

## CONSUMUL DE ALCOOL ȘI INFECȚIA BACTERIANĂ – FACTORI PRECIPITANȚI SEVERI ÎN CIROZA HEPATICĂ

**Rodica BUGAI, Adriana GORIȚA**  
Disciplina de medicină internă - semiologie,  
Departamentul Medicină Internă,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).09)

### Rezumat

**Introducere.** Cirozele hepatice cauzate sau asociate consumului de alcool reprezintă un risc sever pentru infecții, care cresc semnificativ rata de internare și mortalitate a acestor pacienți. **Scopul** cercetării a constat în studierea corelației alcool-infecții bacteriene ca factori precipitanți la pacienții cu ciroză hepatică. **Materialle și metode.** S-a efectuat analiza surselor bibliografice la tema dată, folosind următoarele baze de date: PubMed, Cochrane Library Register of RCT, ResearchGate, MedLine, EMBASE, Index Medicus. **Concluzii.** Pacienții cu ciroză asociată consumului de alcool prezintă un risc major de infecții, care agravează evoluția bolii și cresc numărul deceselor. Clinica infecțiilor la persoanele cu ciroză poate fi deseori subtilă, de aceea este necesară o evaluare complexă, prevenția primară și secundară și un tratament adecvat și comprehensiv, care sunt elementele-cheie în reducerea consecințelor negative grave, îmbunătățirea calității vieții, creșterea ratei de supraviețuire, diminuarea numărului de internări și a costurilor suplimentare.

**Cuvinte-cheie:** consum de alcool, infecție bacteriană, ciroză hepatică

### Summary

#### **Alcohol consumption and bacterial infection – severe precipitating factors in liver cirrhosis**

**Introduction.** Liver cirrhosis caused or associated with alcohol consumption represents a severe risk for infections, which significantly increase the hospitalization and mortality rate of these patients. The purpose of the research was to study the correlation between alcohol and bacterial infections as precipitating factors in patients with liver cirrhosis. **Materials and methods.** An analysis of bibliographic sources on the given topic was performed using the following databases: PubMed, Cochrane Library Register of RCT, ResearchGate, MedLine, EMBASE, Index Medicus. **Conclusions.** Patients with cirrhosis associated with alcohol consumption represent a major risk of infections, which worsen the course of the disease and increase the number of deaths. The clinic of infections in people with cirrhosis can often be subtle, so complex evaluation, primary and secondary prevention and timely and complex treatment are necessary, which are key points to reduce serious negative consequences, improve quality of life, increase survival rate, reduce the frequency of hospitalizations and additional costs.

**Keywords:** alcohol consumption, bacterial infection, liver cirrhosis

### Резюме

#### **Употребление алкоголя и бактериальные инфекции – серьезные предрасполагающие факторы цирроза печени**

**Введение.** Цирроз печени, вызванный или связанный с употреблением алкоголя, представляет собой серьезный риск инфекций, которые значительно увеличивают частоту госпитализаций и смертность этих пациентов.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь алкогольной и бактериальной инфекции как провоцирующих факторов у больных циррозом печени. **Материалы и методы.** Проведен анализ библиографических источников по заданной теме с использованием следующих баз данных: PubMed, Cochrane Library Register of RCT, ResearchGate, MedLine, EMBASE, Index Medicus. **Выводы.** Пациенты с циррозом печени, связанным с употреблением алкоголя, представляют большую группу риска по инфекциям, которые усугубляют течение заболевания и увеличивают число летальных исходов. Клиника инфекций у людей с циррозом печени часто может быть малозаметной, поэтому необходима комплексная оценка, первичная и вторичная профилактика и своевременное и комплексное лечение, которые являются ключевыми моментами для уменьшения серьезных негативных последствий, улучшения качества жизни, повышения выживаемости, снижения частоты госпитализаций и дополнительных затрат.

**Ключевые слова:** употребление алкоголя, бактериальные инфекции, цирроз печени

### Introducere

Cirozele hepatice reprezintă un risc sever pentru infecții, care cresc semnificativ rata de internare și mortalitate a acestor pacienți. Infecțiile sunt cea mai importantă cauză de deces la persoanele cu ciroză decompensată cauzată de imunitatea umorală și celulară deprimată provocată de disfuncția hepatică, disbioza intestinală, translocarea bacteriană exacerbată în special de hipertensiunea portală, factorii genetici. Circa 50% din internările în spital ale pacienților cu ciroză se datorează infecțiilor [1, 2, 3].

Studiul CANONIC, efectuat de Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL) și Consorțiumul Insuficienței Hepatice Cronice (CLIF), a calificat alcoolul și infecțiile bacteriene ca fiind cei mai frecvenți factori precipitanți pentru dezvoltarea sindromului de insuficiență hepatică acută suprapu-

să bolii hepatice cronice (ACLR), care este cea mai des întâlnită formă de decompensare acută a cirozei [4].

Consumul excesiv și cronic de alcool afectează practic toate organele, dar ficatul suferă cel mai timpuriu, cu cel mai mare grad de leziuni tisulare, deoarece este principalul loc al metabolismului etanolului. Afectarea hepatocitelor, care constituie circa 70% din țesutul hepatic, conduce în timp la dezvoltarea steatozei, hepatitei și fibrozei/cirozei [5].

Susceptibilitatea la hepatită alcoolică și ciroză poate fi influențată de factori genetici care influențează metabolismul etilic, sex, dietă și bolile hepatice concomitente [6].

În paralel cu afectarea țesutului hepatic, alcoolul, prin diverse mecanisme, este un factor important de favorizare a dezvoltării infecțiilor severe la acești pacienți, ceea ce se soldează cu un număr mare de spitalizări și decese.

Înțelegerea profundă a mecanismelor de afectare a țesutului hepatic contribuie la elaborarea de noi metode de tratament, care fiind aplicate oportun și în paralel cu sistarea consumului de alcool și prevenția complicațiilor, minimalizează apariția complicațiilor cauzate de infecții, decompensarea acută hepatică și decesele.

**Scopul** acestei cercetări a constat în evaluarea corelației dintre consumul de alcool și infecțiile bacteriene ca factori precipitanți la pacienții cu ciroză hepatică.

**Materiale și metode.** S-a efectuat o analiză a surselor bibliografice la tema dată, folosind următoarele baze de date: PubMed, Cochrane Library Register of RCT, ResearchGate, MedLine, EMBASE, Index Medicus.

## Rezultate și discuții

În prezent, există numeroase studii care reflectă mecanismul de implicare a alcoolului în afectarea țesutului hepatic, patogeneză complexă a susceptibilității acestor pacienți pentru dezvoltarea infecțiilor și metodele de profilaxie și tratament, care, aplicate oportun, pot crește rata de supraviețuire și calitatea vieții acestor pacienți.

Alcoolul poate exercita acțiune nocivă asupra țesutului hepatic prin dezvoltarea de steatoză, hepatită și fibroză/ciroză hepatică. Aceste stadii evoluează de regulă, consecutiv, însă consumatorii cronici de alcool pot dezvolta uneori ciroză hepatică fără a trece prin faza de hepatită, iar hepatitele alcoolice se pot instala uneori brusc și evolua rapid, ducând la deces înainte de apariția cirozelor. Sistarea consumului de alcool în fazele de steatoză hepatică și hepatită poate duce la reversibilitatea proceselor patologice, în timp ce în stadiul de fibroză/ciroză poate ajuta la stabilizarea afecțiunii [6].

Mecanismele prin care alcoolul afectează ficatul sunt complexe și parțial controversate, lăsând unele semne de întrebare. Marea parte a alcoolului consumat este metabolizată în ficat cu implicarea enzimei alcooldehidrogenaza, care, prin procesul de oxidare, formează acetaldehida, o substanță extrem de toxică pentru celule, chiar și în concentrații minime [7]. O altă cale de metabolizare a alcoolului în ficat până la acetaldehidă este sistemul de oxidare a enzimelor microsomale prin intermediul citocromului P450 2E1 sau CYP2E1, care se găsește în reticulul endoplasmatic al celulelor hepatice. Stimularea excesivă a acestei căi de către alcool și alte produse (ex. grăsimi) duce la formarea unui număr mare de radicali liberi. Importanța acestei căi de metabolizare a alcoolului crește odată cu creșterea duratei și consumului de alcool [6].

Consumul cronic și excesiv de alcool crește nivelul de radicali liberi, scade nivelul de antioxidanți, induce hipoxie în alte țesuturi prin utilizarea în exces a oxigenului în celulele ficatului, crește nivelul de agenți inflamatori ca răspuns la inflamația tisulară hepatică, provoacă un dezechilibru al unor molecule biologice și poate activa alte mecanisme care contribuie la deteriorarea țesuturilor [6]. Se modifică nivelul de eicosanoide în ficat prin reducerea producției de prostoglandine și prostaciline, care protejează ficatul și creșterea nivelului de tromboxan B2 și, posibil, leicotriene B4, care afectează ficatul [8]. În plus, consumul excesiv de alcool determină o creștere a nivelului de citokine, produse de diferite celule ale sistemului imunitar, inclusiv celulele Kupffer. Citokinele, în special  $\alpha$ -TNF, afectează direct și indirect celulele hepatice și stimulează ficatul să producă alte citokine [9].

Alcoolul crește permeabilitatea intestinală pentru endotoxine, (lipopoli-zaharide), componente ale membranelor majorității bacteriilor și care, ajung în ficat prin trecerea barierei intestinale, stimulând celulele Kupffer să elibereze substanțe chimice, care favorizează inflamația și hypoxia. Pe termen lung, acest proces poate oferi un stimul continuu celulelor Kupffer care perpetuează inflamația în boala alcoolică a ficatului [6].

Patologiile ficatului sunt multifactoriale, iar alcoolul poate avea un rol decisiv în progresarea cirozei de orice etiologie [10].

Modificările induse de consumul cronic și în exces de alcool au consecințe atât la nivelul ficatului, cât și la nivelul sistemului în ansamblu, creând condiții favorabile pentru dezvoltarea infecțiilor severe.

Riscul de apariție al sepsisului la consumatorii de alcool crește odată cu creșterea severității bolii hepatice și este mai frecvent la pacienții cu ciroză

hepatică. Sepsisul este un răspuns imunologic la un proces infecțios care duce la agravarea bolii hepatice, cauzând disfuncții circulatorii prin hipovolemie, leziuni ale hepatocitelor induse de ischemie și, nu în ultimul rând, determinând sindromul de insuficiență hepatică acută suprapusă bolii hepatice cronice (ACLF) și insuficiența multiorganică. În cazul cirozei, persistența translocației bacteriene sau a infecțiilor bacteriene induce o stare proinflamatoare care epuizează răspunsul imun, favorizând și mai mult dezvoltarea sepsisului. Acesta devine un motiv de internare în unitățile de terapie intensivă, cu o rată de mortalitate de până la 90% [1, 3].

Există mai multe mecanisme prin care infecția poate declanșa o stare de șoc septic și insuficiență hepatică la un pacient cirotic: scăderea rezistenței vasculare și a răspunsului la  $\alpha$ -adrenoreceptori, insuficiența suprarenală relativă și de ventricul stâng, disfuncția diastolică [11].

Injuria renală acută (IRA) apare la aproximativ o treime dintre pacienții cu ciroză și sepsis, prezentând un prognostic nefavorabil [11, 12].

Un studiu efectuat în Brazilia a constatat că la pacienții cu sindrom de insuficiență hepatică acută suprapusă bolii hepatice cronice la consum de alcool și prezența infecției, rata mortalității la internare a fost de 33,9% și 29,7% la cei care au dezvoltat acest sindrom în timpul spitalizării [13].

Un alt studiu european a evaluat rolul bacteriilor MDR (multi-drog-rezistente) la pacienții cu ACLF, eșantionul de studiu incluzând 883 de pacienți, din care 32,2% erau infectați, bacteriile MDR fiind identificate în 37,9% dintre aceste cazuri [14].

Complicațiile asociate pacienților cu ciroză hepatică și consum cronic de alcool sunt diverse. Peritonita bacteriană spontană (PBS) este o complicație frecventă și severă, cu o mortalitate de până la 30%, provocată de bacterii MDR, ocupă primul loc printre infecții în întreaga lume. Infecția tractului urinar (ITU) ocupă locul doi în Europa, în America fiind la fel de frecventă ca PBS și reprezentând circa 60% din infecții. Pneumonia este a treia cea mai frecventă infecție, cu excepția Asiei, unde ocupă locul doi după PBS [15, 16].

Spectrul infecțiilor la acești pacienți poate fi divers, bacteriile Gram negative fiind cel mai frecvent izolate (59,4%) în PBS, empiemul bacterian spontan, ITU și bacteriemia spontană (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*), iar cele Gram pozitive (*Staphylococcus aureus* și *Streptococcus viridans*) - în PBS, empiem bacterian spontan, bacteremiile spontane, infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi; în ITU - *Enterococcus faecalis* și *faecium*; în pneumonie - *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pneumoniae*. Prevalența infecțiilor cauzate de mi-

croorganisme multidrog rezistente a fost estimată la 40,2% în cazurile pacienților cu infecții cu o cultură pozitivă [15].

Pacienții cu ciroză și infecții bacteriene clinic pot prezenta adesea simptome subtile sau pot fi asimptomatici. Cu toate acestea, chiar și cea mai mică suspexie de infecție bacteriană necesită un diagnostic precoce și tratament empiric cu antibiotice de spectru larg. Ajustarea adecvată a dozei este esențială pentru a preveni dezvoltarea rezistenței bacteriene, frecvent întâlnită pe parcursul tratamentului, îndeosebi în primele zile.

Prevenția dezvoltării infecțiilor la pacienții cirolici este esențială *la nivel primar* (prevenirea infecției sau recidivei prin vaccinare, alimentație echilibrată, utilizarea rațională a inhibitorilor pompei protonice (IPP), administrarea regulată la vârstnici a beta-blocantelor, statinelor etc.), *secundar* (bazată pe prevenirea disfuncției organice induse deja de infecție, diagnosticul precoce și tratamentul adecvat cu antibiotice cu spectru larg ca imipenem/cilastatină cu/fără vancomicină; albumina inclusă în prevenția secundară administrată la pacienții cu PBS previne injuria renală acută) și *terțiar* (În cazul instalării insuficienței organice – prin substituție renală, terapie vasopresoare și ventilație mecanică) [1].

Numărul mare de pacienți cu ciroză hepatică de diversă etiologie în Republica Moldova, la care se confirmă și consumul de alcool și care dezvoltă destul de frecvent complicații severe, impune necesitatea realizării unui studiu clinic complex pentru o mai bună înțelegere a acestei probleme.

## Concluzii

Pacienții cu ciroză asociată consumului de alcool prezintă un risc major de dezvoltare a infecțiilor, care contribuie la agravarea evoluției bolii și la creșterea ratei de mortalitate. Clinica infecțiilor la persoanele cu ciroză poate fi deseori subtilă, de aceea este imperativ necesară o evaluare complexă, aplicarea măsurilor de prevenție primară și secundară, precum și un tratament adecvat și complex. Aceste abordări reprezintă punctele-cheie pentru reducerea consecințelor negative grave, îmbunătățirea calității vieții pacienților, creșterea ratei de supraviețuire, scăderea frecvenței internărilor și a costurilor suplimentare.

**Declarație de conflict de interese.** Autorii nu au niciun potențial conflict de interese.

## Bibliografie

1. Anand V.K., Madhumita P., Juan P.A. et al. Early Diagnosis and Prevention of Infections in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2022; 42(03): 293-312.

2. Navasa M., Fernández J., Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 31 (07) 616-625.
3. Levesque E., Saliba F., Ichai P., Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014; 60 (03) 570-578.
4. Moreau R., Jalan R., Gines P, Pavesi M., Angeli P, Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(2013), pp.1426-1437, 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
5. Osna N.A., Donohue T.M. Jr., Kharbanda K.K. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res.* 2017; 38(2): 147–161.
6. Jacquelyn J.M. Exploring Alcohol's Effects on Liver Function <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh21-1/05.pdf>, accesat 10 iulie 2023.
7. Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 106(4):1085–1105, 1994.
8. Nanji A.A., Khettry U., Sadrzadeh S.M.H., Yamanaka T. Severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease: Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leukotriene B4, and thromboxane B2. *American Journal of Pathology* 142(2): 367–373, 1993.
9. McClain C., Hill D., Schmidt J., Diehl A.M. Cytokines and alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease*, 1993,13(2):170–182.
10. Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M. et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Oct; 114(10): 1574–1586.
11. Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (09) 727-738.
12. Terra C., Guevara M., Torre A. et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129 (06) 1944-1953.
13. Picon R.V., Bertol F.S., Tovo C.V., Â.Z. de Mattos. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*, 28 (2017), pp. 5237-5245.
14. Fernández J., Prado V., Trebicka J., Amoros A. et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*, 70 (2019), pp. 398-411.
15. Vazquez C., Gutierrez-Acevedo M.N., Barbero S. et al. Clinical and microbiological characteristics of bacterial infections in patients with cirrhosis. A prospective cohort study from Argentina and Uruguay. *Ann Hepatol*, 2023 Jul-Aug;28(4):101097. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101097.
16. Piano S., Singh V., Caraceni P. et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology*, 156 (2019), pp. 1368-1380, 10.1053/j.gastro.2018.12.005 e10.

**Autor corespondent:****Rodica Bugai**IP USMF *Nicolae Testemițanu*

tel. +373 69762166

e-mail: rodica.bugai@usmf.md