul miopiei, în comparație cu lotul de control.

În lotul cu miopie de grad mic și vârsta de 7-16 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea sferoechivalentului (SE) a crescut de 1,1 ori (de la $-1,54 \pm 0,08$ D până la $-1,73 \pm 0,10$ D – cu $-0,19$ D; $p < 0,05$), în comparație cu lotul de control, unde acest indice s-a majorat de 1,4 ori față de datele inițiale (de la $-1,56 \pm 0,08$ D până la $-2,14 \pm 0,12$ D – cu $-0,58$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, valoarea sferoechivalentului a crescut de 1,3 ori față de datele inițiale (de la $-1,54 \pm 0,08$ D până la $-1,92 \pm 0,14$ D – cu

-0,38 D; $p < 0,001$) în lotul de bază, în comparație cu lotul de control – de 1,8 ori (de la $-1,56 \pm 0,08$ D până la $-2,78 \pm 0,16$ D – cu $-1,22$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de tratament fizioterapeutic, valoarea SE a crescut de 1,4 ori (de la $-1,54 \pm 0,08$ D până la $-2,08 \pm 0,13$ D – cu $-0,54$ D; $p < 0,001$), în comparație cu lotul de control, în care acest indice s-a majorat de 2,2 ori (de la $-1,56 \pm 0,08$ D până la $-3,37 \pm 0,19$ D – cu $-1,81$ D; $p < 0,001$).



Notă: ** – $p < 0,01$: diferență statistic veridică înaltă; *** – $p < 0,001$: diferență statistic veridică semnificativă; ° – $p > 0,05$: diferență statistic neveridică.

Figura 1. Evoluția indicilor sferoechivalentului sub influența fizioterapiei, în comparație cu corecția optică, în funcție de gradul miopiei și vârstă

Diferența dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control au fost statistic veridice ($p < 0,001$), ceea ce a demonstrat o eficiență mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic față de corecția optică [2]. Astfel, putem conchide că media valorii sferoechivalentului în lotul de control a atins aceiași indici ca în cazul miopiei de grad mediu și 55,0% ($n=11$) din ochii incluși în studiu au ajuns la miopie de grad mediu.

În lotul cu miopie de grad mic și vârstă de 17-19 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea sferoechivalentului s-a majorat de 1,1 ori (de la $-1,43 \pm 0,07$ D până la $-1,54 \pm 0,08$ D – cu $-0,11$ D; $p > 0,05$) în comparație cu lotul de control, unde acest indice a crescut de 1,4 ori față de datele inițiale (de la $-1,53 \pm 0,08$ D până la $-2,06 \pm 0,12$ D – cu $-0,53$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, valoarea SE s-a majorat față de datele inițiale de 1,1 ori (de la $-1,43 \pm 0,07$ D până la $-1,60 \pm 0,09$ D – cu $-0,17$ D; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu lotul de control – de 1,6 ori (de la $-1,53 \pm 0,08$ D până la $-2,49 \pm 0,15$ D – cu $-0,96$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de tratament fizioterapeutic, valoarea sferoechivalentului a sporit de 1,1 ori (de la $-1,43 \pm 0,07$ D până la $-1,63 \pm 0,1$ D – cu $-0,2$ D; $p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, în care acest indice a crescut de 1,9 ori (de la $-1,53 \pm 0,08$ D până la $-2,88 \pm 0,17$ D – cu $-1,35$ D; $p < 0,001$). Diferența dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control a fost statistic veridică, ceea ce a demonstrat o eficiență mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic față de corecția optică.

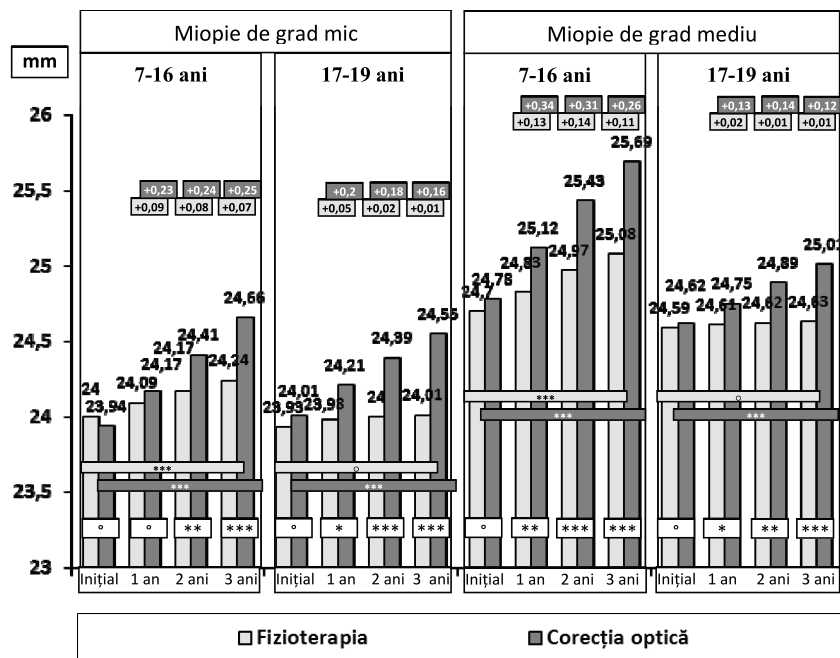
În lotul cu miopie de grad mediu și vârstă de 7-16 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea sferoechivalentului a crescut de 1,1 ori (de la $-3,75 \pm 0,21$ D până la $-4,07 \pm 0,22$ D – cu $-0,32$ D; $p > 0,05$), com-

parativ cu lotul de control, unde acest indice s-a majorat de 1,2 ori față de datele inițiale (de la $-3,68 \pm 0,20$ D până la $-4,49 \pm 0,26$ D – cu $-0,81$ D; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, valoarea SE s-a mărit de 1,2 ori față de datele inițiale (de la $-3,75 \pm 0,21$ D până la $-4,4 \pm 0,24$ D – cu $-0,65$ D; $p < 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu cel de control – de 1,6 ori (de la $-3,68 \pm 0,20$ D până la $-5,24 \pm 0,29$ D – cu $-1,56$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de tratament fizioterapeutic, valoarea SE s-a majorat de 1,3 ori (de la $-3,75 \pm 0,21$ D până la $-4,71 \pm 0,26$ D – cu $-0,96$ D; $p < 0,001$) versus cu lotul de control, în care acest indice a crescut de 1,9 ori (de la $-3,68 \pm 0,20$ D până la $-5,89 \pm 0,31$ D – cu $-1,31$ D; $p < 0,001$). Diferența statistică dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control a fost statistic veridică, ceea ce a demonstrat o eficiență mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic.

În lotul cu miopie de grad mediu și vârstă de 17-19 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea sferoechivalentului a crescut de 1,01 ori (de la $-3,8 \pm 0,23$ D până la $-3,85 \pm 0,24$ D – cu $-0,05$ D; $p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, unde acest indice s-a majorat de 1,1 ori față de datele inițiale (de la $-3,87 \pm 0,17$ D până la $-4,19 \pm 0,26$ D – cu $-0,32$ D; $p < 0,05$). Pe parcursul anului următor, valoarea SE s-a mărit nesemnificativ față de datele inițiale – de 1,01 ori (de la $-3,8 \pm 0,23$ D până la $-3,86 \pm 0,24$ D – cu $-0,06$ D; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu cel de control – de 1,2 ori (de la $-3,87 \pm 0,17$ D până la $-4,48 \pm 0,25$ D – cu $-0,61$ D; $p < 0,001$). După 3 ani de tratament fizioterapeutic, valoarea sferoechivalentului a rămas aproape aceeași (de la $-3,8 \pm 0,23$ D până la $-3,87 \pm 0,26$ D – cu $-0,07$ D; $p > 0,05$) versus

lotul de control, în care acest indice a crescut de 1,2 ori (de la $-3,87 \pm 0,17$ D până la $-4,79 \pm 0,27$ D – cu $-0,92$ D; $p < 0,001$). Diferența dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control a fost statistic veridică, ceea ce a demonstrat o eficiența mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic față de corecția optică.

Datele studiului au arătat că tratamentul fizioterapeutic a avut o influență mai benefică în comparație cu lotul de control privind dinamica AAP (axa anteroposterioară), indiferent de vârstă și gradul miopiei.



Notă: * – $p < 0,05$: diferență statistic veridică moderată; ** – $p < 0,01$: diferență statistic veridică înaltă; *** – $p < 0,001$: diferență statistic veridică semnificativă; ° – $p > 0,05$: diferență statistic neveridică.

Figura 2. Evoluția AAP sub influența fizioterapiei, în comparație cu corecția optică, în funcție de gradul miopiei și vârstă

În lotul cu miopie de grad mic și vârstă de 7-16 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea AAP a crescut de la $24,0 \pm 0,08$ mm până la $24,09 \pm 0,10$ mm (cu $0,09$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, unde acest indice s-a majorat de la $23,94 \pm 0,08$ mm până la $24,17 \pm 0,12$ mm (cu $0,23$ mm; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, valoarea AAP a crescut până la $24,17 \pm 0,14$ mm (cu $0,08$ mm; $p > 0,05$) în lotul de bază, comparativ cu lotul de control, unde valoarea AAP a crescut până la $24,41 \pm 0,16$ mm (cu $0,24$ mm; $p < 0,001$). După 3 ani de tratament fizioterapeutic, valoarea AAP s-a majorat până la $24,24 \pm 0,13$ mm (cu $0,07$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, în care acest indice a crescut până la $24,64 \pm 0,19$ mm (cu $0,23$ mm; $p < 0,001$). Diferența dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control a fost statistic veridică, ceea ce a demonstrat o eficiență mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic, în comparație cu lotul de control.

În lotul cu miopie de grad mic și vârstă de 17-19 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea AAP s-a majorat cu $0,05$ mm (de la $23,93 \pm 0,07$ mm până la $23,98 \pm 0,08$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, unde acest indice a crescut de la $24,01 \pm 0,08$ mm până la $24,21 \pm 0,12$ mm ($p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, în cel de bază, valoarea AAP s-a majorat nesemnificativ – cu $0,02$ mm față de datele precedente (până la $24,04 \pm 0,09$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, unde acest indice s-a mărit cu $0,18$ mm (până

la $24,39 \pm 0,15$ mm; $p < 0,001$), diferența fiind statistic veridică. După 3 ani de tratament, în lotul de bază, valoarea AAP a constituit $24,01 \pm 0,12$ mm, adică a crescut cu $0,01$ mm față de datele precedente ($p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, în care acest indice a constituit $24,55 \pm 0,12$ mm (s-a majorat cu $0,16$ mm; $p < 0,001$). Diferența dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control a fost statistic veridică, ceea ce a demonstrat o eficiență mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic, în comparație cu lotul de control.

În lotul cu miopie de grad mediu și vârstă de 7-16 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea AAP s-a majorat de la $24,7 \pm 0,21$ mm până la $24,83 \pm 0,22$ mm (cu $0,13$ mm; $p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, unde acest indice s-a mărit de la $24,78 \pm 0,20$ mm până la $25,12 \pm 0,26$ mm (cu $0,34$ mm; $p < 0,001$). Pe parcursul anului următor, valoarea AAP a crescut până la $24,97 \pm 0,24$ mm (cu $0,14$ mm; $p > 0,05$) în lotul de bază, în comparație cu lotul de control, unde aceasta a crescut până la $25,39 \pm 0,29$ mm (cu $0,29$ mm; $p < 0,001$). După 3 ani de tratament, în lotul de bază, valoarea AAP a constituit $25,08 \pm 0,26$ mm, deci a crescut cu $0,11$ mm față de datele precedente ($p > 0,05$), în comparație cu lotul de control, în care acest indice a constituit $25,69 \pm 0,31$ mm (s-a majorat cu $0,26$ mm; $p < 0,001$). Diferența dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control a fost statistic veridică, ceea ce a demonstrat o eficiență mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic în comparație cu lotul de control.

La pacienții cu miopie de grad mediu și vârstă de 17-19 ani, după un an de tratament fizioterapeutic, valoarea AAP s-a majorat cu $0,02$ mm (de la $24,59 \pm 0,23$ mm până la $24,61 \pm 0,24$ mm;

$p > 0,05$), comparativ cu lotul de control, unde acest indice a crescut cu 0,13 mm față de datele inițiale (de la $24,62 \pm 0,17$ mm până la $24,75 \pm 0,26$ mm; $p < 0,05$). Pe parcursul anului următor, în lotul de bază, valoarea AAP a crescut nesemnificativ – cu 0,01 mm (până la $24,62 \pm 0,24$ mm; $p > 0,05$). În lotul de control acest indice a sporit cu 0,14 mm (până la $24,89 \pm 0,25$ mm; $p < 0,001$). După 3 ani de tratament fizioterapeutic, valoarea AAP a rămas nemodificată, constituind $24,63 \pm 0,25$ mm (a crescut cu 0,01 mm; $p > 0,05$) versus lotul de control, în care acest indice a fost de $25,01 \pm 0,25$ mm (s-a majorat cu 0,12 mm; $p < 0,001$). Diferența dintre datele obținute în lotul de bază și în cel de control a fost statistic veridică, demonstrând o eficiență mai înaltă a tratamentului fizioterapeutic.

Concluzii

1. Tratamentul fizioterapeutic a avut cea mai înaltă eficiență la pacienții cu miopie de grad mediu și vârsta de 17-19 ani și cea mai joasă la bolnavii cu miopie de grad mediu și vârsta de 7-16 ani.

2. Analiza valorilor SE și AAP a evidențiat încetinirea progresării miopiei pe parcursul unui an sub influența tratamentului fizioterapeutic, ceea ce poate fi explicat prin restabilirea rapidă a funcției aparatului de acomodare datorită stimulării fizioterapeutice.

Bibliografie

- Ghidirimschi T. *Optimizarea măsurilor de reabilitare la persoanele cu deficiențe de vedere (aspecte clinice și medico-sociale)*. Teză de dr. șt. med.. Chișinău, 2013. 59 p.
- Аветисов Э.С. *Близорукость*. М.: Медицина, 2002, 286 с.
- Катаргина Л.А., Тарутта Е.П. *Акомодация. Руководство для врачей*. Москва: Медико-социальное значение нарушений аккомодации, 2012, 36 p
- Сомов Е.Е., Азарова Г.А., Кузнецова М.Л., Меденцева М.А. *Основные причины детской слепоты и слабовидения*. В: Актуальные проблемы детской офтальмологии, СПб., 1995, с. 12-16.
- Хватова А.В. *Основные направления ликвидации устранимой детской слепоты*. В: Материалы Российского межрегионального симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ», 22-23 апреля 2003 г., Уфа, с. 53-59.
- Braun C.I., Freidlin V., Sperduto R.D., Milton R.C., Strahlman E.R. *The progression of myopia in school age children: data from the Columbia Medical Plan*. In: *Ophthalmic Epidemiol.*, 1996; nr. 3, p. 13-21.
- Goldschmidt E. *Ocular morbidity in myopia*. In: *Acta Ophthalmol. Suppl.*, 1988; nr. 185, p. 86-87.
- Holden B.A. *Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles*. In: *Optom. Vis. Sci.*, 2012; nr. 89, p. 27-30.

METODE IMAGISTICE DE DIAGNOSTIC AL FENOTIPURILOR AFECTĂRII VISCERALE LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Irina CABAC-POGOREVICI, Valeriu REVENCO,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Departamentul Medicină Internă

Summary

Imaging methods in the diagnosis of visceral involvement phenotypes in patients with metabolic syndrome

In the last few decades, obesity, hypertension and metabolic disorders have become the foremost health concerns for people in the developed countries. Due to this upward trend in metabolic syndrome (MS), researchers have investigated a variety of ways to measure adiposity in the population. Beyond body weight itself, two of the most common methods to measure obesity are body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC), and these measures are commonly used to determine obesity prevalence and incidence. However, neither of these simple non-imaging biomarkers allows the quantification and localization of fat into visceral and subcutaneous compartments, which are the bases for the progression of various metabolic conditions. Furthermore, BMI and other basic measures also fail to account for accumulation of fat within the liver. As we will discuss, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) are other important related conditions that are growing in prevalence and intersect with the other metabolic disorders. Certain cross-sectional techniques using ultrasonography (USG) computerized tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging have shown to be highly effective for both the localization and quantification of visceral fat, which are important considerations in terms of MS. These imaging techniques can easily quantify and distinguish visceral fat from subcutaneous fat, and can also accurately quantify liver and pancreatic fat (steatosis). This is important because various studies have shown that MS, hepatic steatosis, NAFLD, visceral fat, and cardiovascular disease are all interrelated and share the common thread of fat aggregations contributing to disease progression.

In this review we try to find out "where do we stand" at the moment with the diagnostic methods, to highlight the advantages of each of these imaging methods which are not competitors, but are complementary to each other. Although CT and MRI are generally more efficient, their price, low availability, the inability to continue immediately the clinical examination, make them second choice investigations, useful to complement an ultrasound exam.

Keywords: *ultrasonography, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreatic disease, metabolic syndrome*

Резюме**Методы диагностики фенотипов висцерального вовлечения у больных с метаболическим синдромом**

В последние десятилетия ожирение, артериальная гипертензия и метаболические расстройства стали основными проблемами населения в развитых странах. Исходя из этой тенденции увеличения распространенности метаболического синдрома (МС), исследователи проанализировали различные методы количественного определения степени ожирения населения. Помимо самой массы тела, два из наиболее распространенных методов определения степени распространенности жировой ткани и заболеваемости ожирением являются индекс массы тела (ИМТ) и окружность живота (ОЖ). Однако ни один из этих простых и доступных биомаркеров не позволяет количественно определить степень и локализацию висцерального жира и подкожной клетчатки, которые указывают на прогрессирование различных дисметаболических состояний. Кроме того, индекс массы тела и другие основные методы не могут измерить накопление жира в печени. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) были описаны как печеночные и соответственно поджелудочные проявления МС. Комбинирование разных методов с использованием ультразвуковой диагностики (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали высокую эффективность как в локализации, так и в количественной оценке главных целей висцерального жира, которые являются важными элементами в развитии МС. Эти методы способны различать и количественно оценивать степень висцерального ожирения (печеночный стеатоз и соответственно стеатоз поджелудочной железы) и распределения подкожной жировой клетчатки. Это особенно важно, потому что многие исследования показали, что МС, стеатоз печени, НАЖБП, висцеральные отложения жировой ткани и сердечно-сосудистые заболевания имеют тесную связь и общие патофизиологические факторы, которые вносят значительный вклад в прогрессию соответствующей нозологии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром

Introducere

În ultimele decenii, obezitatea, hipertensiunea arterială (HTA) și dereglările metabolice au devenit preocupările de bază ale populației din țările dezvoltate. Având în vedere această tendință de creștere a prevalenței sindromului metabolic (SM), cercetătorii au analizat varietatea metodelor de cuantificare a adipozității populației. Pe lângă masa corporală

propriu-zisă, două dintre cele mai răspândite metode pentru determinarea prevalenței și incidenței obezității sunt indicele masei corporale (IMC) și circumferința abdominală (CA). Totuși, niciunul dintre acești biomarkeri simpli neimagistici nu permit cuantificarea și localizarea adipozității în compartimentul visceral și cel subcutanat, care constituie bazele progresării diferitor condiții dismetabolice. Mai mult decât atât, IMC și alte metode fundamentale sunt incapabile să evalueze acumularea grăsimii în ficat și pancreas.

Anumite tehnici combinate, ce utilizează ultrasonografia (USG), tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), au demonstrat o eficiență înaltă atât în localizarea, cât și în cuantificarea țintelor viscerale, care sunt elemente importante în evoluția SM. Aceste metode sunt capabile de a deosebi și a cuantifica adipozitatea viscerală de cea subcutanată și pot diagnostica acumulările adipoase hepatice și pancreatice (steatoza hepatică și cea pancreatică). Aceasta are o importanță deosebită, deoarece multiple cercetări au demonstrat că SM, steatoza hepatică, țesutul adipos visceral și patologii cardiovasculare (CV) au o corelație strânsă și împărtășesc elemente fiziopatologice comune, ce contribuie semnificativ la progresarea nosologiilor respective.

Vom încerca să trecem în revistă locul metodelor respective în cadrul diagnosticului și al managementului pacienților cu SM, să evidențiem avantajele fiecărei metode imagistice – USG, TC, RMN, metode care nu sunt în competiție, ci sunt complementare, fiecare având atât avantaje, cât și neajunsuri. Deși ultimele două metode sunt, în general, mai performante și mai informative, prețul lor înalt, inaccesibilitatea și imposibilitatea de a continua imediat examenul clinic le fac investigații de linia a II-a, cel mai frecvent utilizate pentru complementarea unui examen ecografic [7].

Imagistica în stabilirea diagnosticului de hepatopatie grasă nealcoolică

Sindromul metabolic și, în special, obezitatea, ca o componentă a acestuia, duc la infiltrarea lipidică a mai multor organe, inclusiv cord, rinichi, ficat și pancreas. În condițiile stresului oxidativ, citokinele derivate din țesutul adipos sunt secretate la nivel local și rezultă într-un proces inflamator și în disfuncție de organ. Steatoza hepatică se poate întâlni sub două entități: hepatopatia grasă nealcoolică (NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease) și respectiv steatohepatita non alcoolică (NASH: nonalcoholic steatohepatitis), în cea din urmă entitate adăugându-se procesul inflamator (steatohepatita), iar din punct de vedere biologic existând citoliză hepatică (creșterea

transaminazelor hepatice *ALAT* – alanin amino transferaza, *ASAT* – aspartat aminotransferaza).

Steatoza hepatică este o entitate frecventă, întâlnindu-se la circa 20% din populația generală [6], iar prevalența ei crește în fiecare deceniu. Astfel, se consideră că NAFLD ar fi manifestarea hepatică a SM [13]. Actualmente, ecografia abdominală este metoda imagistică cel mai frecvent utilizată în detecția NAFLD având o specificitate și o sensibilitate înalte, fiind simplă, nelaborioasă, poate fi ușor repetată, accesibilă și practic lipsită de efecte adverse. Aceasta însă are și unele dezavantaje, care îi limitează utilizarea ca metodă absolut de sine stătătoare în diagnosticul acestor entități nosologice, uneori fiind inevitabilă și chiar necesară apelarea la metode complementare mai performante sau chiar invazive.

Astfel, vom analiza utilitatea USG în diagnosticul afectării viscerale la pacienții cu SM, punctele forte și dezavantajele metodei, precum și corelația datelor furnizate de acesta cu cele obținute prin alte metode și tehnici invazive sau neinvazive.

În ciuda limitărilor cauzate de absența unor criterii standardizate de analiză, este acceptat că în prezent hepatopatia grasă nealcoolică este o afecțiune cu o răspândire tot mai largă în populație la nivel global. Obezitatea, dislipidemiile, diabetul zaharat reprezintă principalele cauze generatoare ale acestei patologii.

Ultrasonografia este metoda care în practica clinică identifică cel mai frecvent steatoza hepatică, examinarea efectuându-se fie pentru evaluarea unei hepatomegalii clinice, fie diagnosticul este pus cu ocazia unei ecografii abdominale pentru o altă indicație. Aspectul tipic de steatoză hepatică este cel de strălucire ecografică crescută, cu "atenuare posterioară hepatică" a ficatului [16].

După Kleiner și coaut. [13], modificările ecografice apar doar la o încărcare grasă a hepatocitelor de peste 15-20% și sunt reprezentate de următoarele elemente ecografice:

- 1) creșterea în volum, în grade variabile, a ficatului;
- 2) creșterea ecogenității parenchimului (cu aspect de ficat alb și strălucitor), întrucât majorarea depozitelor intracelulare de grăsime determină creșterea numărului de interfețe înalt reflective;
- 3) atenuare posterioară hepatică;
- 4) vizualizarea dificilă a pereților venulelor portale, a peretelui vezicii biliare și capsulei hepatice (creșterea ecogenității hepatice determină scăderea impedanței acustice dintre parenchim și pereții venulelor porte);

- 5) aparenta dilatare a vaselor (în principal supra-hepatice) și a căilor biliare;
- 6) aspect fals transonic al parenchimului renal drept în comparație cu cel hepatic.

Se consideră că există o corelație directă între intensitatea încărcării grase a ficatului și gradul de atenuare posterioară hepatică. Astfel, în practica clinică, după intensitatea atenuării posterioare, apreciem steatoza ca fiind *ușoară* (ficat strălucitor, atenuare discretă), *moderată* (strălucirea parenchimului cu atenuare evidentă) sau *severă* (diafragma posterior este dificil vizibil, din cauza atenuării posterioare foarte importante). Aprecierea severității steatozei prin ultrasonografie păstrează un grad de subiectivitate, existând o oarecare variabilitate interobservator și intraobservator [16].

Sensibilitatea ecografiei în aprecierea steatozei hepatice difuze se apropie de 90% [6], uneori pentru exactitatea evaluării putându-se folosi programe de calculator pentru analiza texturii hepatice [13]. Hamaguchi M. și coaut. [9] au publicat un articol în care se analizează, prin comparație cu examinările histologice, un parametru numit "indexul sonografic hepatorenal". Acesta urmărește raportul dintre valoarea ecogenității hepatice și a celei renale în loc de diferența mediilor, adică abordul clasic. A fost găsită o corelație semnificativă între steatoza probată histologic și indexul sonografic, distribuția indexului sonografic hepato-renal fiind în raport cu gradul steatozei hepatice.

Indicele sonografic hepatorenal este semnificativ diferit pentru fiecare categorie de steatoză: fără steatoză (<6), steatoză moderată (5-25) și steatoză severă (>25). Astfel, autorii sugerează sensibilitatea și specificitatea înalte ale diagnosticului ecografic (depașind 90%) în comparație cu standardul histologic, indiferent că se folosește raportul sau diferența ecogenității medii a celor două structuri (parenchim hepatic – cortex renal) [10]. În același timp, în studiul lor, Mathiesen și coaut. [16] pledează pentru o valoare predictivă înaltă (aproximativ 87%) a creșterii ecogenității hepatice pentru diagnosticul de steatoză hepatică.

Din păcate însă, ecografia nu poate deosebi steatoza de steatozo-fibroză [6]. Alte metode imagistice, cum sunt CT sau RMN, au o bună valoare în aprecierea steatozei și a severității ei, dar prețul mare de cost nu justifică folosirea acestora pentru evaluarea ficatului steatozic [5].

Steatoza hepatică parțială și respectiv ariile fără încărcare grasă (fatty free area) sunt entități frecvente în patologia grasă hepatică, depistându-se la aproximativ 17% din pacienții cu steatoză hepatică diabetică [5]. Localizarea cea mai frecventă a ariilor de tip "fatty free" este perivezicular și anterior față

de vena portă [10]. Pentru un examinator cu mai puțină experiență, evaluarea unei astfel de steatoze poate pune probleme de diagnostic diferențiat cu formațiunile circumscrise hepatice, dar ecografistul cu experiență poate face relativ simplu diferențierea. În cazurile dificile, CT poate determina densitățile tisulare, facilitând stabilirea diagnosticului [9].

O acuratețe înaltă de diagnosticare poate fi obținută prin intermediul metodei ultrasonografice atunci când trăsăturile sonografice specifice pentru NAFLD sunt standardizate și utilizate pentru facilitarea diagnosticului. Ecourile hepatice luminoase, creșterea ecogenității hepatice și estomparea vasculară a venelor portă sau hepatică au fost definite ca trăsături ecografice specifice pentru NAFLD. Într-un studiu prospectiv au fost efectuate ecografii în timp real, urmate de biopsii hepatice, cu scopul evaluării acurateței USG în diagnosticul NAFLD. În cazurile când steatoza depășea 20% conform rezultatelor biopsiei, rezultatele ecografice aveau o sensibilitate de diagnostic al NAFLD mai mare de 90%. Un grad mai mic de încărcătură lipidică a ficatului rezultă cu o scădere a sensibilității [5].

Într-un alt studiu, realizat de Hamaguchi M. și coaut. [10] pe un lot de 11 714 subiecți, NAFLD era definită pe baza a 4 criterii ecografice (contrastul hepatorenal, strălucirea hepatică, atenuarea posterioară și estomparea vasculară), dintre care două erau obligatorii pentru stabilirea diagnosticului – *contrastul hepatorenal și strălucirea hepatică*, aceste criterii demonstrând o sensibilitate destul de înaltă.

Grosimea țesutului subcutanat, măsurată ca distanța dintre suprafața cutanată și ficat, s-a dovedit a fi o altă trăsătură imagistică caracteristică. În comparație cu alte patologii hepatice non-NAFLD, pacienții cu NAFLD prezentau o grosime mai mare a țesutului subcutanat, ce masura 25.6 ± 5.6 mm, pe când la pacienții cu patologii hepatice non-NAFLD, grosimea medie a țesutului subcutanat varia în diapazonul 19.5 ± 5.2 mm. NAFLD este mai puțin probabil la o grosime a țesutului adipos subcutanat mai mică de 20 mm [23].

Pe lângă grosimea țesutului subcutanat, Riley și coaut. [22] au definit cinci trăsături ecografice caracteristice pentru NAFLD, ce pot fi identificate după cum urmează:

- 1) atenuarea timpurie a imaginii la 4-5 cm adâncime, făcând dificilă descifrarea structurilor mai profunde;
- 2) strălucire ecografică difuză în primii 2-3 cm profunzime;
- 3) țesut hepatic uniform eterogen;
- 4) țesut subcutanat gros (>2 cm);

- 5) ficatul acoperă tot câmpul de vedere, fără margini vizibile (util, dar nu absolut necesar pentru diagnostic).

La utilizarea acestor caracteristici, metoda USG a demonstrat o sensibilitate de 86% și o specificitate de 99%.

Prevalența NAFLD și NASH pare a fi mai înaltă decât se presupunea anterior, apărând necesitatea unei metode neinvazive, accesibile pentru diagnosticul NAFLD la subiecții asimptomatici [14]. Când Williams și coaut. [28] au utilizat USG pentru screeningul persoanelor asimptomatice în cadrul populației generale fără patologie hepatică cunoscută sau consum de alcool, ei au depistat o prevalență mult mai mare a NAFLD în comparație cu datele cunoscute anterior. Toți pacienții cu trăsături ecografice sugestive pentru steatoză hepatică au fost supuși biopsiei hepatice pentru confirmarea diagnosticului, utilizând USG ca metodă de screening; s-a observat NASH și NAFLD la 12,2% și respectiv 46% din populație.

Depistarea NAFLD la potențialii donatori vii pentru transplantul hepatic este o parte componentă a protocolului standardizat pretransplant [14]. În procesul evaluării donatorilor vii, procedurile invazive trebuie reduse la minimum. Este bine cunoscut faptul că acuratețea de diagnostic a USG se reduce în cazul steatozei <20%. Identificarea donatorilor vii cu un grad mai mare de steatoză la USG permite evitarea biopsiei hepatice, necesare pentru stabilirea acestui diagnostic [30].

Un studiu efectuat de Lee și coaut. [14] a inclus 589 de donatori vii, evaluați prin USG, CT și biopsie hepatică. S-a observat o incidență mai mare a NAFLD decât s-a raportat anterior. Astfel, 51,4% din candidați prezentau steatoză mai mare de 5%, inclusiv 10,4% prezentau steatoză mai mare de 30%. Ecografia avea o sensibilitate de 92,3% când steatoza depășea 20%, în timpul screeningului pretransplant.

În comparație cu alte metode imagistice neinvazive, USG a demonstrat o sensibilitate comparabilă, fiind mai simplă în efectuare, mai accesibilă din punct de vedere tehnic și a cost-eficienței pentru screeningul NAFLD moderat-severe. Cu toate că RMN cu gradient dublu (DGE-MRI) are o acuratețe mai mare, cu o sensibilitate mai mare de 90% în cazurile când steatoza depășea 5%, diferența dintre sensibilitatea DGE-MRI și cea a USG este statistic nesemnificativă la o infiltrație lipidică de peste 30% a parenchimului hepatic [7].

Limitele metodelor imagistice în stabilirea diagnosticului de hepatopatie grasă nealcoolică

După cum a fost menționat anterior, mai multe studii au demonstrat faptul că USG subestimează prevalența steatozei hepatice în cazurile când mai

puțin de 20% din parenchim este afectat. Sensibilitatea metodei în detectarea steatozei ușoare este joasă, variind în limitele 65%-90% [30]. Guajardo-Salinas și coaut. [8] au raportat o sensibilitate joasă a USG în depistarea steatozei de orice grad la pacienții cu obezitate morbidă (IMC 46-49). Într-un alt studiu, Moura Almeida și coaut. [20] au demonstrat o sensibilitate de 65% a USG în diagnosticarea NAFLD la pacienții obezi supuși intervențiilor bariatrice (IMC mediu 43,8). Sensibilitatea joasă în aceste studii se poate datora lipsei unui set de caracteristici bine definite pentru stabilirea diagnosticului de NAFLD. Cu toate acestea, din studiile respective este evident că obezitatea severă limitează capacitatea de a aprecia corect ecogenitatea hepatică din cauza stratului gros de țesut adipos subcutanat.

Posibil că cel mai mare neajuns al USG, ca metodă accesibilă de diagnostic, este incapacitatea acesteia de a determina gradul de fibroză [6]. Scorurile USG sunt insuficiente pentru diferențierea dintre steatohepatita progresivă și steatoza benignă. Studiile au demonstrat o corelație slabă între datele USG și stadiul fibrozei detectat la biopsie [6].

Ballestri și coaut. [2] au propus un scor al steatozei hepatice (US-FLI), bazat pe caracteristicile USG, care ar putea prezice prezența NASH. Într-un mod similar, un alt studiu a evaluat rolul mai multor metode imagistice în diagnosticul NASH, demonstrând că nici USG, nici CT și nici chiar RMN nu sunt capabile să diferențieze NASH de alte grade de NAFLD [3]. Alte studii de asemenea au demonstrat că niciuna dintre metodele imagistice nu pot înlocui biopsia hepatică pentru diferențierea steatozei de steatohepatită [15, 25].

Așadar, ecografia abdominală este o metodă simplă și fiabilă de apreciere a steatozei hepatice și, parțial, a gradului de încărcare grasă hepatică, fără însă a putea aprecia procesul inflamator (severitatea NASH) sau gradul de fibroză. Biopsia hepatică rămâne unica metodă ce poate oferi aceste informații cu o certitudine maximală.

Imagistica în diagnosticul steatozei pancreatice nealcoolice

În mod similar steatozei hepatice, depunerea excesivă a lipidelor în țesutul pancreatic a fost definită ca „steatoză pancreatică nealcoolică” (NAFPD). Steatoza pancreatică ar putea favoriza dezvoltarea ulterioară a pancreatitei cronice [18] sau chiar a cancerului pancreatic și agravarea evoluției pancreatitei acute [27]. Mai mult decât atât, această patologie facilitează diseminarea și crește letalitatea cancerului pancreatic [19], precum și formarea fistulelor postoperatorii [17]. Atât substituirea țesutului pancreatic cu țesut adipos însoțit de necroza acinară,

cât și infiltrația adipoasă a pancreasului datorată obezității contribuie la dezvoltarea steatozei pancreatice [27].

Creșterea ecogenității corpului pancreatic în comparație cu ecogenitatea renală a fost definită ca *steatoză pancreatică*, în unele cazuri, și ca *steatoză pancreatică nealcoolică*, în altele. Din punct de vedere ecografic steatoza pancreatică se împarte în patru stadii:

1) *lipsa steatozei* – când ecogenitatea pancreatică este similară cu cea renală;

2) *steatoza pancreatică ușoară* – când ecogenitatea pancreatică este mai mare decât cea hepatică, dar mult mai joasă decât cea a țesutului adipos retroperitoneal;

3) *steatoza pancreatică moderată* – când ecogenitatea pancreatică este mai mare decât cea renală, însă puțin mai joasă decât cea a țesutului adipos retroperitoneal;

4) *steatoza pancreatică severă* – ecogenitatea pancreasului e similară cu cea a țesutului adipos retroperitoneal [17].

Deoarece pancreasul nu poate fi comparat cu rinichiul în aceeași fereastră ecografică, Lee și coaut. [12] propun compararea ecogenității pancreatice cu cea hepatică și ulterior a celei hepatice cu cea renală. Într-un alt studiu efectuat pe un lot de 8097 de persoane, Wang și coaut. [4] propun compararea ecogenității pancreatice cu cea renală într-un mod similar cu cel descris mai sus, pentru obținerea contrastului ecografic pancreato-renal. Însă, utilizând această metodă, subiecții erau clasificați în grupul cu sau fără steatoză pancreatică, observându-se o variabilitate interobservațională de circa 12%.

Aceleași criterii de diagnostic ecografic al NA-FPD au fost utilizate în alte două studii mari, efectuate în anul 2013. Wu și coaut. [29] au analizat un lot de 557 de indivizi, fără anamneză hipertensivă sau DZ, dintre care 72 au fost diagnosticați cu NA-FPD. Ou și coaut. [21] au înrolat în studiu 7.464 subiecți dintre care 483 pacienți cu DZ, depistând NA-FPD la 18.1% din bărbați și 14.2% din femei.

Metoda ecografică pare a fi cea mai utilă metodă de diagnostic a depozitării lipidice pancreatice, luând în considerare faptul că încă nu există studii care ar fi cercetat corelația rezultatelor morfologice cu cele imagistice în cadrul steatozei pancreatice. Un motiv ar fi autoliza rapidă a materialului colectat la autopsie; în plus, spre deosebire de biopsia hepatică care are o utilizare largă în diverse scopuri de diagnostic, biopsia pancreatică nu este indicată și respectiv efectuată în practica clinică [27].

Totuși, în comparație cu alte metode imagistice, ecografia se prezintă ca un instrument cu o utilitate superioară altor tehnici imagistice performante,

precum TC, pentru aprecierea infiltrației lipidice pancreatice. Cu alte cuvinte, din cauza faptului că infiltrația lipidică pancreatică are loc predominant în septurile interlobulare, imaginile TC prezintă un aspect eterogen, cu diferențe mari în unități Hounsfield, în funcție de regiunea studiată, deci veridicitatea datelor furnizate este inferioară în comparație cu metoda ecografică [19].

Asocierea depozitelor adipoase pancreatice cu cele hepatice a fost observată în mai multe studii. Recent, Rossi și coaut. [24] au demonstrat că țesutul adipos visceral, cuantificat prin RMN, este un predictor important a steatozei hepatice și celei pancreatice. La subiecții obezi, femeile prezentau o cantitate mai mică de țesut adipos pancreatic în comparație cu bărbații. Per total, 59,2% și respectiv 46% din diferența conținutului de țesut adipos pancreatic și hepatic erau explicate respectiv prin diferențele de sex și țesutul adipos visceral.

Alte studii efectuate s-au axat pe analiza rolului RMN și USG în diagnosticul steatozei hepatice și celei pancreatice, demonstrând o corelație bună a rezultatelor obținute prin aceste două metode. Al-Haddad și coaut. [1] și Sepe și coaut. [26] au confirmat diagnosticul de steatoza pancreatică și hepatică stabilit prin USG abdominală, prin intermediul USG endoscopice cu o sensibilitate de 89%. De asemenea, asocierea steatozei pancreatice cu cea hepatică a fost demonstrată în alte studii ce utilizau USG, materialul histopatologic colectat postmortem, și RMN prin spectroscopie protonică (1H MRS) [7, 11].

Evaluarea pancreasului prin ecografie abdominală este o metodă de screening în diagnosticul patologiei pancreatice, datorită acurateței înalte, costului redus și lipsei efectelor adverse. Mai mult decât atât, evaluarea ecogenității pancreatice în timpul examenului ecografic, care este frecvent utilizat în practica cotidiană, ar putea juca un rol aparte în screeningul pentru SM și insulinorezistență.

Concluzii

Metodele imagistice sunt tehnici neinvazive accesibile și cu o acuratețe înaltă pentru diagnosticul afectării viscerale în cadrul SM. Deși există puține date despre utilitatea acestora ca instrumente pentru screeningul pacienților cu SM, acestea pot servi drept o modalitate eficientă în detectarea amprentei viscerale în cadrul entității nosologice respective. Dintre acestea, USG ar trebui să fie o metodă de diagnosticare de primă linie la pacienții cu teste biochimice hepatice alterate. Parametrii sonografici standardizați au o acuratețe înaltă în depistarea pacienților cu NAFLD și NAFPD. Evaluarea factorilor de risc, examenul clinic utilizate concomitent cu USG au o utilitate înaltă în depistarea pacienților cu NAFLD

și NAFPD și pentru elaborarea unui plan timpuriu de conduită pentru acest grup de pacienți.

Ecografia abdominală ar putea fi inclusă în protocolul de diagnostic al pacienților cu SM, fiind o metodă utilă și importantă în diagnosticarea steatozei hepatice și respectiv pancreatice, o metodă cu acuratețe și siguranță înalte, care ar putea reduce necesitatea biopsiei hepatice în condițiile clinice respective. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de limitele metodei în procesul interpretării rezultatelor, cea mai importantă dintre acestea fiind incapacitatea de a stadializa gradul fibrozei în cadrul NAFLD. Cu toate că USG nu poate înlocui biopsia hepatică, în progresarea steatozei simple către NASH, accesibilitatea, simplitatea și lipsa efectelor adverse o transformă într-o modalitate de diagnostic atrăgătoare atunci când este utilizată în condiții adecvate. Luând în considerație creșterea incidenței NAFLD și NAFPD se prevede o sporire a utilizării acestei metode, integrându-se armonios în practica zilnică atât a internistului, cât și a cardiologului.

Bibliografie

1. Al-Haddad M. et al. *Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study*. In: *Pancreas*, 2009; nr. 38, p. 672-675.
2. Ballestri S. et al. *Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD*. In: *Liver Int.*, 2012; nr. 32, p. 1242-1252.
3. Charatchoenwittaya P. et al. *Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis*. In: *Clin. Liver Dis.*, 2007; nr. 11, p. 37-54.
4. Chih-Yuan Wang et al. *Enigmatic Ectopic Fat: Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Its Associated Factors in a Chinese Population*. In: *J. Am. Heart. Assoc.*, 2014; nr. 3, p. e000297. doi: 10.1161
5. Dasarathy S. et al. *Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study*. In: *J. Hepatol.*, 2009; nr. 51, p. 1061-1067.
6. Gatidis S., Schlett C.L., Notohamiprodjo M., Bamberg F. *Imaging-based characterization of cardiometabolic phenotypes focusing on whole-body MRI-an approach to disease prevention and personalized treatment*. In: *Br. J. Radiol.*, 2016 Mar; nr. 89(1059).
7. Graffy P.M., Pickhardt P.J. *Quantification of Hepatic and Visceral Fat by CT and MR Imaging: Relevance to the Obesity Epidemic, Metabolic Syndrome, and NAFLD*. In: *Br. J. Radiol.*, 2016, Feb 15.
8. Guajardo-Salinas G.E. et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and utility of FIBROspect II to detect liver fibrosis in morbidly obese Hispano-American patients undergoing gastric bypass*. In: *Obes. Surg.*, 2010; nr. 20, p. 1647-1653.
9. Hamaguchi M. et al. *The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; nr. 102, p. 2708-2715.
10. Hamaguchi M. et al. *Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic*

- criteria for the metabolic syndrome. In: World J. Gastroenterol., 2012, April 7; nr. 18(13), p. 1508-1516.
11. Hannukainen J.C. et al. *Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity.* In: J. Hepatol., 2011, nr. 54, p. 545-552.
 12. Jun S. Lee et al. *Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome.* In: World J. Gastroenterol., 2009, April 21; nr. 15(15), p. 1869-1875.
 13. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease.* In: Hepatology, 2005; nr. 41, p. 1313-1321.
 14. Lee J.Y. et al. *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center.* In: J. Hepatol., 2007; nr. 47, p. 239-244.
 15. Lupsor M. et al. *Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy?* In: Rom. J. Gastroenterol., 2005; nr. 14, p. 419-425.
 16. Mathiesen U.L. et al. *Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminasis.* In: Dig. Liver. Dis., 2002; nr. 34, p. 516-522.
 17. Mathur A. et al. *Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula.* In: Ann. Surg., 2007; nr. 246, p. 1058-1064.
 18. Mathur A. et al. *Nonalcoholic fatty pancreas disease 2007.* In: HPB (Oxford), nr. 9, p. 312-318.
 19. Mathur A. et al. *Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer.* In: J. Am. Coll. Surg., 2009; nr. 208, p. 989.
 20. Moura Almeida A. et al. *Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound.* In: World J. Gastroenterol. 2008; nr. 14, p. 1415-1418.
 21. Ou H.Y. et al. *The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes.* In: PLoS One, 2013, nr. 8(8), p. e62561.
 22. Riley T.R. et al. *Bedsides ultrasound can predict nonalcoholic fatty liver disease in the hands of clinicians using a prototype image.* In: Dig. Dis. Sci., 2006; nr. 51, p. 982-985.
 23. Riley T.R. et al. *Sonographic measurement of the thickness of subcutaneous tissues in nonalcoholic fatty liver disease versus other chronic liver diseases.* In: J. Clin. Ultrasound., 2005; nr. 33, p. 439-441. [PMID: 16281268 DOI: 10.1002/jcu.20164]
 24. Rossi A. et al. *Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women.* In: Obesity (Silver Spring), 2011, nr. 19, p. 1747-1754.
 25. Saadeh S. et al. *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease.* In: Gastroenterology, 2002; nr. 123, p. 745-750.
 26. Sepe P.S. et al. *A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS.* In: Gastrointest. Endosc., nr. 73, p. 987-993.
 27. Smits M. et al. *The clinical significance of pancreatic steatosis.* In: Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2011; nr. 8, p. 169-177.
 28. Williams C.D. et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study.* In: Gastroenterology, 2011; nr. 140, p. 124-130.
 29. Wu W.C. et al. *Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study.* In: Cardiovasc. Diabetol., 2013, nr. 12, p. 77.
 30. Yamashiki N. et al. *Noninvasive estimation of hepatic steatosis in living liver donors: usefulness of visceral fat area measurement.* In: Transplantation, 2009; nr. 88, p. 575-581.

Irina Cabac-Pogorevici, asist. univ., doctorandă,
Disciplina Cardiologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Mob.: 069154544
E-mail: irinutzai@yahoo.com

**PROBLEMA DE DIZABILITATE
CAUZATĂ DE PATOLOGIA BRONHO-PULMONARĂ
CRONICĂ, INCLUSIV ASTMUL BRONȘIC,
LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

Natalia CHIPER,
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

The problem of disability caused by chronic bronchopulmonary diseases including asthma at children from the Republic of Moldova

The Republic of Moldova has made significant progress in reducing childhood disability, but, unfortunately, this problem is still a priority in our country. In this context, we performed an analysis of indicators and trends of disability determined by chronic bronchopulmonary diseases, including bronchial asthma in children, for the period 2009-2015, based on official statistical data that was provided by the National Center for Management in Health. Results of our study showed that the rate of disability caused by these diseases in children aged from 0 to 18 years decreased, but further reduction should be achieved in the basis of improvements of disability assessment and evaluation, and also on the elimination of the phenomenon of bronchopulmonary diseases hypodiagnosis. Significant fluctuations of these indicators in different regions of the country apparently are due to the absence of unified guidelines for follow-up of children with disabilities at the primary health care level.

Keyword: disability, chronic broncho-pulmonary pathology, child, asthma

Резюме

Проблема инвалидности, вызванной хронической бронхолегочной патологией, в том числе бронхиальной астмой, у детей в Республике Молдова

Республика Молдова добилась значительного прогресса в снижении уровня детской инвалидности, но, к сожалению, данная проблема остается актуальной для нашей страны. В данном контексте был проведен анализ динамики показателей инвалидности, вызванной хроническими бронхолегочными заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой, у детей за 2009-2015 годы по данным официальной статистики, предоставленным Национальным Центром Управления Здравоохранением. Наше исследование показало, что показатель инвалидности, вызванной данными заболеваниями, у детей в возрасте 0-18 лет снизился, однако резервы для дальнейшего снижения кроются в объективизации процесса установления инвалидности и устранении феномена гипо-диагностики бронхолегочных заболеваний. Существенные колебания этих показателей в различных районах республики, по-видимому, объясняются отсутствием единых правил диспансеризации детей с ограниченными возможностями на уровне первичной медицинской помощи.

Ключевые слова: инвалидность, хронические бронхолегочные патологии, ребенок, астма

Introducere

Moldova a realizat progrese semnificative în consolidarea obiectivelor strategice în domeniul dizabilității și în promovarea unor politici, programe și inițiative coerente, care sunt în concordanță cu standardele europene și internaționale. Prin Legea nr. 166-XVIII din 09.07.2010, Republica Moldova a ratificat Convenția ONU privind drepturile persoanelor cu dizabilități (semnată la New-York, la 30 martie 2007), demonstrând voința politică în ajustarea legislației și a practicilor naționale la prevederile Convenției.

Cu regret, problema rămâne actuală pentru țara noastră; conform datelor statistice oficiale, din cei 1743 de copii diagnosticați cu astm bronșic (datele Anuarului Statistic al Republicii Moldova 2015), fiecare al 6-lea este clasat drept copil cu dizabilitate.

În Republica Moldova nu există studii epidemiologice de anvergură privind copiii cu dizabilități, în special cei cu astm bronșic, cunoscând faptul că astmul bronșic, având o evoluție cronică, are un impact negativ asupra dezvoltării armonioase fizice și psihice a copilului, în pofida faptului că dizabilitatea respectivă nu întotdeauna se află „la vedere”.

Scopul studiului a fost analiza indicilor dizabilității la copii prin patologia bronhopulmonară, inclusiv prin astm bronșic, în RM, în perioada 2009-2015.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus a fost efectuat un studiu descriptiv analitic, în care au fost analizate datele statistice referitoare la dizabilitatea copiilor de 0-18 ani în Republica Moldova, inclusiv 13 raioane

de studiu din diferite regiuni de dezvoltare (RDD) și 2 municipii: Chișinău și Bălți; RDD Nord – Soroca, Drochia, RDD Centru – Anenii-Noi, Orhei, Strășeni, Șoldănești, Criuleni și RDD Sud – Comrat, Cantemir, Leova, Ciadâr-Lunga, Cahul, Cimișlia, pe parcursul anilor 2009-2015. Au fost evaluate valorile comparative ale indicelui dizabilității cauzate de patologia bronhopulmonară și astmul bronșic la copii în funcție de regiunile de dezvoltare ale republicii și de locul de reședință (urban / rural).

Rezultate și discuții

A fost observat că, pe parcursul acestor ani, se înregistrează o ușoară tendință de descreștere a indicelui dizabilității copiilor prin patologie bronhopulmonară cronică de la 0,75‰ în anul 2009 la 0,54‰ în 2015. Acest indice prezintă variații semnificative de la raion la raion: de la 1,59‰ în Vulcănești (unde acest indicator a înscris un salt de la 0,90‰ în 2013 până la 1,36‰ în 2014), la cei mai mici indici în Criuleni – (unde acest indice în 2014 a fost 0,43‰; $p < 0,05$) și chiar 0,09‰ în Leova (acest indicator a scăzut de la 0,47‰ în 2010 la 0,2‰ în 2013 și se menține pe parcursul anilor 2014-2015 la cifra de 0,18‰) (figura 1).

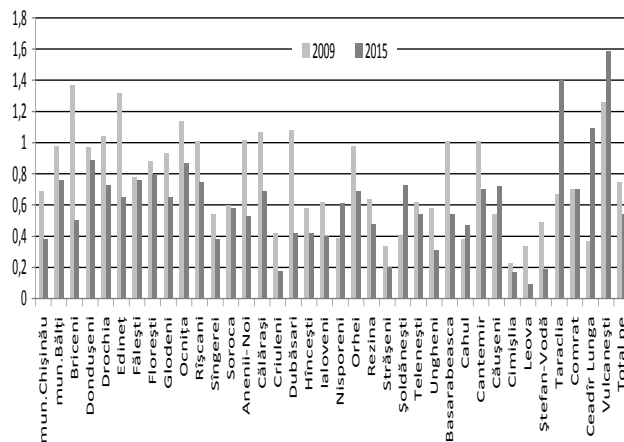


Figura 1. Dinamica indicelui dizabilității cauzate de maladii ale aparatului respirator la copii în RM, pe parcursul anilor 2009-2015 (cazuri la 1000 copii)

Cel mai înalt indice de dizabilitate prin patologie bronhopulmonară cronică la copiii cu vârsta de 0-18 ani, în anul 2015, din cele 13 raioane incluse în studiu, se evidențiază în raioanele Cantemir – 0,70‰, Drochia și Șoldănești – 0,73‰, Comrat – 0,77‰ și Ceadâr Lunga – 1,09‰ (figura 2). Totodată, în 6 raioane acest indice este mai înalt decât media pe republică, ce constituie 0,54‰ (în Cantemir, Drochia, Șoldănești, Comrat, Ceadâr-Lunga, Soroca și Orhei). O dinamică al acestui indice se observă în Ceadâr-Lunga, de la 0,69‰ în 2009 la 1,09‰ în 2015; Șoldănești de la 0,40‰ în 2009 la 0,73‰ în 2015 și Comrat – de la 0,70‰ în 2009 la 0,77‰ în 2015. Totodată, în

5 raioane același indicator este mai mic decât nivelul pe republică: Anenii-Noi – 0,53‰, Cahul – 0,47‰, Strășeni – 0,20‰, Criuleni – 0,18‰, Cimișlia – 0,17‰ și Leova – 0,09‰, fiind cel mai mic.

În raioanele Strășeni, Cimișlia, Leova, în ultimii 4 ani, se marchează cei mai diminuați indici de dizabilitate cauzată de patologia aparatului respirator la copii, chiar cu o ușoară descreștere pe parcurs, respectiv de la 0,34‰ în 2009 până la 0,2‰ în 2015 (r. Strășeni), de la 0,23‰ în 2009 până la 0,17‰ în 2015 (r. Cimișlia), de la 0,34‰ în 2009 până la 0,09‰ în 2015 (r. Leova).

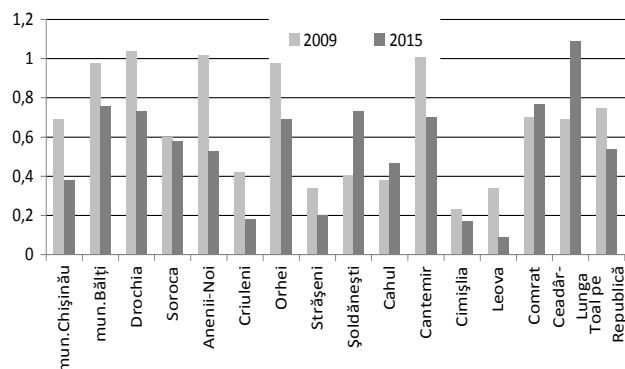


Figura 2. Dinamica indicelui dizabilității cauzate de maladii ale aparatului respirator la copiii din raioanele de studiu, pe parcursul anilor 2009-2015 (cazuri la 1000 copii)

Evaluarea valorilor comparative ale indicelui dizabilității cauzate de patologia bronhopulmonară la copii în funcție de regiunea de dezvoltare (RDD) a republicii a relevat cei mai înalți indici în RDD Găgăuzia – 1,02‰, apoi în RDD Nord – 0,68‰, urmată de RDD Sud – 0,51‰ și RDD Centru – 0,46‰.

Estimarea dizabilității cauzate de patologia bronhopulmonară la copii în funcție de locul de reședință denotă o diferență statistic veridică, fiind mai mare în zona rurală (0,57‰) decât în zona urbană – 0,44‰ ($p=0,0001$). Acest fapt poate fi explicat, probabil, prin hipodiagnostica maladiilor bronhopulmonare în zonele rurale din cauza problemei de completare cu cadrele necesare.

Conform Anuarului Statistic al Republicii Moldova 2015, din cei 1743 de copii diagnosticați cu astm bronșic, fiecare al 6-lea este clasat drept copil cu dizabilitate. La moment, în republică sunt în evidență 290 (16,6%) de copii cu diferit grad de dizabilitate cauzată de astmul bronșic; totodată, în 2009 în evidență erau 451 de copii (38,3%) cu diferit grad de dizabilitate. Deci, numărul de copii cu dizabilitate a scăzut de aproape 2 ori, posibil datorită faptului că până în 2013 copiii cu astm bronșic nu erau asigurați gratuit cu corticosteroizi (CS) inhalatori, medicamente strict necesare în cazul formelor persistente de gravitate medie sau severă a maladii,

ceea ce nu permitea controlul eficient al maladii și contribuia la dezvoltarea dizabilității la copii. Este de menționat că, în era CS inhalatori, în țările dezvoltate acest indice a scăzut semnificativ sau chiar s-a redus până la zero.

Dacă patologia bronhopulmonară cronică constituie în medie 3% din totalul cauzelor dizabilității la copii, atunci în structura cauzală a dizabilității prin patologia bronhopulmonară la copii cea mai mare cotă parte îi revine astmului bronșic, care a crescut de la 72,7% în 2013 la 77,1% în 2015, urmată de anomalii de dezvoltare ale sistemului respirator, boala bronșetică și boala hidatică.

Conform statisticilor naționale, are loc o ușoară tendință de descreștere a nivelului de dizabilitate prin astm bronșic la copii pe parcursul anilor 2009-2015 în republică – de la 0,58‰ în 2009 și 0,57‰ în 2010 la 0,54‰ în anii 2011 și 2012, 0,5‰ în 2013, 0,49‰ în 2014 și 0,42‰ în 2015.

Monitorizarea indicatorilor dizabilității cauzate de AB la copii din regiunile de dezvoltare Nord, Centru, Sud și Găgăuzia ale republicii a demonstrat aceeași tendință ca și dizabilitatea cauzată de patologia bronhopulmonară: indici mai înalți înregistrându-se în RDD Găgăuzia – 0,88‰, urmată de RDD Nord – 0,56‰, cei mai mici indici înregistrându-se în RDD Sud și RDD Centru – respectiv 0,33‰ și 0,31‰.

Monitorizarea indicatorilor dizabilității cauzate de AB la copii în raioanele incluse în studiu relevă cei mai înalți indici de dizabilitate a copiilor prin astm bronșic în raioanele Comrat, unde acest indice s-a majorat pe parcursul anilor 2009-2014 – 0,91‰, urmat de o ușoară scădere în 2015 până la 0,77‰, și Ceadâr-Lunga, unde se înregistrează un salt de la 0,77‰ în 2014 la 0,9‰ în 2015. S-a observat un salt de creștere a indicatorului în mun. Bălți – de la 0,68‰ în 2009 până la 1,0‰ în 2013, apoi o descreștere până la 0,64‰ în 2015. În raioanele Strășeni și Leova, indicele de dizabilitate prin astm bronșic la copii înregistrează cele mai mici valori: 0,37‰ în 2009 și 0,1‰ în 2015 în raionul Strășeni și 0,23‰ în 2009 și 0,09‰ în 2015 în raionul Leova (figura 3). În Leova s-a înregistrat o scădere a indicatorului la 0,0‰ în anii 2013-2014; acest fapt poate fi explicat prin fenomenul de hipodiagnostică a astmului bronșic prin lipsa cadrelor medicale.

Evaluarea dizabilității cauzate de astmul bronșic la copii în funcție de locul de reședință estimează aceeași diferență statistică prin nivelul mai majorat în localitățile urbane (0,43‰), comparativ cu localitățile rurale (0,39‰); $p=0,0001$.

Evaluările în teren au detectat și numeroase probleme legate de managementul copiilor cu dizabilități cauzate de patologia cronică bronhopulmonară în particular. Astfel, nu există o modalitate

unică de evidență a copiilor cu dizabilități la nivelul asistenței medicale primare (AMP). În unele raioane există registre în care se deține baza de date privind acești copii. De aceste registre este responsabil unul dintre specialiști, de obicei pediatrul consultant din secțiile consultative, iar în unele raioane și medicii de familie dețin baza de date cu privire la copiii cu dizabilități din sector.

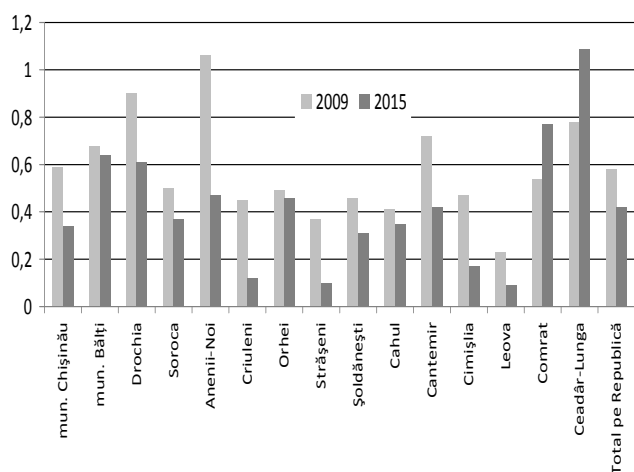


Figura 3. Dinamica indicelui dizabilității cauzate de astmul bronșic la copiii din raioanele de studiu, anii 2009-2015 (cazuri la 1000 copii)

Nu există un protocol unic de monitorizare a copiilor cu dizabilitate cauzată de astmul bronșic. Unii dintre ei se află în evidența pediatrului, alții – în evidența medicului de familie sau a alergologului etc. Unii sunt tratați și monitorizați doar în instituțiile de nivelurile II și III și nu se află în evidența medicului de familie din sectorul în care locuiesc.

Situația devine și mai incertă în condițiile descentralizării medicinei primare, în aceste condiții fiind foarte dificil sau chiar imposibil de unificat informațiile referitoare la dinamica indicatorilor în diferite regiuni, raioane etc.

În același timp, este cunoscut faptul că AB, având o evoluție cronică, are un impact negativ asupra dezvoltării armonioase fizice și psihice a copilului, în pofida faptului că dizabilitatea copilului nu întotdeauna se afla „la vedere”.

Concluzii

Cercetările efectuate și analiza situației ne permit să concluzionăm că numărul copiilor cu dizabilități în republică are un trend ușor de descreștere.

Totodată, oscilațiile mari dintre indicatorii diferitor raioane sugerează dificultăți în evaluarea oportunității a dizabilității la copii, în special la cei cu patologie cronică bronhopulmonară. Atunci când dizabilitatea nu este „la vedere”, se cere o abordare comprehensivă de apreciere, ținând cont atât de funcționarea și structura organismului, cât și de fac-

torii de mediu, limitările în activitatea și participarea copilului etc.

Bibliografie

1. *Anuar statistic 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015.*
2. Darea de seamă nr. 46-săn. (anuală) *Privind deservirea medicală a copiilor cu dizabilități*, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015.
3. *Raportul Mondial privind Dizabilitatea*. http://apps.who.int/iris/bitstream/106665/44575/20/9789730135978_rum.pdf.

Natalia Chiper, cercet. șt. stagiar,
Laboratorul Științific *Pediatrie* al IMSP IMC
Tel: 069461226
E-mail: naty_chiper@yahoo.com

INTERVENȚIILE SIMULTANE ÎN ECHINOCOZOZA POLIORGANICĂ

Roza HUGHES,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Simultaneous operations on polyorganic echinococcosis

Hydatid disease remains endemic in Moldova. The study included 193 patients with EP who have been diagnosed and surgically treated in the clinic through simultaneous operations. Gender ratio (M: F) = 5:3. Average age (45 years old).

The surgical approach was through toracofrenotomy for patients where EP was present in the lungs and liver, post-operative chemotherapy with Eskazole was performed in all these cases. 175 cases (90.7%) – recovered, 13 cases (6,7%) – suffered complications, 2 cases (1%) – relapsed, 3 cases (1,5%) – fatalities. The best method of treatment of EP is surgical preferably performed in one surgical session in without contraindication.

Keywords: polyorganic echinococcosis (EP), simultaneous interventions, Eskazole postsurgery

Резюме

Одновременные операции при полиорганном эхинококкозе

Эхинококкоз является эндемическим заболеванием в Молдове. Было исследовано 193 пациента с полиорганным эхинококкозом, диагностированных и оперированных в клинике торакальной хирургии Кишиневской Республиканской Клинической Больницы. Соотношение мужчин и женщин = 5:3. Средний возраст – 45 лет. Хирургический

подход был проведен через торакофрентотомию с одновременной эхинококкэктомией из лёгких и печени. Химиотерапия эсказолом была проведена в послеоперационном периоде всем исследованным больным. В 175 (90,7%) случаях – выздоровление, в 13 (6,7%) – осложнения, в 2 (1%) – рецидивы, в 3 (1,5%) – летальность. Лечение полиорганного эхинококкоза хирургическое, при отсутствии противопоказаний, желательнее с одномоментным удалением через торакофрентотомический доступ.

Ключевые слова: полиорганный эхинококкоз, одновременные операции, эсказол

Introducere

Chistul hidatic este provocat de larva *Taenia Echinococcus granulosus* (Goeze, 1782) – vierme din încrengătura *Plathelminthes*, clasa *Cestoda*, ordinul *Cyclophyllidae*, familia *Taeniidae*, genul *Echinococcus*. Evoluția se caracterizează prin afectarea distructivă a organelor și a țesuturilor, în special a ficatului și pneumonului etc. Literatura descrie că, în medie, din 100 cazuri de hidatidoză umană 5,1 se termină cu deces, 18,8 cazuri necesită intervenții chirurgicale repetate, iar 76,1 pacienți sunt tratați medicamentos o lungă durată [1].

Consecințele hidatidozei poartă caracter nu numai medico-sanitar, ci și economic. Conform bazelor de date ale Oficiului Internațional de Epizootii, costurile datorate dezabilităților produse de parazit, în aspect global, constituie mai mult de 700 mil. dolari pe an [3]. Echinococoza poliorganică este cea mai serioasă formă a hidatidozei, care ar putea fi fatală. Chistul hidatic nu beneficiază de o terapie medicamentoasă eficientă, astfel încât tratamentul chirurgical rămâne principala opțiune.

Scopul este ameliorarea tacticii chirurgicale la bolnavii cu echinococoza poliorganică prin optimizarea ședințelor operatorii; alegerea căilor de acces chirurgicale; aplicarea noilor metode de lichidare a lojei chistice și a capsulei fibroase; aplicarea tratamentului medicamentos preoperatoriu și postoperatoriu.

Material și metode

Lotul de studiu a inclus 193 de bolnavi cu EP din 2300 de pacienți tratați în clinică, dintre care cu afectarea pneumonilor – 1840 cazuri (pneumonul drept 55%, pneumonul stâng 45%); pneumonii și ficat – 460 cazuri (20%); localizări rare – 26 cazuri sau 0.8% (localizare cardiacă – 2, aortală – 1, în artera pulmonară – 1, peritoneală parietală – 3, fesieră – 1, femorală – 1, costală – 1, în regiunea coloanei vertebrale – 2, în mușchii spinali – 1, în splină – 7, renală – 5). Raport bărbați : femei = 5:3. Vârsta medie = 45 ani.

Dintre cele 193 de cazuri din lotul de studiu, cu afectare poliorganică au fost: afectarea bilaterală a pneumonilor – 63 cazuri; afectarea pneumonului drept și ficatului – 97 cazuri; ambii pneumoni și ficatul – 15; pneumonul stâng și lobul stâng al ficatului – 12 cazuri; pneumonul drept și lobul stâng al ficatului – 4, pneumonul stâng și splina – 2 cazuri. Intervalul de vârstă a fost între 20 și 60 de ani. Pacienții au fost tratați pentru echinococoza poliorganică în secția de chirurgie toracică a SCR, or. Chișinău, Catedra Chirurgie, FECMF a USMF N. Testemițanu.

Diagnostic

Diagnosticul s-a bazat pe:

1. Investigații clinice generale;
2. Investigații biologice și serologice;
3. Investigații paraclinice: microradiografii – în 138 cazuri, radiologie – în 47 cazuri, tomografie simplă – 29, bronhografie – 3 cazuri, tomografie computerizată – 2, rezonanță electromagnetică – 2 cazuri, fibrobronhoscopie – 138, colangiografie intra-venoasă – 1 caz, colangiografie retrogradă – 1 caz;
4. Metode radioizotopice de explorare a ficatului și a pneumonilor.
5. Examenul microscopic al sputei, care poate depista elemente hidatice (vezicule fiice, resturi de membrana hidatică, scolecși), în cazul chisturilor hidatice erupte sau fisurate [2].

Tratament

Tratamentul chirurgical trebuie să țină cont de următoarele principii obligatorii:

1. Identificarea și localizarea exactă a chistului, identificarea dacă chistul este unic sau multiplu, localizarea exactă și starea zonei perichistice (complicat sau necomplicat).

2. Conduita chirurgicală optimă față de parazit, care cuprinde etapele:

- Evidențierea CH prin căi de acces cât mai simple și directe;
- Prelucrarea CH cu o substanță antiseptică (alcool iodat 4%, alcool, sol. hipertonică, glicerină etc.);
- Prelucrarea antitoxică după puncția prealabilă și evacuarea membranei proligeră; această etapă se efectuează minuțios, cu excluderea diseminării scolexilor și inundării arborelui bronșic;
- Evacuarea chistului constă în extragerea membranei cuticulare și proligeră, apoi se inspectează cavitatea reziduală pentru depistarea veziculelor-fiice.

Tipuri de intervenții:

I. Echinococectomia – înlăturarea membranei proligeră cu tot cu conținut. Include următoarele tipuri:

a) *închisă* (Bobrov-Spasokukočki): puncție, aspirație, înlăturarea tunicii germinative, preluarea lojei, suturarea bronhiei, lichidarea cavității fibroase;

b) *deschisă*: după înlăturarea tuturor elementelor parazitare, capsula fibroasă rezecată nu se închide, ci se derenează sau se marsupializează. Tactica ulterioară de tratament urmează principiul cavităților profunde sau plăgilor purulente;

c) *combinată* (drenare externă + omentoplastie/+capitonaj).

II. Echinococctomie ideală, enucleația chistului în tunică chitinică (A.N. Bakulev).

III. Rezecții segmentare tipice și atipice.

IV. Lobectomie și pneumonectomie.

Cavitatea restantă posthidatică se rezolvă:

I – la pneumon:

- procedeul Delbet: sutură în spirală cu fir de catgut după suturarea fistulei bronșice;
 - procedeu elaborat în clinica noastră: suturarea în două planuri – primul spirală din adânc la exterior, al doilea spirală paralel cu suprafața pleurală, se obține forma de „T”.
- II – la ficat:
- sutură Bobrov: sutură spirală din adânc la exterior;
 - sutură capitonaj cu oment;
 - capitonaj cu ligamentul rotund hepatic;
 - capitonaj cu diafragm în dublicatură;
 - sutură prin suprapunere a fâșiilor hepatice periferice „tip lea” – procedeu elaborat în clinica noastră;
 - sutură în „melc”: sutură cu fir de catgut a unei fâșii hepatice periferic, răsucind-o în adâncul cavității capsulei fibroase.

Succesul tratamentului chirurgical al bolnavilor cu EP depinde de pregătirea preoperatorie, alegerea corectă a tacticii chirurgicale, precum și de tratamentul postoperatoriu. În funcție de localizarea CH, s-a recurs la diferite căi de acces chirurgical: toracic anterolateral, lateral, posterolateral, toracofrenotomie, toracolaparotomie tip Ohsawa-Garlock, sternotomie, sternolaparotomie (tabelul 1).

Tabelul 1

Operații simultane în EP, efectuate în clinică

Toracotomie dreaptă + frenotomie	84 cazuri
Sternotomii	14 cazuri
Toracotomii simultane bilaterale	4 cazuri
Sternolaparatomii	3 cazuri

Astfel, din de 193 pacienți cu EP, la 105 (54,5%) rezolvarea maladiei a fost obținută prin operația simultană printr-o singură cale de acces chirurgical, mai rar prin două căi la echinococoză pneumonară bilaterală. Acest tip de operații nu a influențat asupra

complicațiilor sau a letalității (ultima fiind de 0%). În concluzie menționăm că cheltuielile pentru tratament se micșorează cu 50%, timpul spitalizării la fel, timpul de reabilitare se reduce la 4-5 luni.

Tabelul 2

Tratamentul chirurgical al pacienților cu EP

Nr.	Localizarea CH	Total pacienți	Operațiile simultane	
			Printr-o cale de acces	Prin două căi de acces
1	Ambii pneumoni	63	18	45
2	Pneumon drept și ficat	97	84	13
3	Ambii pneumoni și ficat	15	3	12
4	Pneumon stâng și ficat	12	-	12
5	Pneumon drept și lob stâng al ficatului	4	-	4
6	Pneumon stâng și splină	2	-	2
7	Total	193	105	88

Tratamentul chirurgical al pacienților cu EP prin două căi de acces s-a efectuat la 88 de pacienți. În grupul de bolnavi studiați am înregistrat complicații: supurarea plăgii (7 cazuri), hemotorax (3 cazuri), fistule biliare (3 cazuri). Chimioterapie cu eskazole postoperatoriu a fost efectuată tuturor pacienților.

Schema 1: eskazole (albendazol) câte 400 mg x 2 ori/zi timp de 30 de zile. Se administrează două cure, cu un interval de repaus de 30 zile între ele.

Schema 2: helmadol câte 400 mg x 2 ori/zi timp de 28 de zile. Se administrează trei cure, cu un interval de repaus de 30 zile între ele.

Schema 3: helmadol câte 400 mg x 2 ori/zi timp de 28 de zile. Se administrează trei cure, cu un interval de repaus de 30 zile între ele.

Rezultate obținute

Au fost obținute următoarele rezultate: însănătoșire – 175 cazuri (90.7%), complicații – 13 cazuri (6.7%), recidive – 2 cazuri (1%), letalitate – 3 cazuri (1.5%).

Discuții

În Republica Moldova, problema echinococozii este una majoră, din cauza situației epidemiologice și epizootice precare. În regiunile rurale, aceasta este condiționată de dezvoltarea continuă a sectorului zootehnic privat pe fundalul curenței supravegherii medico-veterinare, iar în cele urbane – de majorarea vagabondajului canin. Echinococoză se plasează pe locul al patrulea în structura helmintiazelor, având impact sever asupra sănătății populației republicii [4].

Hidatidoza poate afecta orice organ și țesut din organismul uman. Deoarece forma larvală este ingestată, ca urmare este transportată către ficat prin

sistemul portal, de aceea ficatul are o incidență de afectare în 75,0-90,0% cazuri, urmat de pneumon, cu o incidență de aproximativ 15,0%-30,0%; restul cazurilor revin altor organe datorită circulației sistemice [2, 5-8].

Hidatidoza rămâne timp îndelungat asimptomatică, deseori fiind descoperită accidental. CH netratat la timp ne avertizează cu complicații, cum ar fi erupții cu șoc anafilactic sever, infecție, hemoragie etc. [5]. Examenul radiologic, ecografia, TC, rămân ca screening în algoritmul depistării CH [2, 5, 7]. Tratamentul principal este cel chirurgical [8]. Postoperatoriu sunt necesare cure cu albendazol pentru prevenirea recidivării.

Concluzii

EP este o maladie parazitara, caracteristica zonei endemice a Republicii Moldova. Afectarea poliorganica se observa în 54,5% cazuri, 60% din ele pot fi rezolvate simultan într-o singura sedinta operatorie.

Bibliografie

1. Barabas E., Iacuboiu I., Ștefănoiu I. *Frecvența E/H umane în cazuistica clinicilor de chirurgie din Tg. Mureș*. În: Rev. Rom. de Parazitologie, 2004, vol. 14, nr. 1, p. 20-21.
2. Cotulbea Romeo-Milea, Ghelase Fane. *Chirurgie toracică*. București, 1999, 438 p.
3. Hotărârea MSSS al RM nr. 3 din 15 mai 2012 *Echinococoza (hidatidoza): etiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament, epidemiologie și profilaxie: Indicații metodice*. Chișinău, 2012, p. 6.
4. Lungu Vera. *Optimizarea supravegherii epidemiologice a echinococozii în Republica Moldova*. Teză de doctor în medicină, Chișinău, 2013, p. 9-11.
5. Talib H. *Some surgical aspects of hydatid diseases in Iraq*. In: Brit. J. Surg., 1968, vol. 55, no. 8. p. 576-585.
6. *Third World Health Organisation report on neglected tropical diseases*, p. 95-99
7. Ursulescu Corina, Crumpei Felicia, Târcoveanu E. *Chistul hidatic hepatic operat: aspecte ecografice și radiologice*. În: Jurnalul de Chirurgie, Iași, 2006, vol. II, nr. 1. p. 54-60.
8. Zheng Xiaoyan, Zou Yang, Chenghong Yin. *Rare presentation of multi-organ abdominal echinococcosis: report of a case and review of literature*. In: International Journal Clinical and Experimental Pathology, 2015, p. 11814-11818.

<http://hinarilogin.research4life.org/uniquestatic.pubmed.gov/uniquestatic0/pmc/articles/PMC4637748>

Roza Hughes, doctorandă, anul II.
Catedra Chirurgie, FEC MF, SCR,
IP USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022205521; mob.: 069080948
E-mail: roza.muntean@yahoo.com

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC ÎN HIPOTIROIDIA PRIMARĂ

Lorina VUDU,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

Catedra Endocrinologie

Summary

Disorders of lipid metabolism in primary hypothyroidism

The paper examines changes in lipid metabolism in patients with primary hypothyroidism. It has been found, increasing the levels of total cholesterol, LDL-C, triglycerides compared with healthy persons. These disturbances correspond with increased risk of developing cardiovascular diseases. After treatment with L-thyroxine during 3 months was observed positive dynamics of lipid metabolism indices – total cholesterol, LDL-cholesterol. Increasing of lipid indices can be considered an important indicator for increasing the dose of L-thyroxine.

Keywords: hypothyroidism, metabolism, disorders, lipid, cholesterol

Резюме

Нарушения жирового обмена при первичном гипотиреозе

В статье рассматриваются изменения липидного обмена у больных с первичным гипотиреозом. Выявлено повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов по сравнению со здоровыми лицами. Эти нарушения соответствуют повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне лечения L-тироксином в течение 3-х месяцев наблюдается положительная динамика показателей липидного обмена – общего холестерина, холестерина низкой плотности.

Ключевые слова: гипотиреоз, метаболизм, нарушения, жировой, холестерин

Introducere

Hipotiroidia primară reprezintă una dintre cele mai răspândite patologii ale sistemului endocrin. Conform datelor diferitor autori, prevalența hipotiroidiei constituie 2-3% și este de 2-8 ori mai frecventă la femei decât la bărbați [4]. Conform statisticilor americane, prevalența hipotiroidismului este de 3,7%. La adulți, prevalența hipotiroidiei manifeste este de 2% la femei și de 0,2% la bărbați. Incidența anuală a hipotiroidiei manifeste este de 4:1000 la femei și de 0,6:1000 la bărbați [16].

Tiroidita autoimună este cauza principală a hipotiroidiei primare: în 50% cazuri boala este de etiologie autoimună. Tiroidita autoimună afectează aproximativ 10-12% din populație, predominanța

feminină fiind netă (raportul femei/bărbați este de 9/1); tiroidita autoimună evoluează cu hipotiroidie în 3%–20% cazuri [19]. Hipotiroidismul subclinic este chiar mai frecvent, fiind întâlnit la 4–10% din eșantioanele multinaționale, sporește odată cu vârsta, astfel că în decada a noua de vârstă ajunge la 15–20%. Anual, 5% din cazurile cu hipotiroidie subclinică evoluează cu dezvoltarea hipotiroidiei manifeste [13].

Hormonii glandei tiroide au efecte multiple asupra tuturor organelor și sistemelor organismului, precum și asupra diferitor metabolisme și a proceselor funcțiilor vitale. Dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie prezintă un interes deosebit din cauza creșterii conținutului particulelor aterogene și scăderii concentrației lipoproteinelor neaterogene. Dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie sunt factori de risc în apariția și evoluția patologiilor cardiovasculare (ateroscleroza coronariană, cardiopatia ischemică, tulburările de ritm și conducere, hipertensiunea arterială, tulburările de coagulare-fibrinoliză, insuficiență cardiacă congestivă).

Dislipidemia în hipotiroidie poate fi determinată de inhibarea activității proteinei colesterol eter transportoare, ceea ce dereglează transportul invers al colesterolului [14]. Se dereglează expresia T_3 -dependentă a genelor receptorilor lipoproteidelor de densitate joasă. Scade numărul receptorilor lipoproteinelor de densitate joasă în ficat, în consecință se reduce excreția hepatică a colesterolului și crește nivelul lipoproteinelor de densitate joasă și a celor de densitate foarte joasă [17]. Scade activitatea lipazei hepatice, ceea ce duce la dereglarea conversiei colesterolului de densitate joasă în lipoproteinele de densitate intermediară, iar a lipoproteinelor de densitate intermediară în lipoproteinele de densitate înaltă [18]. Se reduce viteza filtrației glomerulare, ceea ce determină scăderea clirensului lipoproteinelor de densitate joasă [2, 11]. Creșterea LDL-C are loc și prin intermediul inducerii expresiei Cyp7a1 și stimulării conversiei și excreției colesterolului în acizi biliari [3, 7, 9].

În hipotiroidie are loc majorarea HDL-2, dar nu și a HDL-3-colesterolului [5, 8, 10], ceea ce este determinat de scăderea activității proteinei de transfer a colesterolului [34, 35] și lipazei hepatice, care participă la conversia HDL-2 în HDL-3. Modificările plasmatice ale HDL-C, LDL-C sunt determinate de nivelul tiroxinei libere. Nivelul trigliceridelor în insuficiența tiroidiană poate fi moderat crescut și este determinat de reducerea activității lipoprotein lipazei în țesutul adipos și scăderea clearance-ului trigliceridelor de către țesutul adipos [1]. Alți autori consideră că hipertrigliceridemia este determinată de creșterea sintezei de trigliceride.

Modificările metabolismului lipidic în hipotiroidie au un profil aterogen. Efectele cardiovasculare ale insuficienței tiroidiene încep, printre altele, cu tulburări importante în metabolismul lipidelor prin creșterea disponibilității în serul circulator a excesului de colesterol, LDL-colesterol și alte fracțiuni lipidice care stau la baza fiziopatologiei aterosclerozei, cu interesarea sistemului arterial coronarian și celui periferic.

Material și metode

În studiu au fost incluși 100 de pacienți cu hipotiroidie primară pe fundal de tiroidită autoimună, examinați și tratați în Clinica de endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican. Vârsta bolnavilor a variat între 23 și 66 de ani. Profilul lipidic a fost determinat în sângele preluat din vena cubitală după un post alimentar de 12 ore.

Pentru determinarea valorilor serice ale colesterolului total, colesterolului-HDL, trigliceridelor din plasma sangvină la persoane sănătoase și la cele cu hipotiroidie primară, a fost aplicată metoda spectrofotometrică (enzimatică calorimetrică). Concentrația colesterolului-LDL a fost calculată după formula Friedewald: $\text{colesterolul-LDL} = \text{colesterolul total} - \text{colesterolul-HDL} - (\text{trigliceridele}/5)$.

Rezultate și discuții

Analiza indicilor metabolismului lipidic am realizat-o în baza recomandărilor Asociațiilor Medicale din SUA și Europa, a indicilor recomandați de European Diabetes Policy Group (EDPG), care permit evidențierea riscului de apariție a maladiilor cardiovasculare. După cum se vede în *tabelul 1*, nivelul colesterolului total și cel al LDL-C corespund cu riscul sporit de apariție a maladiilor cardiovasculare, iar nivelul HDL-C și al trigliceridelor corespund cu riscul minimal. La pacienții studiați erau prezenți cel puțin doi factori de risc al maladiilor cardiovasculare (stresul cronic, hipertensiunea, fumatul, masa corporală etc.), ceea ce clasifică acești pacienți în grupa cu risc major, conform indicilor lipidici, recomandată de Asociația Europeană de Ateroscleroză.

Tabelul 1

Nivelele colesterolului total și LDL-C și riscul apariției maladiilor cardiovasculare

Pacient	Colesterol total (mmol/l)	LDL-C (mmol/l)
Lipsa factorilor de risc cardiovascular	5-6	4-4,5
Prezența unui factor de risc	5	3,5-4
Prezența a doi factori de risc	4,5-5	3-3,5

La pacienții cu hipotiroidie primară, valorile plasmatice ale indicilor metabolismului lipidic sunt

semnificativ majorate, comparativ cu persoanele sănătoase (tabelul 2).

Tabelul 2

Indicii metabolismului lipidic la persoane sănătoase și la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități, în comparație cu riscul maladiilor cardiovasculare, conform EDPG

Indicii	Sănătoși (n=30)	Hipotiroidie primară (n=100)	Risc de maladii cardiovasculare [EDPG]
Colesterol total, mmol/L	4,81±1,21	6,50±0,60	Risc sporit (>6,0)
LDL-C, mmol/L	3,12±0,58	4,28±0,44	Risc sporit (>4,0)
HDL-C, mmol/L	1,29±0,16	1,75±0,13	Risc minimal (<1,2)
Trigliceride, mmol/L	1,78±0,42	1,99±0,39	Risc minimal (>1,7)

Conform datelor obținute, prezența a doi factori de risc cardiovascular clasează pacienții investigați în grupa pacienților cu dislipidemie patologică importantă. Conform Programului Național Educațional de Colesterol (NCEP) din SUA, valorile recomandate de colesterol total sunt și mai reduse; în prezența unui factor de risc – 4,1 mmol/l, iar în prezența a doi sau a mai multor factori de risc – 3,4 mmol/l [20].

În literatură se discută problema interrelațiilor complexe hormoni tiroidieni – spectrul lipidic: în 2-8% cazuri de pacienți cu dislipidemii se atestă sporirea nivelului de TSH și diminuarea nivelului de T4 [15]. Aceste date reflectă o interacțiune complexă a metabolismului lipidic cu hormonii tiroidieni, care necesită un studiu special atât în aspect diagnostic, cât și în aspect terapeutic.

Pe fundal de tratament timp de 3 luni cu L-tiroxină, indicii hormonal s-au ameliorat semnificativ, normalizându-se nivelul de T4 liber. Dinamica pozitivă a indicilor hormonal corelează cu o îmbunătățire considerabilă a tabloului clinic (tabelul 3).

Tabelul 3

Indicii hormonal la pacienții cu hipotiroidie primară sub influența tratamentului cu L-tiroxină

Indicii	Pretratament (n=15)	Tratament 3 luni (n=15)	Persoane sănătoase (n=30)
TSH, μ UI/ml	68,15±8,42***	7,0±1,52*****	1,26±0,54
T4 liber, pmol/l	7,93±1,53***	16,22±1,83 ⁺⁺	15,8±1,32

Notă: veridicitatea deosebirilor versus pretratament (⁺⁺ – p<0,01; ⁺⁺⁺ – p<0,001); versus persoane sănătoase (^{***} – p<0,001).

În corelație cu indicii hormonal, am studiat indicii metabolismului lipidic (tabelul 4). Ținând cont de faptul că în studiul nostru au fost incluși pacienți fără comorbidități, dereglările metabolismului

lipidic erau exprimate moderat, iar sub influența tratamentului administrat (L-tiroxină pe parcursul a 3 luni) aveau o dinamică pozitivă, cu tendințe spre normalizare.

Tabelul 4

Dinamica indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu hipotiroidie primară sub influența tratamentului cu L-tiroxină

Indicii	Pretratament (n=15)	Tratament 3 luni (n=15)	Persoane sănătoase (n=30)
Colesterol total, mmol/l	6,80±0,58	6,10±0,57	4,81±1,21
LDL-C, mmol/l	5,00±0,36*	4,21±0,52	3,12±0,58
HDL-C, mmol/l	1,81±0,15*	1,54±0,16	1,29±0,16
Trigliceride, mmol/l	2,02±0,36	1,83±0,40	1,78±0,42

Notă: veridicitatea deosebirilor versus pretratament (p>0,05); versus persoane sănătoase (* – p<0,05).

Conform datelor din literatură, tratamentul de substituție cu L-tiroxină timp de 4-6 săptămâni conduce la o ameliorare considerabilă a profilului lipidic [12]. Rezultatele tratamentului de substituție asupra profilului lipidic la pacienții cu hipotiroidie sunt diferite: unii autori au depistat modificări pozitive, alții au constatat schimbări neesențiale [6, 12]. Sub influența terapiei de substituție la femei cu hipotiroidie subclinică, nivelul de lipide s-a redus în 23,5% cazuri [6].

Creșterea hiperlipidemiei poate fi considerată un indice important pentru mărirea dozei de L-tiroxină.

Concluzii

1. Pentru modificările metabolismului lipidic în hipotiroidia primară este caracteristică creșterea concentrației colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor.

2. Dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie corespund unui risc cardiovascular major.

3. Pe fundal de tratament de substituție cu L-tiroxină are loc ameliorarea indicilor aterogeni ai metabolismului lipidic.

Bibliografie

- Abrams J.J., Grundy S.M. *Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man*. In: J. Lipid. Res., 1981, nr. 22, p. 323-338.
- Ashizawa K., Imaizumi M., Usa T. et al. *Metabolic cardiovascular risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism*. In: Clin. Endocrinol., 2010, nr. 72(5), p. 695-698.
- Bicikova M., Tallova J., Hill M. et al. *Effect of treatment of hypothyroidism on the plasma concentrations of neuroactive steroids and homocysteine*. In: Clin. Chem. Lab. Med., 2001; nr. 39, p. 753-757.
- Cooper D.S. *Subclinical hypothyroidism*. In: N. Engl. J. Med., 2001; nr. 345, p. 260-265.

5. Dernellis J., Panaretou M. *Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism*. In: Am. Heart J., 2002; nr. 143, p. 718-724.
6. Ganotakis E.S., Mandalaki K., Tampakaki M. et al. *Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy*. In: Angiology, 2003; nr. 54(5), p. 569-576.
7. Liberopoulos E., Miltiados G., Elisaf M. *Impressive lipid changes following hypolipidaemic drug administration can unveil subclinical hyperthyroidism*. In: Diabet Obes. Metab., 2001; nr. 3, p. 97-98.
8. Miettinen T. *Mechanism of serum cholesterol reduction by thyroid hormones in hypothyroidism*. In: J. Lab. Clin. Med., 1968; nr. 7, p. 537-547.
9. Morris M.S., Bostom A.G., Jacques P.F. et al. *Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey*. Atherosclerosis, 2001; nr. 155, p. 195-200.
10. Muller B., Tsakiris D.A., Roth C.B. et al. *Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease*. In: Eur. J. Clin. Invest., 2001; nr. 31, p. 131-137.
11. Nikolaeva A.V., Pimenov L.T. *Lipid metabolism and functional status of the kidney in hypothyroid patients depending on the phase of disease*. In: Ter. Arkh., 2009; nr. 74, p. 20-23.
12. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. *Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile*. In: Open Cardiovasc. Med. J., 2011; nr. 5, p. 76-84.
13. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. *Subclinical thyroid disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnoses and Management*. In: JAMA, 2004; nr. 291(2), p. 228-238.
14. Tan K.C., Shiu S.W., Kung A.W. *Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998; nr. 83, p. 140-143.
15. Tsimihodimos V., Bairaktari E., Tzallas C. et al. *The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic*. In: Thyroid, 1999; nr. 9(4), p. 365-368.
16. Vunderpump M., Tunbridge W. French J. *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey*. In: Clin. Endocrinol., 1995; nr. 43, p. 55-68.
17. Walton K.W., Scott P.J. et al. *The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alterations of the metabolism and turnover of 131I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis*. In: Clin. Sci., 1965; nr. 29, p. 217-224.
18. Zambon A., Bertocco S., Vitturi N. et al. *Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins*. In: Biochem. Soc. Trans. 2003; nr. 31, p. 1070-1074.
19. Zbranca E. *Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine*. Polirom, 2007.
20. Окорочков А.Н. *Диагностика болезней сердца и сосудов*. Том 7, 2003.

Lorina Vudu, dr. med., conf. univ.,
 șef Catedră Endocrinologie,
 USMF Nicolae Testemițanu
 Mob.: 079314035
 E-mail: lorina_vudu@yahoo.com

